

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 856**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14	(2006.01)	C07D 413/14	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/4155	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)
C07D 451/06	(2006.01)		
C07D 403/12	(2006.01)		
C07D 401/10	(2006.01)		
C07D 487/08	(2006.01)		
C07D 211/16	(2006.01)		
C07D 211/18	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.11.2013 PCT/US2013/070216**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14078611**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2013 E 13795973 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2925749**

54 Título: **Moduladores GPR40 de dihidropirazol**

30 Prioridad:

16.11.2012 US 201261727262 P

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

16.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ELLSWORTH, BRUCE, A.;
SHI, JUN;
EWING, WILLIAM, R.;
JURICA, ELIZABETH, A.;
HERNANDEZ, ANDRES, S.;
WU, XIMAO;
GU, ZHENGXIANG;
HONG, ZHENQIU y
O'CONNOR, STEPHEN, P.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 605 856 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

Moduladores GPR40 de dihidropirazol

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona novedosos compuestos de hidropirazol sustituidos con ácido carboxílico, y análogos de los mismos, que son moduladores de receptor acoplado a proteína G GPR40, composiciones que los contienen y tales compuestos para su uso en el tratamiento o la profilaxis de diabetes y afecciones relacionadas.

10

Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus es un trastorno progresivamente debilitante de proporciones epidémicas que conducen a varias complicaciones micro y macrovasculares y morbilidad. El tipo más común de diabetes, la diabetes tipo 2, se caracteriza por resistencia a insulina cada vez más alta asociada con una adecuada secreción de insulina después de un periodo de hiperinsulinemia compensatoria. Los ácidos grasos libres (FFA) evidencian tener una influencia en la secreción de insulina a partir de células β principalmente al incrementar la secreción de insulina estimulada por glucosa (GSIS). Se sabe que los receptores acoplados a proteína G (GPCR) expresados en células β modulan la liberación de insulina en respuesta a cambios en niveles de glucosa en plasma. GPR40, conocido también como receptor de ácido graso 1 (FFAR1), es un receptor de FFA unido a membrana que es expresado preferentemente en las isletas pancreáticas y específicamente en células β y media la secreción de insulina inducida por ácido graso de cadena media a larga. GPR40 también se expresa en células enteroendocrinas en la que la activación promueve la secreción de hormonas incretinas en el intestino, tales como GLP-1, GIP, CCK y PYY. Para reducir la carga médica de la diabetes tipo 2 a través de un control glucémico incrementado, compuestos moduladores de GPR40 son promisorios para ejercer un efecto de incretina en la promoción de GSIS así como la combinación potencial con una amplia variedad de fármacos antidiabéticos.

15

20

25

La presente invención se refiere a novedosos compuestos de dihidropirazol sustituidos que tienen la capacidad de modular GPR40. Tales compuestos son por lo tanto potencialmente útiles para el tratamiento o la profilaxis de diabetes y afecciones relacionadas.

30

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de dihidropirazol sustituidos, y análogos de los mismos, los cuales son útiles como moduladores de GPR40, incluyendo esteroisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

35

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

40

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

45

Las composiciones de la invención pueden usarse en el tratamiento y/o profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con GPR40, tales como diabetes y afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con diabetes, las complicaciones macrovasculares asociadas con diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y sus afecciones componentes, trastornos de metabolismo de glucosa, obesidad y otros males.

50

Los compuestos de la invención pueden usarse en terapia.

Los compuestos de la invención pueden usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de varias enfermedades o trastornos asociados con GPR40.

55

Los compuestos de la invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más de otros agentes.

60

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

Breve descripción de las figuras

La invención se ilustra por referencia a las figuras acompañantes descritas a continuación.

65

La figura 1 muestra una curva de excursión de glucosa en ratas en un estudio de combinación aguda de ejemplo

81, isómero 2 con BMS DPP4i.

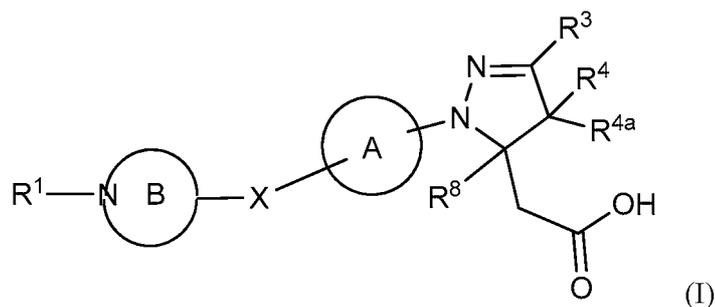
La figura 2 muestra niveles de GLP-1 en plasma después de la administración a ratas de un estudio en combinación del ejemplo 81, isómero 2 con BMS DPP4i.

5 **Descripción detallada de la invención**

I. Compuestos de la invención

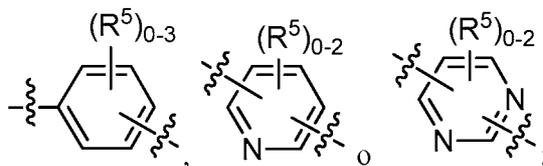
En un primer aspecto, la presente divulgación proporciona, entre otros, un compuesto de la Fórmula (I):

10



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

- 15 X se selecciona independientemente de: un enlace, O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), CH₂, CH₂CH₂, CH(alquilo C₁₋₄), OCH₂, CH₂O, OCH₂CH₂ y CH₂CH₂O;
el anillo A es independientemente

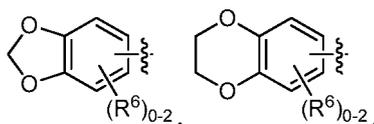


20

el anillo B es independientemente un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono, el átomo de nitrógeno mostrado en el anillo B y de 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; y el anillo B se sustituye con 0-4 R²;

25

R¹ es independientemente CO₂R⁹, SO₂R⁹,



30

fenilo, bencilo, naftilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S; en el que dicho fenilo, bencilo, naftilo y heteroarilo se sustituyen cada uno con 0-3 R⁶;

35

R², en cada aparición, se selecciona independientemente de: =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹², alcoxi C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹², haloalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹², haloalcoxi C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹², -(CH₂)_m-carbociclo C₃₋₆ sustituido con 0-1 R¹², y -(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S); en el que dicho heteroarilo se sustituye con 0-1 R¹²;

40

cuando dos grupos R² están unidos a dos átomos de carbono diferentes, se pueden combinar para formar un puente de átomos de carbono de 1 a 3 miembros sobre el anillo B;

cuando dos grupos R² se unen al mismo carbono, se pueden combinar, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un átomo de carbono de 3 a 6 miembros que contenga un anillo espiro;

R³ se selecciona independientemente de: H, halógeno, CN, OH, CO₂H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -N(alquil C₁₋₄)SO₂Ph, OR⁹, SR⁹, C(O)OR⁹, CO₂R⁹, S(O)R⁹, CONHR⁹, CON(alquilo C₁₋₄)₂, -(O)_n-(CH₂)_m-(fenilo sustituido con 0-2 R¹⁰), -(O)_n-(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S); en el que dicho heteroarilo se sustituye con 0-2 R¹⁰;

45

R⁴ se selecciona independientemente de: H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^c, alcoxi C₁₋₆ y -(CH₂)_m-carbociclo C₃₋

6 sustituido con 0-2 R^c;

R^{4a} se selecciona independientemente de: H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y -(CH₂)_m-carbociclo C₃₋₆;

R⁵, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

5 R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, alquilo de C₁₋₄, CN, SO₂(alquilo C₁₋₂), N(alquilo C₁₋₄)₂, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-1 R⁷, alcoxi C₁₋₆ sustituido con 0-1 R⁷, -(O)_n-(CH₂)_m-(carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2 R⁷) y -(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S; en el que dicho heteroarilo se sustituye con 0-2 R⁷;

10 R⁷, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, SCF₃, CN, NO₂, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SO₂(alquilo C₁₋₂) y fenilo;

R⁸ se selecciona independientemente de: H y alquilo C₁₋₄;

R⁹, en cada aparición, se selecciona independientemente de: alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_m-(cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0,2 R¹⁰), y -(CH₂)_m-(fenilo sustituido con 0-2 R¹⁰);

15 R¹⁰ y R¹², en cada aparición, se seleccionan independientemente de: OH, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, SCF₃, NO₂, CO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄) y tetrazolilo;

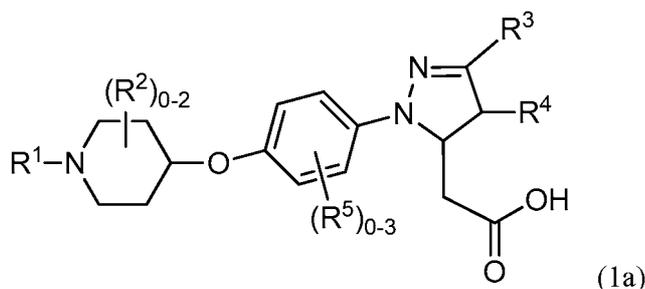
R¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente de: H, alquilo C₁₋₄ y bencilo;

R^c, en cada aparición, se selecciona independientemente de: OH, alcoxi C₁₋₄, halógeno, CF₃, OCF₃ y CN;

20 m, en cada aparición, es independientemente 0, 1 o 2; y

n, en cada aparición, se selecciona independientemente de 0 o 1.

En un segundo aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la Fórmula (1a):



25

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

R¹ es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o piridinilo sustituido con 0-3 R⁶;

30 R² es, en cada aparición, independientemente halógeno o alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona independientemente de: CF₃, 4-halo-Ph, 4-CN-Ph, 4-CO₂(alquilo C₁₋₂)-Ph, 2-halo-4-CN-Ph, y pirimidin-2-ilo;

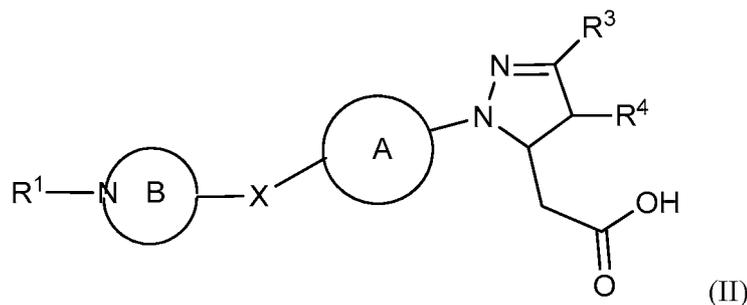
R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ o ciclopropilmetilo;

R⁵ es, en cada aparición, independientemente halógeno; y

35 R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: OH, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

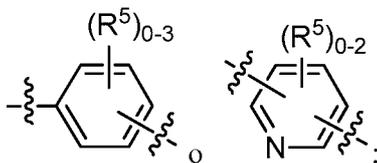
En un tercer aspecto, la presente divulgación proporciona el compuesto del primer aspecto en la que el compuesto del segundo aspecto se excluye.

40 En un cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la Fórmula (I), en la que R^{4a} es hidrógeno y R⁸ es hidrógeno, caracterizado además por la Fórmula (II):



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

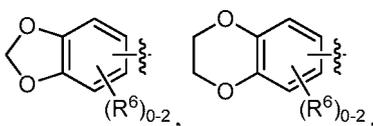
X se selecciona independientemente de: un enlace, O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), CH₂, CH₂CH₂, CH(alquilo C₁₋₄), OCH₂, CH₂O, OCH₂CH₂ y CH₂CH₂O;
el anillo A es independientemente



5

el anillo B es independientemente un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y el átomo de nitrógeno mostrado en el anillo B; y el anillo B se sustituye con 0-4 R²;
R¹ es independientemente CO₂(alquilo C₁₋₄), CO₂Bn,

10



fenilo, bencilo, naftilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S; en el que dicho fenilo, bencilo, naftilo y heteroarilo se sustituyen cada uno con 0-3 R⁶;

15

R², en cada aparición, se selecciona independientemente de: =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹², alcoxi C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹², haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y bencilo;

cuando dos grupos R² están unidos a dos átomos de carbono diferentes, se pueden combinar para formar un puente de átomos de carbono de 1 a 3 miembros sobre el anillo B;

20

cuando dos grupos R² están unidos al mismo carbono, se pueden combinar, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un átomo de carbono de 3 a 6 miembros que contenga un anillo espiro;

R³ se selecciona independientemente de: H, halógeno, CN, SO₂(alquilo C₁₋₄), CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)SO₂Ph, -(O)_n-(CH₂)_m-(fenilo sustituido con 0-2 R¹⁰) y -(O)_n-(CH₂)_m-(un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S; en el que dicho heteroarilo se sustituye con 0-2 R¹⁰);

25

R⁴ se selecciona independientemente de: H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y -(CH₂)_m-carbociclo C₃₋₆;

R⁵, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, alquiltio C₁₋₄, CN, SO₂(alquilo C₁₋₂), N(alquilo C₁₋₄)₂, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R⁷, alcoxi C₁₋₄ sustituido con 0-1 R⁷, -(O)_n-(CH₂)_m-(carbociclo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R⁷), -(CH₂)_m-(naftilo sustituido con 0-2 R⁷), y -(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono, y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S; en el que dicho heteroarilo se sustituye con 0-2 R⁷);

30

R⁷, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, SCF₃, CN, NO₂, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SO₂(alquilo C₁₋₂) y fenilo;

35

R¹⁰ y R¹², en cada aparición, se seleccionan independientemente de: OH, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, SCF₃, NO₂, CO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄) y tetrazolilo;

R¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente de: H, alquilo C₁₋₄ y bencilo;

m, en cada aparición, es independientemente 0, 1 o 2; y

40

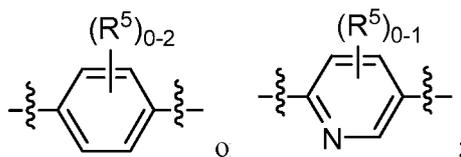
n, en cada aparición, es independientemente 0 o 1.

En un quinto aspecto, la presente divulgación proporciona el compuesto del cuarto aspecto en el que se excluye el compuesto del segundo aspecto.

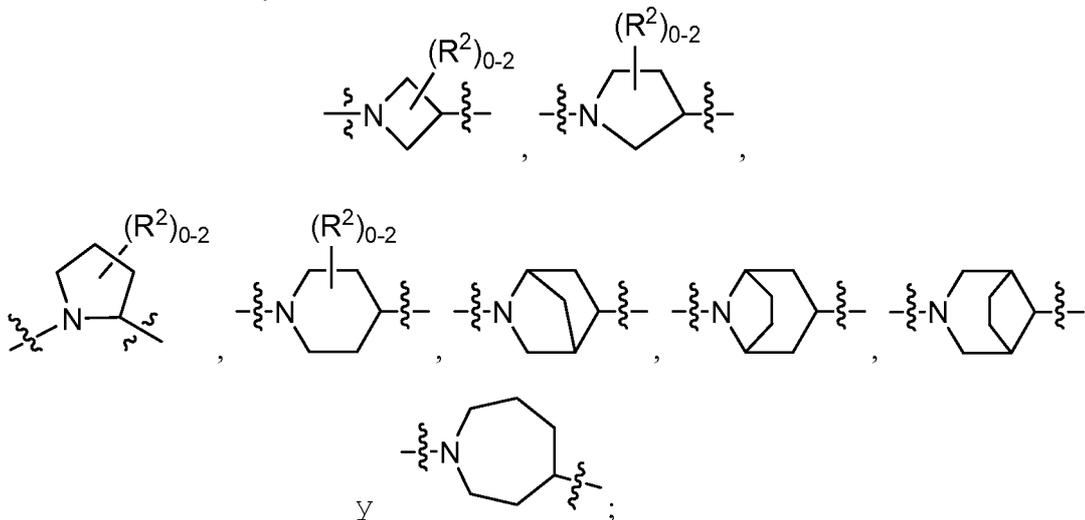
45 En un sexto aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o un esteroisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera del primero, tercero, cuarto y quinto aspectos, en la que:

X se selecciona independientemente de: un enlace, O, NH, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), OCH₂, CH₂O, OCH₂CH₂ y CH₂CH₂O;
el anillo A es independientemente

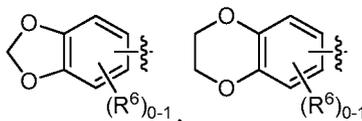
50



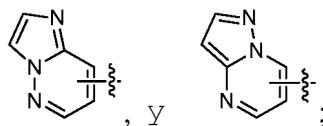
el anillo B se selecciona independientemente de:



R¹ es independientemente CO₂(alquilo C₁₋₄), CO₂Bn,

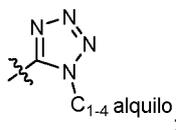


fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o un heteroarilo sustituido con 0-2 R⁶; en el que dicho heteroarilo se selecciona de: furanilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo,



R², en cada aparición, se selecciona independientemente de: =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹², alcoxi C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹² y bencilo;

R³ se selecciona independientemente de: H, halógeno, CN, SO₂(alquilo C₁₋₄), CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, -N(alquilo C₁₋₄)SO₂Ph, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, fenilo, bencilo, fenoxi, benzoxi, oxazolilo, 1-alquilo C₁₋₄-pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, -O-piridinilo, pirimidinilo, -O-pirimidinilo, y

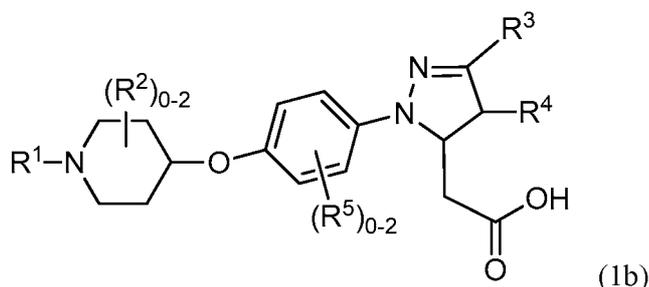


en la que cada una de dichos restos de anillo se sustituye con 0-2 R¹⁰;

R⁴ se selecciona independientemente de: H, halógeno, alquilo C₁₋₄ y -(CH₂)_m-carbociclo C₃₋₆; y

R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 OH, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN, SO₂(alquilo C₁₋₂), N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, bencilo y oxazolilo.

En un séptimo aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la Fórmula (1b):



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

R¹ es fenilo sustituido independientemente con 0-3 R⁶ o piridinilo sustituido con 0-3 R⁶;

R² es, en cada aparición, independientemente halógeno o alquilo C₁₋₄;

10 R³ se selecciona independientemente de: CF₃, 4-halo-Ph, 4-CN-Ph, 4-CO₂(alquilo C₁₋₂)-Ph, 2-halo-4-CN-Ph, y pirimidin-2-ilo;

R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ o ciclopropilmetilo;

R⁵ es, en cada aparición, independientemente halógeno;

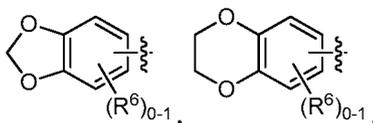
R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: OH, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

15 En un octavo aspecto, la presente divulgación proporciona el compuesto del primer aspecto en el que el compuesto del séptimo aspecto se excluye.

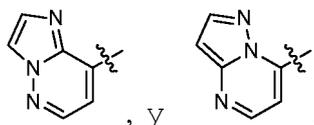
En un noveno aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o un esteroisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera del

20 primero, tercero, cuarto, quinto, sexto y octavo aspectos, en la que:

R¹ es independientemente

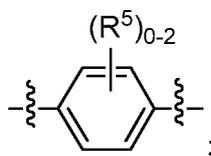


25 fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o un heteroarilo sustituido con 0-2 R⁶; en el que el heteroarilo se selecciona de: tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo,

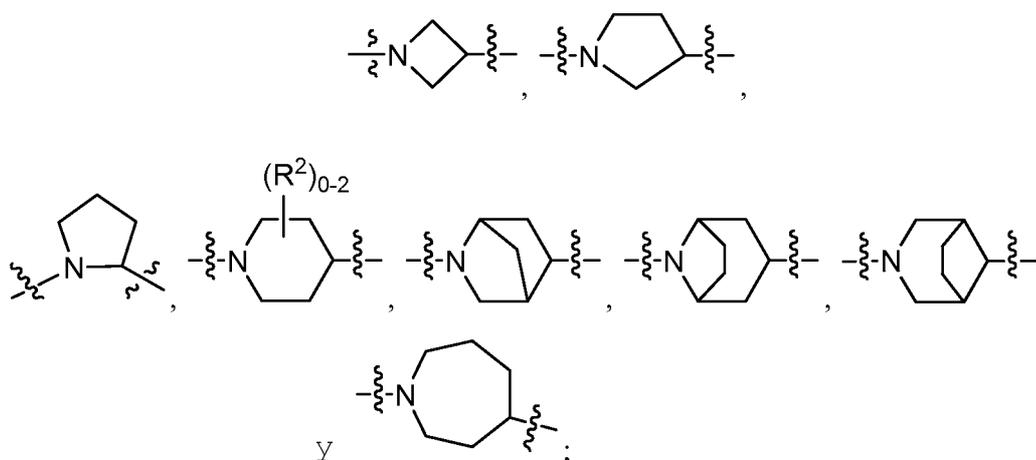


30 En un décimo aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o un esteroisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera del primero, tercero, cuarto, quinto, sexto, octavo y noveno aspectos, en la que:

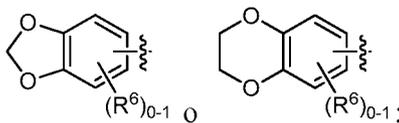
35 X se selecciona independientemente de: O, N(CH₃), CH₂, CH₂O, y CH₂CH₂O; el anillo A es



40 el anillo B se selecciona independientemente de:



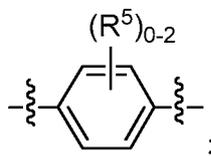
5 R^1 es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R^6 , piridinilo sustituido con 0-2 R^6 , pirazinilo sustituido con 0-2 R^6 , pirimidinilo sustituido con 0-2 R^6 , tiazolilo sustituido con 0-2 R^6 ,



10 R^2 , en cada aparición, se selecciona independientemente de: OH, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 R^{12} , alcoxi C_{1-4} sustituido con 0-1 alcoxi C_{1-4} , bencilo y tetrazolilmetilo;
 R^3 se selecciona independientemente de: H, halógeno, CN, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , fenilo, bencilo, fenoxi, benzoxi, -N(alquilo C_{1-4})SO₂Ph, 1-alquilo C_{1-4} -pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, -O-piridinilo, pirimidinilo y -O-pirimidinilo; en el que dicho fenilo, bencilo, fenoxi y piridinilo se sustituyen cada uno con 0-2 R^{10} ;
 R^4 es independientemente alquilo C_{1-4} o -CH₂-cicloalquilo C_{3-6} ;
 R^6 , en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, CN, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} , bencilo y oxazolilo;
 R^{10} , cada se presenta, se selecciona independientemente de: halógeno, CN, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} y CO₂(alquilo C_{1-2}); y
 R^{12} se selecciona independientemente de: OH, CN y alcoxi C_{1-4} .

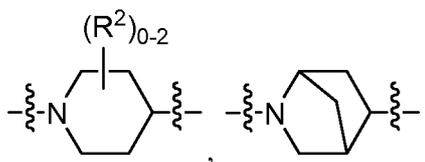
25 En un onceavo aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o un esteroisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera del primero, tercero, cuarto, quinto, sexto, octavo, noveno y décimo aspectos, en la que:

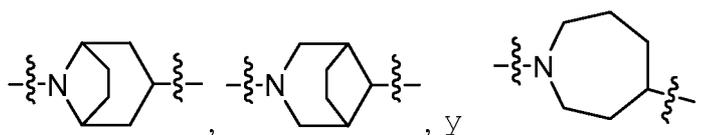
X es O;
 el anillo A es



30

el anillo B se selecciona independientemente de:





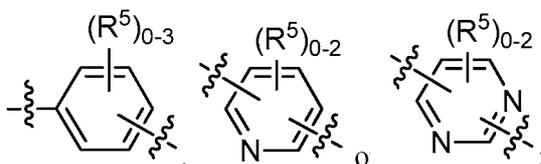
- 5 R^2 , en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 R^{12} , alcoxi C_{1-4} y bencilo;
 R^3 se selecciona independientemente de: CN, haloalquilo C_{1-4} , 4-halo-Ph, 4-CN-Ph, 4-CO₂(alquilo C_{1-2})-Ph, 2-halo-4-CN-Ph, 3-halo-4-halo-Ph, 3-CN-4-CN-Ph, y pirimidinilo;
 R^4 es independientemente alquilo C_{1-4} o -CH₂-cicloalquilo C_{3-6} ;
 R^5 es independientemente halógeno o alquilo C_{1-4} ;
10 R^6 , en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, CN, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciclopentoxi y oxazolilo; y
 R^{12} se selecciona independientemente de: OH, CN y alcoxi C_{1-4} .

15 En un doceavo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de los ejemplos ejemplificados o un esteroisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

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

20 En otro aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (I) o un esteroisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en la que:

X se selecciona independientemente de: O, S, NH, N(alquilo C_{1-4}), CH₂, CH₂CH₂, CH(alquilo C_{1-4}), OCH₂, CH₂O, OCH₂CH₂ y CH₂CH₂O;
25 el anillo A es independientemente



30 el anillo B es independientemente un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono, el átomo de nitrógeno mostrado en el anillo B y 0-1 heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S; y el anillo B se sustituye con 0-4 R^2 ;

R^1 es independientemente CO₂R⁹, fenilo, bencilo, naftilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S; en el que dicho fenilo, bencilo, naftilo y heteroarilo se sustituyen cada uno con 0-3 R^6 ;

35 R^2 , en cada aparición, se selecciona independientemente de: =O, OH, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , y -(CH₂)_m-carbociclo C_{3-6} ;
dos grupos R^2 pueden combinarse, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo puenteado;

40 R^3 se selecciona independientemente de H, halógeno, CN, OH, CO₂H, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{1-4} , alquino C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OR⁹, SR⁹, C(O)OR⁹, CO₂R⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, CONHR⁹, CON(alquilo C_{1-4})₂, -(O)_n-(CH₂)_m-fenilo, -(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono seleccionados de N, NR¹¹, O y S); en el que dicho fenilo y heteroarilo se sustituyen con 0-2 R^{10} ;

R^4 se selecciona independientemente de: H, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 R^c , y -(CH₂)_m-carbociclo C_{3-6} sustituido con 0-2 R^c ;

45 R^{4a} se selecciona independientemente de: H, halógeno, alquilo C_{1-4} y -(CH₂)_m-carbociclo C_{3-6} ;

R^5 , en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno y alquilo C_{1-4} ;

50 R^6 , en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, alquilo C_{1-4} , CN, SO₂(alquilo C_{1-2}), N(alquilo C_{1-4})₂, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-6} sustituido con 0-1 R^7 , alcoxi C_{1-4} sustituido con 0-1 R^7 , -(O)_n-(CH₂)_m-(carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-2 R^7), y -(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S); en el que dicho heteroarilo se sustituye con 0-2 R^7 ;

R^7 , en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , SCF₃, CN, NO₂, NH₂, NH(alquilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})₂, SO₂(alquilo C_{1-2}) y fenilo;

55 R^8 se selecciona independientemente de: H y alquilo C_{1-4} ;

R^9 , en cada aparición, se selecciona independientemente de: alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y -(CH₂)_m-fenilo;

R¹⁰, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, CN, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, SCF₃, NO₂ y CO₂(alquilo C₁₋₄);

R¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente de: H, alquilo C₁₋₄ y bencilo;

R^c, en cada aparición, se selecciona independientemente de: OH, alcoxi C₁₋₄, halógeno, CF₃, OCF₃ y CN;

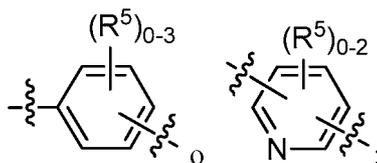
5 m, en cada aparición, es independientemente 0, 1 o 2; y

n, en cada aparición, es independientemente 0 o 1.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la Fórmula (I) o (II); o un esteroisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que:

10

X se selecciona independientemente de: un enlace, O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), CH₂, CH₂CH₂, CH(alquilo C₁₋₄), OCH₂, CH₂O, OCH₂CH₂ y CH₂CH₂O; el anillo A es independientemente



15

el anillo B es independientemente un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y el átomo de nitrógeno mostrado en el anillo B; y el anillo B se sustituye con 0-4 R²;

20

R¹ es independientemente CO₂(alquilo C₁₋₄), CO₂Bn, fenilo, bencilo, naftilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S; en el que dicho fenilo, naftilo y heteroarilo se sustituyen cada uno con 0-3 R⁶;

R², en cada aparición, se selecciona independientemente de: =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y bencilo;

25

dos grupos R² se pueden combinar, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo puenteado;

R³ se selecciona independientemente de: H, halógeno, CN, SO₂(alquilo C₁₋₄), CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄,

30

haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, fenilo, bencilo, fenoxi y un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S; en el que dicho fenilo, bencilo, fenoxi y heteroarilo se sustituye con 0-2 R¹⁰;

R⁴ se selecciona independientemente de: H, halógeno, alquilo C₁₋₄ y -(CH₂)_m-carbociclo C₃₋₆;

R⁵, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno y alquilo C₁₋₄;

35

R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, alquiltio C₁₋₄, CN, SO₂(alquilo C₁₋₂), N(alquilo C₁₋₄)₂, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R⁷, alcoxi C₁₋₄ sustituido con 0-1 R⁷, -(CH₂)_m-(cicloalquilo C₃₋₆), -O(CH₂)_m-(cicloalquilo C₃₋₆), -(CH₂)_m-(fenilo sustituido con 0-2 R⁷), -O(CH₂)_m-(fenilo sustituido con 0-2 R⁷), -(CH₂)_m-(naftilo sustituido con 0-2 R⁷), y -(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S; en el que dicho heteroarilo se sustituye con 0-2 R⁷;

40

R⁷, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, SCF₃, CN, NO₂, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₂) y fenilo;

R¹⁰, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, CN, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, SCF₃, NO₂ y CO₂(alquilo C₁₋₄);

45

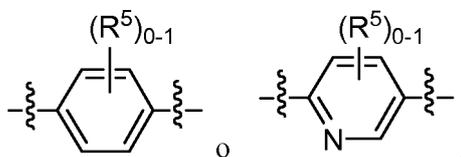
R¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente de: H, alquilo C₁₋₄ y bencilo; y

m, en cada aparición, es independientemente 0, 1 o 2.

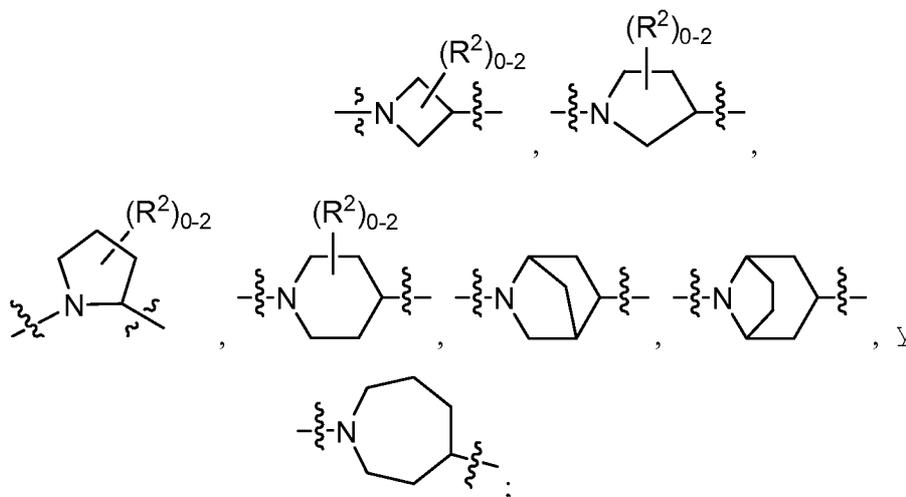
En otro aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o un esteroisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en la que:

50

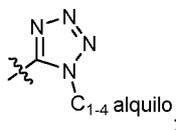
X se selecciona independientemente de: un enlace, O, NH, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), OCH₂, CH₂O, OCH₂CH₂ y CH₂CH₂O; el anillo A es independientemente



el anillo B se selecciona independientemente de:



- 5 R¹ es independientemente CO₂(alquilo C₁₋₄), CO₂Bn, fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o un heteroarilo sustituido con 0-2 R⁶; en el que dicho heteroarilo se selecciona de: furanilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo;
- 10 R², en cada aparición, se selecciona independientemente de: =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y bencilo;
- R³ se selecciona independientemente de: H, halógeno, CN, SO₂(alquilo C₁₋₄), CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, 4-halo-Ph, 4-CN-Ph, 4-CO₂(alquilo C₁₋₄)-Ph, bencilo, fenoxi, oxazolilo, pirimidinilo y



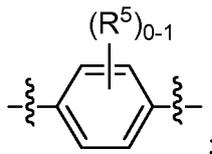
- 15 R⁴ se selecciona independientemente de: H, halógeno, alquilo C₁₋₄ y -(CH₂)_m-carbociclo C₃₋₆; y
- 20 R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 OH, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CN, SO₂(alquilo C₁₋₂), N(alquilo C₁₋₄)₂, -O-cicloalquilo C₃₋₆ y bencilo.

En otro aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o un esteroisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en la que:

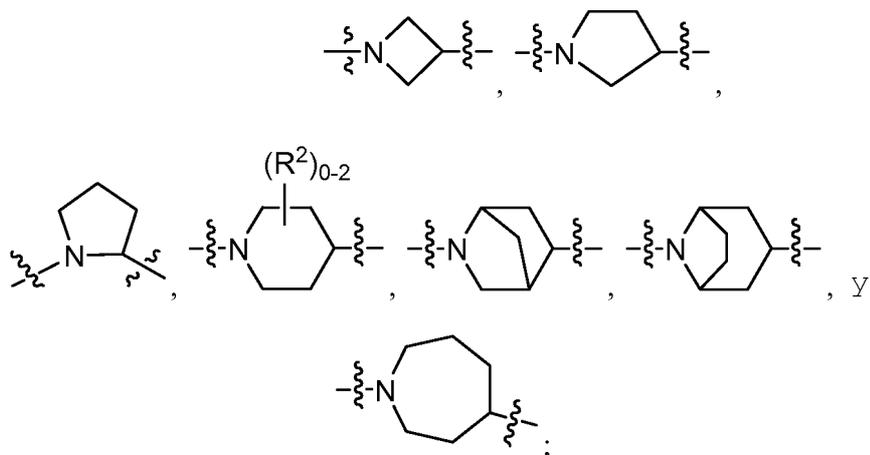
- 25 R¹ es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o un heteroarilo sustituido con 0-2 R⁶; en el que dicho heteroarilo se selecciona de: piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

En otro aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o un esteroisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo,

- 30 X se selecciona independientemente de: O, N(CH₃), CH₂, CH₂O y CH₂CH₂O;
- el anillo A es



- 35 el anillo B se selecciona independientemente de:



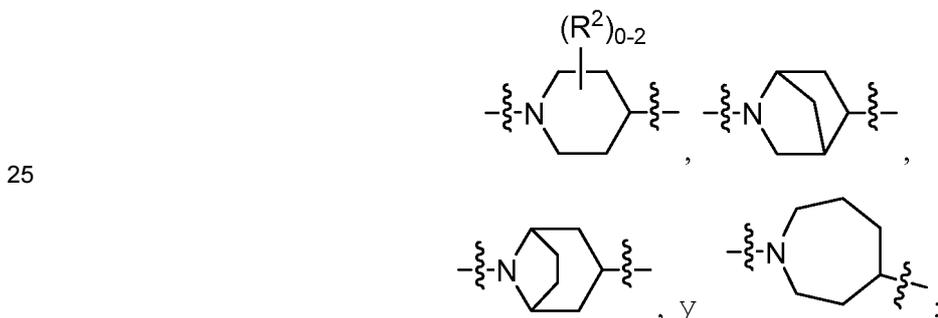
- 5 R¹ es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R⁶, piridinilo sustituido con 0-2 R⁶ o pirazinilo sustituido con 0-2 R⁶;
 R², en cada aparición, se selecciona independientemente de: OH, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y bencilo;
 R³ se selecciona independientemente de: H, halógeno, CN, alcoxi C₁₋₄, CF₃, CF₂CF₃, fenilo, 4-halo-Ph, 4-CN-Ph,
 10 4-CO₂(alquilo C₁₋₂)-Ph, 2-halo-4-CN-Ph, 2-halo-4-halo-Ph, 3-halo-4-CN-Ph, 3-CN-4-CN-Ph, bencilo, fenoxi y pirimidin-2-ilo;
 R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ o -CH₂-cicloalquilo C₃₋₆; y
 R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, CN, CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi y -O-cicloalquilo C₃₋₆.

15 En otro aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en la que:

X es O;
 el anillo A es

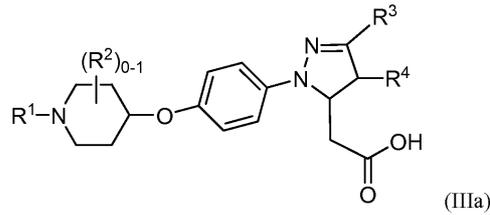


el anillo B se selecciona independientemente de:



- 30 R², en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y bencilo;
 R³ se selecciona independientemente de: CF₃, 4-halo-Ph, 4-CN-Ph, 4-CO₂(alquilo C₁₋₂)-Ph, 2-halo-4-CN-Ph, 3-halo-4-halo-Ph, 3-CN-4-CN-Ph y pirimidin-2-ilo;
 R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ o -CH₂-cicloalquilo C₃₋₆; y
 R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, y ciclopentoxi.

35 En otro aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (IIIa):



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

- 5 R¹ es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o piridinilo sustituido con 0-2 R⁶;
 R² es independientemente halógeno o alquilo C₁₋₄;
 R³ se selecciona independientemente de: CF₃, 4-halo-Ph, 4-CN-Ph, 4-CO₂(alquilo C₁₋₂)-Ph, 2-halo-4-CN-Ph y
 pirimidin-2-ilo;
 R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ o ciclopropilmetilo; y
 10 R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, y alcoxi C₁₋₄.

En otra realización, X se selecciona independientemente de: un enlace, O, CH₂, CH₂CH₂, CH(alquilo C₁₋₄), OCH₂,
 CH₂O, OCH₂CH₂ y CH₂CH₂O.

- 15 En otra realización, X se selecciona independientemente de: O, CH₂, CH₂CH₂, CH(alquilo C₁₋₄), CH₂O y CH₂CH₂O.

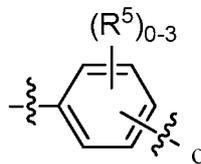
En otra realización, X es O.

En otra realización, X se selecciona independientemente de: CH₂, CH₂CH₂ y CH(alquilo C₁₋₄).

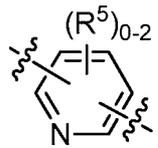
20

En otra realización, X se selecciona independientemente de: CH₂O y CH₂CH₂O.

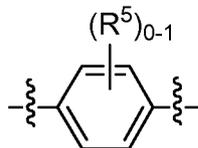
En otra realización, el anillo A es independientemente



25

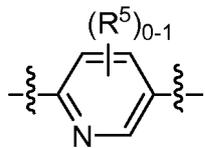


En otra realización, el anillo A es independientemente



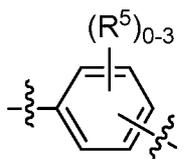
30

o

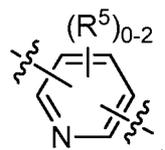


En otra realización, el anillo A es

35

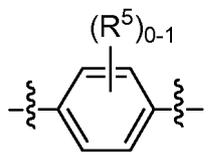


En otra realización, el anillo A es



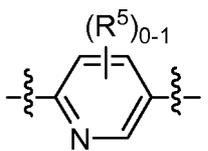
5

En otra realización, el anillo A es



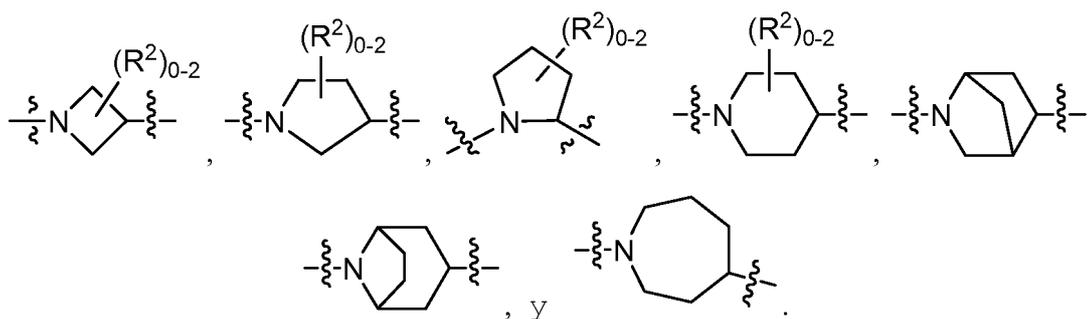
10

En otra realización, el anillo A es



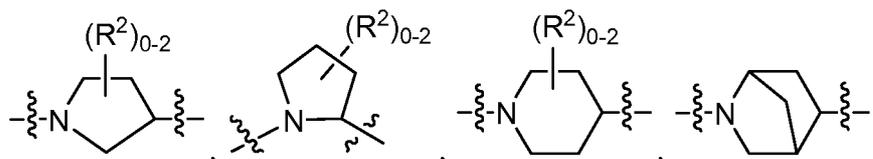
15 En otra realización, el anillo B es independientemente un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y el átomo de nitrógeno mostrado en el anillo B; y el anillo B se sustituye con 0-4 R².

En otra realización, el anillo B se selecciona independientemente de:



20

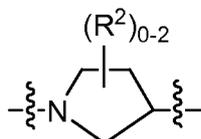
En otra realización, el anillo B se selecciona independientemente de:



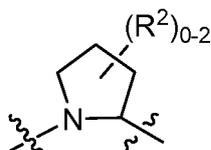
y



En otra realización, el anillo B es independientemente

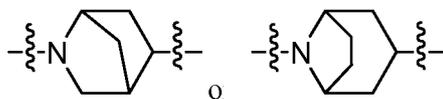
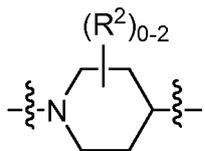


5 o



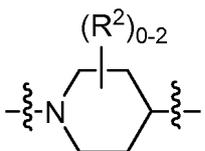
En otra realización, el anillo B es independientemente

10



En otra realización, el anillo B es

15



En otra realización, R¹ es independientemente CO₂(alquilo C₁₋₄), CO₂Bn, fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o un heteroarilo sustituido con 0-2 R⁶; en el que dicho heteroarilo se selecciona de: furanilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

20

En otra realización, R¹ es independientemente CO₂(alquilo C₁₋₄), CO₂Bn, fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o un heteroarilo sustituido con 0-2 R⁶; en el que dicho heteroarilo se selecciona de: furanilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

25

En otra realización, R¹ es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R⁶, piridinilo sustituido con 0-2 R⁶, o pirazinilo sustituido con 0-2 R⁶.

30

En otra realización, R¹ es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o piridinilo sustituido con 0-2 R⁶.

En otra realización, R¹ es fenilo sustituido con 0-3 R⁶.

En otra realización, R¹ es piridinilo sustituido con 0-2 R⁶.

35

En otra realización, R², en cada aparición, se selecciona independientemente de: =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₄,

alcoxi C₁₋₄ y bencilo.

En otra realización, R², en cada aparición, se selecciona independientemente de: =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y bencilo.

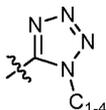
5 En otra realización, R², en cada aparición, se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y bencilo.

En otra realización, R², en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno y alquilo C₁₋₄.

10 En otra realización, dos grupos R² pueden combinarse, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar un anillo puenteado.

15 En otra realización, R³ se selecciona independientemente de: H, halógeno, CN, SO₂(alquilo C₁₋₄), CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, fenilo, bencilo, fenoxi y un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S; en el que dicho fenilo, bencilo, fenoxi y heteroarilo se sustituye con 0-2 R¹⁰.

20 En otra realización, R³ se selecciona independientemente de: H, halógeno, CN, SO₂(alquilo C₁₋₄), CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, 4-halo-Ph, 4-CN-Ph, 4-CO₂(alquilo C₁₋₄)-Ph, bencilo, fenoxi, oxazolilo, pirimidinilo y



alquilo.

25 En otra realización, R³ se selecciona independientemente de: H, halógeno, CN, alcoxi C₁₋₄, CF₃, CF₂CF₃, fenilo, 4-halo-Ph, 4-CN-Ph, 4-CO₂(alquilo C₁₋₂)-Ph, 2-halo-4-CN-Ph, 3-halo-4-halo-Ph, 3-CN-4-CN-Ph, bencilo, fenoxi y pirimidin-2-ilo.

30 En otra realización, R³ se selecciona independientemente de: H, halógeno, CN, alcoxi C₁₋₄, CF₃ y CF₂CF₃.

En otra realización, R³ es CN, CF₃ y CF₂CF₃.

35 En otra realización, R³ se selecciona independientemente de: fenilo, 4-halo-Ph, 4-CN-Ph, 4-CO₂(alquilo C₁₋₂)-Ph, 2-halo-4-CN-Ph, 3-halo-4-halo-Ph, 3-CN-4-CN-Ph, bencilo, fenoxi y pirimidin-2-ilo.

En otra realización, R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ o -CH₂-cicloalquilo de C₃₋₆.

En otra realización, R⁴ es alquilo C₁₋₄.

40 En otra realización, R⁴ es independientemente -CH₂-cicloalquilo C₃₋₆.

45 En otra realización, R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 OH, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CN, SO₂(alquilo C₁₋₂), N(alquilo C₁₋₄)₂, -O-cicloalquilo C₃₋₆ y bencilo.

En otra realización, R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, CN, CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, y cicloalquilo de -O-cicloalquilo C₃₋₆.

50 En otra realización, R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

En otra realización, R¹ es fenilo sustituido con 0-3 R⁶.

55 En otra realización, R¹ es fenilo sustituido con 0-2 R⁶.

En otra realización, R¹ es fenilo sustituido con 0-1 R⁶.

En otra realización, R¹ es piridinilo sustituido con 0-2 R⁶.

60 En otra realización, R¹ es piridinilo sustituido con 0-1 R⁶.

En otra realización, R² es independientemente halógeno.

En otra realización, R² es independientemente alquilo C₁₋₄.

5 En otra realización, R³ es CF₃.

En otra realización, R³ se selecciona independientemente de: 4-halo-Ph, 4-CN-Ph, 4-CO₂(alquilo C₁₋₂)-Ph, 2-halo-4-CN-Ph y pirimidin-2-ilo.

10 En otra realización, R³ se selecciona independientemente de: 4-halo-Ph, 4-CN-Ph, 4-CO₂(alquilo C₁₋₂)-Ph y 2-halo-4-CN-Ph.

En otra realización, R⁴ es alquilo C₁₋₄.

15 En otra realización, R⁴ es ciclopropilmetilo.

En otra realización, R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

En otra realización, R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno y alquilo C₁₋₄.

20

En otra realización, R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno y alcoxi C₁₋₄.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores EC₅₀ de hGPR40 ≤ 10 μM.

25 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores EC₅₀ de hGPR40 ≤ 5 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores EC₅₀ de hGPR40 ≤ 1 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores EC₅₀ de hGPR40 ≤ 0,5 μM.

30

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores EC₅₀ de hGPR40 ≤ 0,2 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores EC₅₀ de hGPR40 ≤ 0,1 μM.

35 II. Otras realizaciones de la invención

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

40

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

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

50 En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para elaborar un compuesto de la presente invención o un esteroisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

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

55 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además agentes terapéuticos adicionales. Ejemplos de agentes terapéuticos adicionales, de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no están limitados a, agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglucémicos, agentes anti-hiperinsulinémicos, agentes anti-retinopáticos, agentes anti-neuropáticos, agentes anti-nefropáticos, agentes anti-ateroscleróticos, agentes anti-isquémicos, agentes anti-hipertensivos, agentes anti-obesidad, agentes anti-dislipidémicos, agentes anti-hiperlipidémicos, agentes anti-hipertrigliceridémicos, agentes anti-hipercolesterolémicos, agentes anti-restenóticos, agentes anti-pancreáticos, agentes reductores de lípidos, agentes anorécticos, agentes para mejorar la memoria, agentes anti-demencia, agentes promotores de cognición, supresores del apetito, tratamientos para insuficiencia cardíaca, tratamientos para enfermedad arterial periférica y agentes anti-inflamatorios.

65

- 5 En una realización preferida, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas, en las que los agentes terapéuticos adicionales son, por ejemplo, un inhibidor de dipeptidilpeptidasa-IV (DPP4) (por ejemplo, un miembro seleccionado de saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, alogliptina y "BMS DPP4i"), y/o un inhibidor del transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) (por ejemplo, un miembro seleccionado de dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y remagliflozina).
- 10 En una realización preferida, la presente invención proporciona una composiciones farmacéuticas, en las que los agentes terapéuticos adicionales son, por ejemplo, un inhibidor de DPP4 (por ejemplo, un miembro seleccionado de saxagliptina, sitagliptina, vildagliptin,a linagliptina, alogliptina y "BMS DPP4i").
- 15 En una realización preferida, la presente invención proporciona una composiciones farmacéuticas, en las que los agentes terapéuticos adicionales son, por ejemplo, un inhibidor de SGLT2 (por ejemplo, un miembro seleccionado de: dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y remagliflozina).
- 20 En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo, u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis enfermedades o trastornos múltiples asociados con GPR40.
- 25 Ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con actividades del GPR40 que pueden prevenirse, modularse o tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no están limitadas a, diabetes, hiperglucemia, tolerancia a glucosa deteriorada, diabetes gestacional, resistencia a insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, enfermedad renal diabética, lesión renal aguda, síndrome cardiorenal, síndrome coronario agudo, cicatrización de heridas retrasada, aterosclerosis y sus secuelas, función cardiaca anormal, insuficiencia cardiaca congestiva, isquemia de miocardio, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, enfermedad de hígado graso, dislipidemia, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, baja lipoproteína de alta densidad (HDL), alta lipoproteína de baja densidad (LDL), isquemia no cardiaca, pancreatitis, trastornos de lípidos, enfermedad neurodegenerativa, deterioro cognitivo, demencia y enfermedades hepáticas tales como NASH (esteatohepatitis no alcohólica), NAFLD (enfermedad de hígado graso no alcohólica) y cirrosis hepática.
- 30 En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo, u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de diabetes, hiperglucemia, diabetes gestacional, obesidad, dislipidemia, hipertensión y deterioro cognitivo.
- 35 En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo, u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes.
- 40 En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo, u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de la hiperglucemia.
- 45 En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo, u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico, pera su uso en el tratamiento y/o profilaxis de la obesidad.
- 50 En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo, u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de la dislipidemia.
- 55 En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo, u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de la hipertensión.
- 60 En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo, u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis deterioro cognitivo.
- En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para usarse en terapia.
- 65 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para usarse en terapia en el tratamiento y/o profilaxis de varias enfermedades o trastornos asociados con GPR40.

En otra realización, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de varias enfermedades o trastornos asociados con GPR40.

5 En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva de un primero y un segundo agentes terapéuticos, en la que el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y trastornos múltiples asociados con GPR40. Preferentemente, el segundo agente terapéutico, es por ejemplo, un inhibidor de DPP4 (por ejemplo, un miembro seleccionado de saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, linagliptina y alogliptina).

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

15 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y agentes terapéuticos adicionales para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento y/o profilaxis de varias enfermedades o trastornos asociados con GPR40.

20 Cuando se desee, el compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con uno o más de otros tipos de agentes antidiabéticos y/o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos que se pueden administrar oralmente en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral separada o por inyección. El otro tipo de agente antidiabético que puede emplearse opcionalmente en combinación con el modulador del receptor GPR40 de la presente invención puede ser uno, dos, tres o más agentes antidiabéticos o agentes anti-hiperglucémicos que se pueden administrar oralmente en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral separada o por inyección para producir un beneficio farmacológico adicional.

25 Los agentes antidiabéticos usados en la combinación con el modulador del receptor GPR40 de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, secretadores de insulina o sensibilizadores de insulina, otros moduladores del receptor GPR40 u otros agentes antidiabéticos. Estos agentes incluyen, pero no están limitados a, inhibidores de DPP4 (por ejemplo, sitagliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina y vildagliptina), biguanidas (por ejemplo, metformina y fenformina), sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, blimepirida y glipizida), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), agonistas de PPAR γ tales como tiazolidinodionas (por ejemplo, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas dobles de PPAR α/γ (por ejemplo, muraglitazar, tesaglitazar y aleglitazar), activadores de glucocinasa, moduladores del receptor GPR119 (por ejemplo, MBX-2952, PSN821 y APD597), moduladores del receptor GPR120 (por ejemplo, como los descritos en Shimpukade, B. et al. *J. Med. Chem.* 2012, 55(9), 4511-4515), inhibidores de SGLT2 (por ejemplo, dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y remagliflozina), inhibidores de MGAT (por ejemplo, como los descritos en Barlind, J. G. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23(9), 2721-2726; o US20130143843A1), análogos de amilina tales como pramlintida y/o insulina.

40 El modulador del receptor GPR40 de la presente invención también se puede emplear opcionalmente en combinación con agentes para tratar complicación de diabetes. Estos agentes incluyen inhibidores de PKC y/o inhibidores de AGE.

45 El modulador del receptor GPR40 de la presente invención también puede emplearse opcionalmente en combinación con uno o más agentes hipofágicos y/o de pérdida de peso tales como dietilpropión, fendimetrazina, fentermina, orlistat, sibutramina, lorcaserina, pramlintida, topiramato, antagonistas del receptor MCHR1, oxintomodulina, naltrexona, péptido de amilina, moduladores del receptor NPY Y5, moduladores del receptor NPY Y2, moduladores del receptor NPY Y4, cetilistat, moduladores del receptor 5HT $2c$ y similares. El modulador del receptor GPR40 de la presente invención también se puede emplear en combinación con un agonista del receptor de péptido tipo glucagón 1 (GLP-1 R), tales como exenatida, liraglutida, GLP-1 (1-36) amida, GLP-1 (7-36) amida, GLP-1 (7-37), los cuales se pueden administrar por medio de inyección, dispositivos intranasales o por dispositivos transdérmicos o bucales.

55 Esta invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención se pueden tomar en conjunto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También se entiende que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, cualquier elemento de una realización intenta ser combinado con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

60 III. Química

A lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones anexas, una fórmula o nombre químico determinado abarcará todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y racematos de los mismos cuando tales isómeros existan. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillo y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos estos isómeros estables

se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* (o *E*- y *Z*-) de los compuestos de la presente invención se describen y pueden ser aislados como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden ser aislados en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas estereoisoméricas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Todos los procesos usados para preparar compuestos de la presente invención e intermedios hechos en los mismos se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparen productos enantioméricos o diastereoméricos, se pueden separar por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccional. Dependiendo de las condiciones de proceso los productos finales de la presente invención se obtienen ya sea en forma libre (neutra) o de sal. Tanto las formas libres como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si así se desea, una forma de un compuesto puede convertirse en otra forma. Una base o ácido libre puede convertirse en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre u otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención puede separarse en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, forma libre y sales de los mismos, pueden existir en varias formas tautoméricas, en las cuales átomos de hidrógeno sean transpuestos a otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas sean redispuestos consecuentemente. Se debe entender que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquileno" intenta incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena recta como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" indica alquilo que tiene 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser no sustituido o sustituido con al menos un hidrógeno que sea reemplazado por otro grupo químico. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C₀" o "alquileno de C₀", intenta indicar un enlace directo.

"Alquenilo" o "alquenileno" intenta incluir cadenas de hidrocarburo ya sea de configuración recta o ramificada que tengan el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente uno o dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden presentarse en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno) intenta incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de alquenilo incluyen, pero no están limitados a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Por ejemplo, "alcoxi C₁ a C₆" o "alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), intenta incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como el definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" intenta incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto recta como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con uno o más halógenos. Ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no están limitados a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que intenta incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena recta como ramificada que tengan el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con uno o más átomos de flúor.

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como el definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁₋₆" intenta incluir, grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero no están limitados a, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. En forma similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como el definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillo mono-, bi- o poli-cíclicos. Por ejemplo, "cicloalquilo C₃ a C₆" o "cicloalquilo C₃₋₆" intenta incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo están incluidos en la definición de "cicloalquilo". El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenilo ciclizados. Cicloalquenilo C₄₋₆ intenta incluir grupos cicloalquenilo C₄, C₅ y C₆. Ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero no están limitados a, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "residuo carbocíclico" intenta significar cualquier anillo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o anillo bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros estable, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo,

ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3,3.0]bicyclooctano, [4,3.0]bicyclononao, [4,4.0]bicyclodecano (decalin), [2,2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralin). Como se muestra anteriormente, los anillos puenteados también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2,2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique lo contrario, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, indanilo y tetrahidronaftilo. Cuando se use el término “carbociclo”, intenta incluir “arilo”. Un anillo puenteado ocurre cuando uno o más, preferentemente uno a tres, átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. Los anillos preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se hace notar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo es puenteado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Como se usa en el presente documento, la expresión “carbociclo bicíclico” o “grupo carbocíclico bicíclico” intenta significar un sistema de anillo carbocíclico de 9 a 10 miembros estables que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo benzo fusionado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede ser unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede ser sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero no están limitados a, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

Los grupos “arilo” se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo y naftilo. Las porciones arilo se conocen bien y se describen, por ejemplo, en Hawley’s Condensed Chemical Dictionary (13ª edición), R.J. Lewis, ed., J. Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1997. “Arilo C₆₋₁₀” se refiere a fenilo y naftilo.

El término “bencilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el cual uno de los átomos de hidrógeno es reemplazado por un grupo fenilo.

Como se usa en el presente documento, el término “heterociclo”, “heterocíclico” o “grupo heterocíclico” intenta significar un anillo heterocíclico monocíclico bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 miembros estable que es saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado, y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; e incluyendo cualquier grupo policíclico en el cual cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente se condensa a un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados (es decir, N → O y S(O)_p, en el que p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede ser sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede ser unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden ser sustituidos en carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede ser opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda 1, entonces estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor que 1. Cuando se usa el término “heterociclo”, intenta incluir heteroarilo.

Ejemplos de heterociclos incluyen, pero no están limitados a, acridinilo, azetidino, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazopiridinilo, imidazopiridazinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, osixazolilo, isoxazolopiridinilo, metalendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizino, quinoxalino, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotizaolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, y xantenilo. También se incluyen los compuestos de anillo fusionado y espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero no están limitados a, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, bencimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo,

bencisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, imidazolopiridinilo, imidazopiridazinilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirazolopiridinilo y pirazolopirimidinilo.

5 Ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero no están limitados a, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirimidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen los compuestos de anillo fusionado y espiro que contienen, por ejemplo, los

10 heterociclos anteriores.
 Como se usa en el presente documento, la expresión “heterociclo bicíclico” o “grupo heterocíclico bicíclico” intenta significar un sistema de anillo heterocíclico de 9 o 10 miembros estable que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que

15 consiste en N, O y S. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno fusionado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o insaturado, y que comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (siempre y cuando el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo sea un carbociclo).

20 El grupo heterocíclico bicíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulte en una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede ser sustituido en carbono o un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo S exceda 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes

25 unos a otros. Se prefiere que el número total de S y O en el heterociclo no sea más de 1.
 Ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, pero no están limitados a, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinoazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, bencimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión “grupo heterocíclico aromático” o “heteroarilo” intenta significar hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo, y benzodioxano. Los grupos heteroarilo son sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno es sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en el que p es 0, 1 o 2).

35 Como se usa en el presente documento, la expresión “grupo heterocíclico aromático” o “heteroarilo” intenta significar hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo son sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno es sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en el que p es 0, 1 o 2).

40 Ejemplos de heteroarilos de 5 a 6 miembros incluyen, pero no están limitados a, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión “grupo heterocíclico aromático” o “heteroarilo” intenta significar hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomo tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo son sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno es sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en el que p es 0, 1 o 2).

50 Ejemplos de heteroarilos de 5 a 6 miembros incluyen, pero no están limitados a, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

55 Los anillos puenteados también están incluidos en la definición de heterociclo. Un anillo puenteado se presenta cuando uno o más, preferentemente uno a tres, átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero no están limitados a, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Cabe mencionar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo es

60 puenteado, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

65

El término “contraión” se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato o una especie cargada positivamente tal como sodio (Na⁺), potasio (K⁺), calcio (Ca²⁺), amonio (R_nNH_m⁺ en el que n = 0-4 y m = 0-4) y similares.

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

10 Como se usa en el presente documento, la expresión “grupo protector amina” significa cualquier grupo conocido en la técnica de síntesis orgánica para la protección de grupos amina que es estable para un agente reductor de éster, una hidrazina disustituída, R4-M y R7-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente ciclizador. Estos grupos protectores de amina que entran en estos criterios incluyen aquellos listados en Wuts, P. G. M. and Greene, T. W. Protecting Groups in Organic Synthesis, 4^a edición, Wiley (2007) and The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, volumen 3, Academic Press, Nueva York (1981). Ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: (1) tipos acilo tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluensulfonilo; (2) tipos carbamato aromático tales como benciloxycarbonilo (Cbz) y benciloxycarbonilos sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo, y 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc); (3) tipos carbamato alifático tales como *tert*-butiloxycarbonilo (Boc), etoxycarbonilo, diisopropilmetoxycarbonilo y aliloxycarbonilo; (4) tipos alquil carbamato cíclico tales como ciclopentiloxycarbonilo y adamantiloxycarbonilo; (5) tipos alquilo tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano tal como trimetilsilano; (7) tipos que contienen tiol tales como feniltiocarbonilo y ditiasuccinoilo; y (8) tipos alquilo tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y tipos alquilo sustituido tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo, y t-butilo; y tipos trialquilsilano tales como trimetilsilano.

25 Como se denomina en el presente documento, el término “sustituido” significa que al menos un átomo de hidrógeno es reemplazado con un grupo que no es hidrógeno, siempre que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Los dobles enlaces de anillo, según se usa aquí, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

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

35 Cuando cualquier variable se presenta más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición cada que se presente es independiente de su definición en cada otra ocurrencia. Así, por ejemplo, si un grupo se muestra como sustituido con 0-3 R, después dicho ese grupo puede ser opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R, y cada que se presente R se selecciona independientemente de la definición de R.

40 Cuando un enlace a un sustituyente se muestre que cruza un enlace que cruza dos átomos en un anillo, entonces ese sustituyente puede ser unido a cualquier átomo en el anillo. Cuando un sustituyente se liste sin indicar el átomo en el cual ese sustituyente esté unido al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces ese sustituyente puede ser unido por medio de cualquier átomo en tal sustituyente.

45 Combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones se traducen en compuestos estables.

50 La frase “farmacéuticamente estable” se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance de juicio médico correcto, adecuados para usarse en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable.

55 Como se usa en el presente documento, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto de origen es modificado al hacer sales ácidas o básicas de los mismos. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de origen formadas, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, estas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pámico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico e isetiónico, y similares.

65 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse del compuesto de origen que contiene una porción básica o ácida mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, estas sales pueden prepararse al hacer reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad

estequiométrica de la base o ácido adecuada en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Listas de sales adecuadas se encuentran en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22ª edición, Allen, I. V. Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, Londres, RU (2012).

5 Además, los compuestos de la Fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de la fórmula I) es un profármaco. Varias formas de profármacos se conocen bien en la técnica. Para ejemplos de estos derivados de profármaco, véase:

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

20 Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirvan como profármacos al ser hidrolizados en el cuerpo para producir compuestos de la fórmula I *per se*. Estos profármacos se administran preferentemente oralmente toda vez que la hidrólisis en muchos casos ocurre principalmente bajo la influencia de enzimas digestivas. Se puede usar administración parenteral en la que el éster *per se* sea activo, o en aquellos casos en los que ocurra hidrólisis en la sangre. Ejemplos de ésteres
 25 fisiológicamente hidrolizables de compuestos de la fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquibencilo de C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi de C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcoxicarboniloxi de C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo), y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables usados, por ejemplo, en las técnicas de penicilina y cefalosporina. Estos ésteres
 30 pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas en la técnica.

La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, RU (2ª edición, reproducido, 2006); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Chemistry, Biochemistry and Enzymology; VCHA y
 35 Wiley-VCH, Zurich, Suiza (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, 3ª edición, Academic Press, San Diego, CA (2008).

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente de la invención, en los que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de
 40 masa diferente a la masa atómica o número de masa normalmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ²H (también representado como "D" para deuterio) y ³H, carbono tal como ¹¹C, ¹³C, y ¹⁴C, nitrógeno, tal como ¹³N y ¹⁵N, oxígeno, tal como ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la invención, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o
 45 substratos. Los isótopos radiactivos tritio, ³H, y carbono-14, ¹⁴C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y fácil medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, ²H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resulten de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, incremento en la vida media *in vivo* requisitos de dosificación reducidos, y por consiguiente pueden preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ¹¹C,
 50 ¹⁵O, ¹⁸F, y ¹³N, se puede usar en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores en sustrato. Los compuestos isotópicamente marcados de la invención generalmente se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos aquí, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otra manera.

55 El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas disolventes, ya sea orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye enlace de hidrógeno. En ciertos casos el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente sean incorporadas en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas disolventes en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad ya sea estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas disolventes. "Solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como aislables. Ejemplos de solvatos incluyen, pero no están limitados a, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación generalmente se conocen en la técnica.

65 Las abreviaturas usadas en el presente documento se definen como sigue: "1x" para una vez, "2x" para dos veces, "3x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos,

- "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "µl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado "ac" para "acuoso", "sat" para "sat" o "sat'd" para saturado, "PM" para peso molecular "pf" para punto de fusión, "EM" o "Esp. de Masas" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopia de masas por ionización de electroaspersión, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para espectrometría de masas con cromatografía de líquidos, "HPLC" para cromatografía de líquidos de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa delgada, "RMN" para espectroscopia por resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopia de efecto Overhauser nuclear, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singulete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuarteto, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertz, y "α", "β", "R", "S", "E", y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Bu	butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Hex	hexanos
MeOH	metanol
EtOH	etanol
<i>i</i> -PrOH o IPA	isopropanol
AcOH o HOAc	acético acid
Ag ₂ CO ₃	carbonato de plata
AgOAc	acetato de plata
ADDP	1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DBAD	azodicarboxilato de di- <i>terc</i> -butilo
PPh ₃	trifenilfosfina
PBu ₃	tributilfosfina
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CHCl ₃	cloroformo
ADNc	ADN complementario
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
EDTA	ácido etilendiaminatetraacético
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
AlCl ₃	aluminio cloruro
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonil
DCM	diclorometano
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN or ACN	acetonitrilo
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
HCl	ácido clorhídrico
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
KCN	cianuro de potasio
mCPBA or m-CPBA	ácido meta-cloroperbenzoico
Pd/C	paladio sobre carbono carbon
PhSO ₂ Cl	cloruro de bencenosulfonilo
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	diisopropiletilamina
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio
Sphos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil

Sphos pre.cat.	aducto cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio (II) - metil- <i>t</i> -butil éter
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
9-BBN	9-borabicyclo[3,3,1]nonano
BBr ₃	tribromuro de boro
H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
DIEA o base de Hunig	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
PS	poliestireno
SiO ₂	óxido de silicio
SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
selectfluor®	bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano
L-selectruo	tri-sec-butyl(hidrido)borato de litio
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCl	clorotrimetilsilano
TBSOTf	trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo
TBSCl	cloruro de terc-butildimetilsililo
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
KOAc	acetato de potasio
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
MsOH or MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₃	sulfito de sodio
Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NH ₃	amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
LG	grupo saliente
PG	grupo protector

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en un número de formas conocidas por un experto en la materia de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizar usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de química orgánica sintética, o mediante variaciones en los mismos según se aprecie por aquellos expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero no están limitados a, aquellos descritos a continuación. Las reacciones se llevan a cabo en un disolvente o mezcla de disolventes adecuado para los reactivos y materiales empleados y adecuado para las transformaciones que se estén llevando a cabo. Se entenderá por aquellos expertos en la técnica de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe estar de acuerdo con las transformaciones propuestas. Esto algunas veces requerirá un juicio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro para de esta manera obtener un compuesto deseado de la invención.

Los novedosos compuestos de esta invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Asimismo, en la descripción de los métodos de síntesis descrita a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, se seleccionan para ser las condiciones estándares para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocidos por un experto en la materia. Las restricciones a los sustituyentes que sean compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente aparentes para un experto en la materia y los métodos alternativos deben ser usados después.

Síntesis

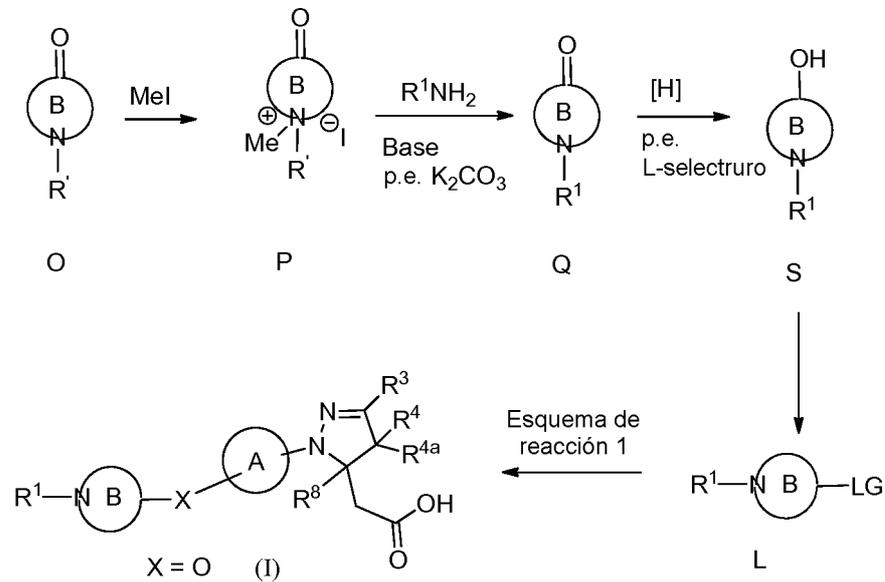
Los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse mediante los procesos a modo de ejemplo descritos en los siguientes esquemas de reacción y ejemplos de trabajo, así como procedimientos de literatura publicados relevantes

que se usen por un experto en la materia. Ejemplos de reactivos y procedimientos para estas reacciones aparecen en adelante aquí y en los ejemplos de trabajo. La protección y desprotección en los procedimientos siguientes pueden llevarse a cabo por procedimientos generalmente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Wuts, PGM y Greene, TW Protecting Groups in Organic Synthesis, 4ª Edición, Wiley (2007)). Los métodos generales de síntesis orgánica y transformaciones de grupos funcionales se encuentran en: Trost, BM y Fleming, I., eds, Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, Pergamon Press, Nueva York, NY (1991); Smith, M. B. and March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6ª edición, Wiley & Sons, Nueva York, NY (2007); Katritzky, A.R. and Taylor, R.J.K., eds., Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II, 2ª edición, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, NY (1999), y referencias ahí.

Los métodos para la síntesis de una gran variedad de compuestos de dihidropirazol sustituidos útiles como materiales de partida para la preparación de compuestos de la presente invención se conocen bien en la técnica. Para ejemplos de métodos útiles en la preparación de materiales de dihidropirazol véase las siguientes referencias y citas en las mismas: Katritzky et al, eds, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press Inc., Nueva York (1996); Sibi, MP et al, Organic Letters, 11(23):5366 (2009); Sibi, MP et al., J. Am. Chem. Soc. 127(23):8276 (2005); Manyem, S. et al, J. Comb. Chem. 9:20 (2007); Garanti, I. et al, Tetrahedron: Asymmetry, 13:1285 (2002); Molteni, G. Tetrahedron: Asymmetry, 15: 1077 (2004); Benassuti, LD et al, Tetrahedron, 60:4627 (2004); Shimizu, T. et al. Bull. Chem. Soc. Jpn., 57:787 (1984).

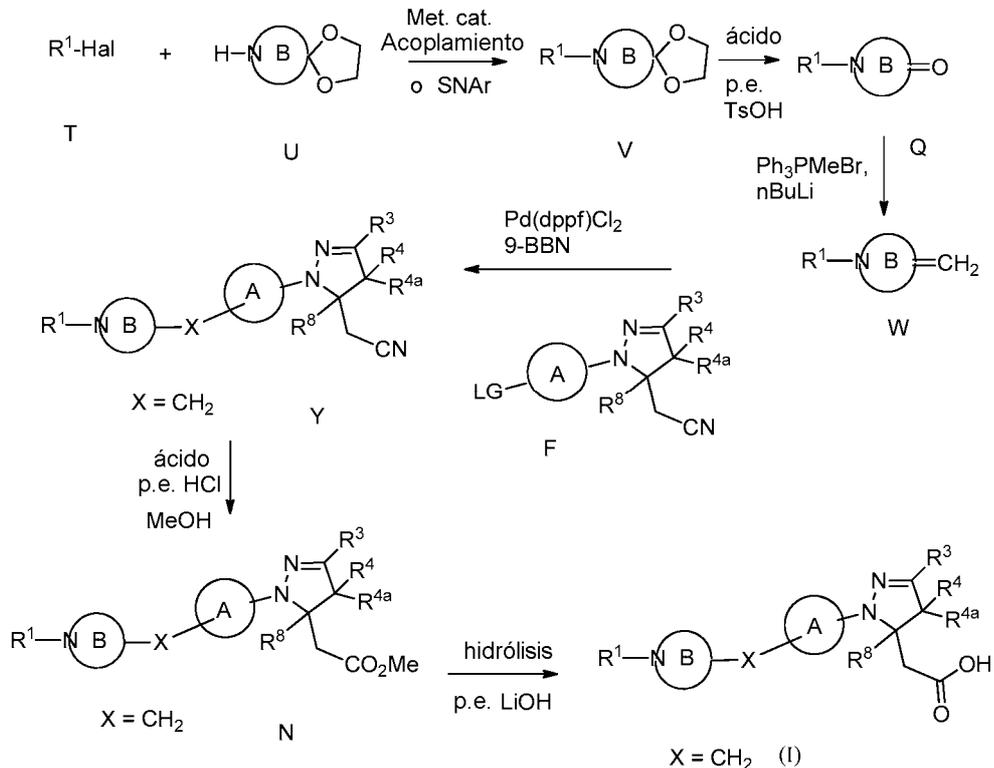
Los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse como se muestra en el esquema de reacción 1. La conversión de hidrazina A, que contiene un LG tal como = F, Cl, Br y similares, en la hidrazida B con anhídrido trifluoroacético seguido de tratamiento con un cloruro de fenilsulfonilo forma cloruro de hidrazonoilo C. El cloruro de hidrazonoilo C puede sufrir una cicloadición [3+2] con un compuesto de carbonilo α,β -insaturado en el que Y es un auxiliar quiral, tal como (4S)-feniloxazolidinona y similares, o grupo alcoxi para dar dihidropirazol D como el ilustrado en el esquema de reacción 1. La reducción del grupo carbonilo en D, por medio de un agente reductor, por ejemplo, NaBH_4 o LiBH_4 , lleva al hidroxilo E. La activación del grupo hidroxilo de E, por medio de cloruro de metanosulfonilo, por ejemplo, y el desplazamiento con un reactivo de cianuro, por ejemplo, cianuro de sodio, cianuro de potasio o cianuro de trimetilsililo, lleva al nitrilo F. El nitrilo F puede convertirse en el éster metílico G por metanólisis ácida. El intermedio G puede convertirse en el boronato H por borilación catalizada con metal, por ejemplo, catalizada por $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$. El corte del grupo boronato en H, mediante oxidación con, por ejemplo, H_2O_2 , lleva al fenol M. El desplazamiento del grupo hidroxilo en I (síntesis mostrada véase a continuación) con fenol M, por ejemplo de por ejemplo, PBU_3 y ADDP, o PPh_3 y DEAD, o PPh_3 y DBAD, genera el intermedio N. El Intermedio N puede convertirse en compuestos de la Fórmula (I) por hidrólisis, mediante un reactivo de hidróxido, por ejemplo, LiOH o NaOH . El intermedio I puede sintetizarse a partir de la amina J. La conversión de la amina J en el intermedio K por medio de aminación catalizada con metal o reacción de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$, por ejemplo $\text{Pd}(0)$, $\text{Cu}(I)$ o calor con base. La activación del grupo X en K, por medio de cloruro de toluenosulfonilo, por ejemplo, lleva al intermedio I.

Esquema 2



- 5 Como alternativa, los compuestos de la Fórmula (I) pueden sintetizarse mediante acoplamiento de T y U para proporcionar el intermedio V por medio de aminación catalizada con metal o reacción S_NAr , por ejemplo, Pd (0), Cu (I) o calor con base como se ilustra en el esquema 3. La desprotección mediada con ácido de V seguida por olefinación, por ejemplo, reacción de Wittig, por ejemplo, bromuro de metiltrifenilfosfonio y nBuLi, forma la olefina W. El acoplamiento de W y F por tratamiento con Pd(dppf)Cl₂ y 9-BBN genera Y. El nitrilo Y puede convertirse en el éster metílico N por metanolisis ácida. El intermedio N podría convertirse en compuestos de la Fórmula (I) por hidrólisis, mediante un reactivo de hidróxido, por ejemplo, LiOH o NaOH.

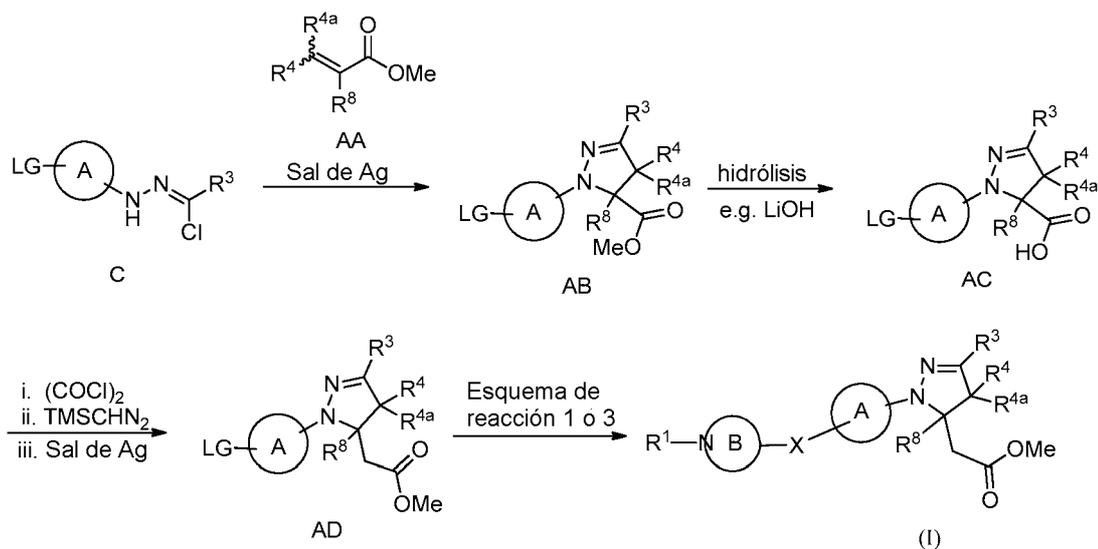
Esquema 3



Como alternativa, los compuestos de la Fórmula (I) pueden sintetizarse por medio de reacción del intermedio C con un acrilato sustituido AA en presencia de una sal de Ag para proporcionar dihidropirazol AB como se ilustra en el esquema 4. El éster de metilo AB puede ser hidrolizado, por medio de LiOH, por ejemplo, para dar el ácido carboxílico AC. El ácido carboxílico AC puede convertirse en el éster AD, por medio de homologación de Arndt-Eistert. El intermedio AD podría convertirse en compuestos de la Fórmula (I) de acuerdo con las etapas de síntesis descritas en el esquema 1 o en esquema 3.

5

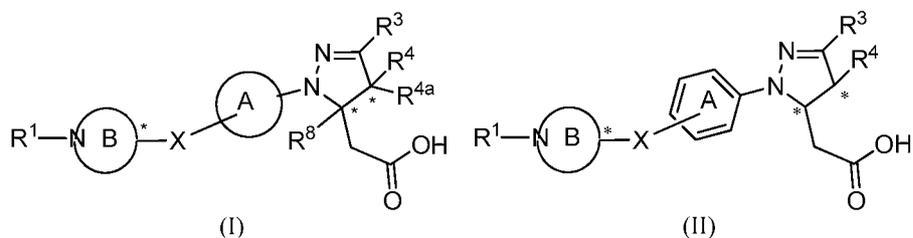
Esquema 4



10

El compuesto de la presente invención descrita aquí puede tener centros asimétricos. Por ejemplo, los átomos de carbono quirales en la Fórmula (I) o Fórmula (II), como se indica a continuación, existen ya sea como configuración S o R.

15



20

Por lo tanto, las configuraciones estereoisoméricas de cada compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (II) se consideran parte de la invención. En estructuras en las que la estereoquímica de un intermedio o compuesto final no se indique, no se ha determinado.

IV. Biología

25

La diabetes mellitus es una seria enfermedad que aflige a más de 100 millones de personas a nivel mundial. Se diagnostica como un grupo de trastornos caracterizados por homeostasis anormal de glucosa dando como resultado glucosa en sangre elevada. La diabetes es un síndrome con componentes metabólicos, vasculares, y neuropáticos interrelacionados. La anomalía metabólica se caracteriza generalmente por hiperglucemia y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, grasa y proteínas causadas por una secreción de insulina ausente o reducida y/o secreción de insulina inefectiva. El síndrome vascular consiste en anomalías en los vasos sanguíneos que llevan a complicaciones cardiovasculares, retinales y renales. Las anomalías en los sistemas nerviosos periférico y autónomo también son parte del síndrome diabético. Sorprendentemente, la diabetes es la cuarta causa principal de muerte global por enfermedad, la mayor causa de insuficiencia renal en los países desarrollados, la causa principal de pérdida de la visión en países industrializados y tiene el más alto incremento de prevalencia en los países en desarrollo.

35

La diabetes tipo 2, que representa el 90 % de los casos de diabetes, se caracteriza por incremento de resistencia a insulina asociado con una inadecuada secreción de insulina después de un período de hiperinsulinemia compensatoria. Las razones para la insuficiencia secundaria de células β no se entienden completamente. El daño a

las isletas pancreáticas adquirido o el agotamiento y/o factores genéticos que causen susceptibilidad a insuficiencia secretora de isletas han sido hipotetizados.

Los ácidos grasos libres (FAA) evidencian tener influencia en la secreción de insulina de células β principalmente al incrementar la secreción de insulina estimulada por glucosa (GSIS). Aunque la glucosa se reconoce como el principal estimulador de secreción de insulina de células β , otros estímulos, tales como aminoácidos, hormonas y FFAs, también regulan la secreción de insulina. Así, bajo entornos normales, la secreción de insulina de células β en respuesta a la ingesta de alimento es evocada por los estímulos colectivos de nutrientes, tales como glucosa, aminoácidos y FFA, y hormonas tales como la incretina péptido tipo glucagón 1 (GLP-1). También se sabe que los ácidos grasos estimulan la secreción de varias hormonas de saciedad intestinal, incluyendo colicistocinina (CCK), GLP-1, y péptido YY (PYY).

Se conoce que los receptores acoplados a proteína G (GPCR) expresados en células β modulan la liberación de insulina en respuesta a cambios en los niveles de glucosa en plasma. GPR40, conocido también como receptor de ácido graso 1 (FFAR1), es un receptor de FFA unido a membrana que es expresado preferentemente en las isletas pancreáticas y específicamente en células β . GPR40 (por ejemplo, GPR40 humano, RefSequiv. ARNm ID NM_005303, por ejemplo, el ratón GPR40 mRNA RefSequiv. ID NM_194057) es un GPCR ubicado en el cromosoma 19q13,12. GPR40 es activado por ácidos grasos de cadena media a larga y de esta manera desencadenando una cascada de señalización que da como resultado niveles incrementados de $[Ca^{2+}]_i$ en células β y estimulación subsecuente de secreción de insulina (Itoh et al., *Nature*, 422: 173-176 (2003)). Los agonistas de molécula peptídica selectivos de GPR40 también han mostrado promover GSIS y reducir glucosa en sangre en ratones (Tan et al., *Diabetes*, 57:2211-2219 (2008)). Brevemente, cuando activadores de GPR40 se administran ya sea a ratones normales o a ratones que son propensos a diabetes debido a mutación genética, antes de una prueba de tolerancia a glucosa, se observan mejoras en la tolerancia a la glucosa. Un incremento de corta vida en los niveles de insulina en plasma también se observa en estos ratones tratados. También se ha demostrado que los agonistas de GPR40 restablecen GSIS en células β pancreáticas a partir de las ratas STZ neonatas sugiriendo que los agonistas de GPR40 serán eficaces en diabéticos con función y masa de células β comprometidas. Se sabe que los ácidos grasos estimulan la secreción de varias hormonas de saciedad intestinal, incluyendo colicistocinina (CCK), GLP-1 y péptido YY (PYY), y GPR40 ha mostrado co-localizarse con células que secretan tales hormonas (Edfalk et al., *Diabetes*, 57:2280-2287 (2008) Luo et al. *PLoS One*, 7:1-12 (2012)). También se sabe que los ácidos grasos juegan un papel en el desarrollo y función neuronal, y se ha reportado que GPR40 es un potencial modulador de los efectos de ácido graso en neuronas (Yamashima, T., *Progress in Neurobiology*, 84:105-115 (2008)).

Dado el incremento en la población de pacientes a nivel mundial afligida por diabetes tipo 2, existe una necesidad por terapias novedosas que sean efectivas con mínimos efectos adversos. Para reducir la carga médica de la diabetes tipo 2 a través de un control glicémico incrementado, compuestos moduladores de GPR40 de la presente invención están siendo investigados aquí por su efecto de incretina en promover GSIS así como la potencial combinación con una amplia variedad de fármacos antidiabéticos.

El término "modulador" se refiere a un compuesto químico con capacidad ya sea para incrementar (por ejemplo, actividad "agonista") o incrementar parcialmente (por ejemplo, actividad "agonista parcial") o inhibir (por ejemplo, actividad "antagonista" o actividad "agonista inversa") una propiedad funcional de actividad o proceso biológico (por ejemplo, actividad enzimática o unión a receptor); este incremento o inhibición puede ser contingente en la ocurrencia de un evento específico, como la activación de una vía de transducción de señal, internalización de receptor, y/o pueden manifestarse únicamente en tipos de células particulares.

También es deseable y preferible encontrar compuestos con características adecuadas y mejoradas en comparación con los agentes antidiabéticos conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se dan como ejemplos, y no se intenta que sean limitativas: (a) propiedades farmacocinéticas, incluyendo biodisponibilidad oral, vida media, y depuración; (b) propiedades farmacéuticas; (c) necesidades de dosificación; (d) factores que reducen las características pico a valle de concentración de fármaco en sangre; (e) factores que incrementan la concentración de fármaco activo en el receptor; (f) factores que reducen la responsabilidad de interacciones fármaco-fármaco clínicas; (g) factores que reducen el potencial para efectos secundarios adversos, incluyendo selectividad versus otros objetivos biológicos; y (h) índice terapéutico mejorado con menos propensión para hipoglucemia.

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

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier organismo humano o no humano que pudiera beneficiarse potencialmente del tratamiento con un modulador de GPR40. Ejemplos de sujetos incluyen seres humanos de cualquier edad con factores de riesgo para enfermedad metabólica. Los factores de riesgo comunes incluyen, pero están limitados a, edad, sexo, peso, historia familiar, o signos de resistencia a insulina, tales como acantosis nigricans, hipertensión, dislipidemia, o síndrome de ovarios poliquísticos (PCOS).

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubren el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un humano, e incluye: (a) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar el estado de enfermedad, es decir, causar regresión del estado de enfermedad.

Como se usa en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" cubren el tratamiento preventivo de un estado de enfermedad subclínico en un mamífero, particularmente en un humano, enfocado en reducir la probabilidad de la ocurrencia de un estado de enfermedad clínica. Los pacientes se selección para terapia preventiva con base en factores que se conoce incrementan el riesgo de sufrir un estado de enfermedad clínica en comparación con la población general. Terapias de "profilaxis" pueden dividirse en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no se ha presentado con un estado de enfermedad clínica, mientras que la prevención secundaria se define como prevenir una segunda ocurrencia del mismo o similar estado de enfermedad clínica.

Como se usa en el presente documento, "reducción del riesgo" cubre terapias que reducen la incidencia del desarrollo de un estado de enfermedad clínica. De esta manera, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción de riesgo.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" intenta incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es efectiva cuando se administra sola o en combinación para modular GPR40 y/o para prevenir o tratar los trastornos listados aquí. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que resultan en el efecto preventivo o terapéutica sea administras en combinación, en serie o simultáneamente.

Ensayos de GPR40 *in vitro*

Ensayo de calcio intracelular a base de FDSS

Se generan líneas de células que expresan GPR40 usando el sistema de expresión génica pDEST 3xFLAG y se cultivan en medio de cultivo que comprende los siguientes componentes: F12 (Gibco n.º 11765), 10 % de suero bovino fetal privado de lípidos, 250 mg/ml zeocina y 500 g/ml de G418. Para llevar a cabo el ensayo de flujo de calcio a base de lector de placa de imágenes fluorescentes (FLIPR) para medir la respuesta de Ca²⁺ intracelular, células que expresan GPR40 lector de placa de imagen fluorescente (FLIPR) para medir la respuesta de Ca²⁺ intracelular, células que expresan GPR40 se colocan en placas de 384 pocillos (BD Biocoat n.º 356697) a una densidad de 20,000 células/20 µl. medio por pocillo en rojo fenol y DMEM libre de suero (Gibco n.º 21063-029) y se incubaron durante la noche. Usando el kit BD n.ºs 80500-310 o -301, las células se incuban con 20 µl, por pocillo de solución salina de pH regulado de Hank con 1,7 mM de probenecid y Fluo-3 a 37 °C durante 30 min. Los compuestos se disuelven en DMSO y se diluyen hasta las concentraciones deseadas con regulador de pH de ensayo y se añaden a las células como solución 3x (20 µl por pocillo). Se corre el lector de fluorescencia/luminiscencia FDSS (Hamamatsu) para leer la respuesta de Ca²⁺ intracelular.

Los ejemplos ejemplificados descritos a continuación se probaron en el ensayo *in vitro* GRP40 humano descrito anteriormente y se encontró que tenían actividad moduladora de hGRP40.

Ensayos de GPR40 IP-One HTRF en líneas de células inducibles HEK293/GPR40

Se establecieron ensayos IP-One HTRF intracelulares mediados por GPR40 de humano, ratón y rata usando células de riñón embrionario humano HEK293 transfectadas establemente con un receptor GPR40 de humano, ratón o rata inducible por tetraciclina. Las células se cultivaron rutinariamente en medio de crecimiento que contenía DMEM (Gibco Cat n.º: 12430-047), 10 % de FBS cualificado. (Sigma, Cat n.º: F2442), 200 g/ml de higromicina. (Invitrogen, Cat n.º: 16087-010) y 1,5 mg/ml de blasticidina (Invitrogen, Cat. n.º R210-01). Aproximadamente 12-15 millones de células se pasaron en un matraz de cultivo de tejidos T175 (BD Falcon 353112) con medio de crecimiento y se incubaron durante 16-18 horas (durante la noche) a 37 °C con 5 % de CO₂. Al día siguiente, el medio de ensayo se cambió con medio de crecimiento que contenía 1,000 ng/ml de tetraciclina (Fluka Analytical, Cat. n.º 87128) para inducir la expresión de GPR40 durante 18-24 horas a 37 °C de incubadora con 5 % de CO₂. Después de la inducción, las células fueron lavadas con PBS (Gibco, Cat. n.º 14190-036) y desprendidas con Stripper Cell (Cellgro, Cat. n.º 25-056-CL). Se añadieron 10-20 ml medio de crecimiento al matraz y las células se recolectaron en tubos de 50 ml (Falcon, Cat. n.º: 352098) y se centrifugaron a 1000 rpm durante 5 min. El medio de cultivo se aspiró y las células fueron resuspendidas en 10 ml de regulador de pH de estimulación 1X IP-One del kit Cisbio IP-One (Cisbio, Cat. n.º 621PAPEJ). Las células fueron diluidas a 1,4 x10⁶ células/ml en regulador de pH de estimulación.

Los compuestos de prueba se diluyeron en serie 3 veces por 11 puntos en DMSO en una placa de ensayo REMP (Matrix Cat n.º 4307) por BioCel (Agilent). Los compuestos fueron transferidos a una placa Echo (LABCYTE, Cat n.º LP-0200) y 20 nl de compuestos diluidos se transfirieron a una placa de ensayo (proxi-plate de Perkin Elmer, Cat n.º 6008289.) Por el nanodispensador acústico Echo (LABCYTE, modelo ECHO550). Después se añadieron 14 µl de las células diluidas a la placa de ensayo por Thermo (SN 836 330) Combi Drop y se incubaron a ta durante 45 min. Después, 3 µl de IP1 acoplado a colorante D2 del kit Cisbio IP-One se añadieron a la placa de ensayo seguidos por 3 µl de criptato K Lumi4TM-Tb del kit. La placa se incubó más a ta durante 1 hora antes de la lectura en el Envision (Perkin Elmer modelo 2101) con un protocolo HTRF. Datos de activación para el compuesto de prueba sobre varias concentraciones fueron practicados como la actividad porcentual del compuesto de prueba (100 % = respuesta máxima). Después de corregir para fondo [(media de lectura de muestra de control bajo)/(media de control alto-

media de control bajo]] (control bajo es DMSO sin ningún compuesto), se determinaron los valores EC50. La EC50 se define como la concentración de compuesto de prueba que produce 50 % de la respuesta máxima y se cuantificó usando la ecuación logística de 4 parámetros para ajustar los datos. El valor Y máximo observado (% Ymax) se calculó con relación a un compuesto de referencia estándar de BMS a una concentración final de 0,625 µM.

5 Algunos de los ejemplos ejemplificados descritos a continuación se probaron en el ensayo *in vitro* de GRP40 humano descrito anteriormente y se encontró que tenían actividad moduladora de hGRP40 reportada como hGPR40 IP1 EC₅₀.

10 Ensayos de GPR40 *in vivo*

Prueba de tolerancia a glucosa oral aguda

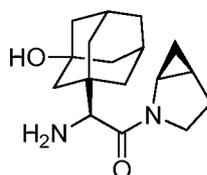
15 Se alojaron individualmente ratones C57BL6 de diez semanas de edad y se dejaron en ayunas durante 5 horas en el día de estudio. Se tomaron muestras de la vena de la cola a partir de colas melladas para obtener muestras de plasma. Las muestras de plasma de línea de base se tomaron a t=0. Los ratones se trataron tratados oralmente con vehículos o compuestos co-administrados con glucosa (2 g/kg). La toma de muestras posteriormente de las colas de los ratones tratados a 20, 40, 60, 120 y 180 min proporcionó los datos usados para generar curvas de excursión de glucosa de las cuales 0-180 min de perfiles de excursión de glucosa en sangre se generaron. El área bajo la curva (AUC) permitió la evaluación de la reducción de la glucosa por tratamientos con compuesto. Se tomaron muestras de sangre en tubos tratados con EDTA (microvete CB300, Sarstedt, Numbrecht, Alemania), se almacenaron en hielo y se centrifugaron a 6000 rpm durante 10 min. La glucosa en plasma se analizó el mismo día usando un AU680 Clinical Chemistry Analyzer (Beckman Coulter, Brea, CA). El análisis estadístico es un ANOVA de una vía con prueba post hoc de Dunnett o prueba t del estudiante de dos vías cuando fuera adecuado. Los valores de P de menos de 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. La reducción de glucosa se indica como un % de cambio en AUC (0-180 min) del grupo de tratamiento con vehículo. Por ejemplo, "tolerancia de glucosa oral aguda: -50 % a 0,3 mg/kg" representa los resultados de un estudio como el descrito anteriormente, después de lo cual la administración de 0,3 mg/kg del ejemplo especificado se traduce en una reducción del 50 % en la AUC de glucosa (0-180 min) con relación a los animales tratados con vehículo.

30 Prueba de tolerancia a glucosa oral aguda en ratas

35 Se usaron ratas Sprague Dawley macho (CRL, Wilmington MA). Las ratas se entregaron al vivero y se aclimataron durante 1 semana. Las ratas se colocaron en ayunas desde las 5 p.m. en la noche anteriormente del estudio. Las ratas en ayunas durante la noche pesaban 180-200 gramos en el momento del estudio. Se llevó a cabo la toma de muestras de vena de la cola para obtener muestras de plasma de línea de base. Las ratas fueron aleatorizadas con grupos de tratamiento con base en lecturas de glucosa en plasma en ayunas determinadas por el glucómetro Accu-Chek® (Roche, Indianápolis, IN). Las ratas se dosificaron a 4 ml/Kg de peso corporal con 40 % de PEG400 (Sigma, St. Louis, MO), 10 % de Cremofore (Sigma, St. Louis, MO) y 50 % de agua destilada con o sin compuestos. Para las ratas que recibieron BMS DPP4i combinado con agonista de GPR40, la administración se llevó a cabo por compuestos de co-dosificación. Las muestras de plasma se tomaron una hora después de la dosificación del compuesto para determinar los cambios de línea de base en los niveles de glucosa y GLP-1 activo en presencia y ausencia de BMS DPP4i. El muestreo posteriormente de las venas de la cola proporcionó datos de puntos de tiempo para calcular AUC_{0-120'} glucosa como un marcador de eficacia de reducción de glucosa dos horas. Se tomaron muestras de sangre en tubos tratados con EDTA (microvete CB300, Sarstedt, Numbrecht, Alemania), se almacenaron en hielo y se centrifugaron a 6000 rpm durante 10 min. La glucosa en plasma se analizó el mismo día usando un AU680 Clinical Chemistry Analyzer (Beckman Coulter, Brea, CA). El análisis estadístico es ANOVA de una vía con prueba post hoc de Dunnett o prueba t del estudiante de dos vías cuando fuera adecuado. Los valores de P de menos de 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. La reducción de glucosa se indica como un % de cambio en el AUC (0-120 min) a partir del grupo de tratamiento con vehículo. Las respuestas de la hormona en ayunas son la diferencia a partir de niveles basales 1 hora de dosis después. Niveles de GLP-1 activo (amida GLP-1 (7-36) y GLP-1 (7-37)) se midieron por ELISA (Millipore, Billerica, MA).

55 BMS DPP4i - Compuesto de referencia

BMS DPP4i se describe en Simpkins, I. et al. Bioorganic Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(23), 6476-80 (compuesto 48) y en el documento WO2005012249 (ejemplo 3). BMS DPP4i tiene la siguiente fórmula:



BMS DPP4i

BMS DPP4i se administró a ratas solas, y en combinación con ejemplo 81, isómero 2 de la presente invención, a 10 mg/kg, como se ilustra en la FIG.1 y la FIG. 2. Como se ilustra en la FIG. 1, la combinación de BMS DPP4i con el ejemplo 81, isómero 2 demostró grandes reducciones en glucosa en plasma durante una prueba de tolerancia a glucosa oral que cualquiera del ejemplo 81, isómero 2 o BMS DPP4i solo. Como se ilustra en la FIG. 2, la combinación de BMS DPP4i con ejemplo 81, isómero 2 muestra mayores incrementos en GLP-1 activo durante prueba de tolerancia a glucosa oral que ya sea el ejemplo 81, isómero 2 o BMS DPP4i solo.

Los compuestos de la presente invención poseen actividad como moduladores de GPR40, y, por lo tanto, se pueden usar en el tratamiento de enfermedades asociadas con actividad de GPR40. Mediante la modulación de GPR40, los compuestos de la presente invención pueden emplearse preferentemente para modular la producción/secreción de insulina y/u hormonas intestinales, tales como GLP-1, GIP, PYY, CCK y amilina.

En consecuencia, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferentemente a humanos, para el tratamiento de varias afecciones y trastornos, incluyendo, pero no limitados a, tratamiento, prevención o ralentización de la progresión de diabetes y afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas con diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y sus afecciones componentes, enfermedades inflamatorias y otros males. En consecuencia, se cree que los compuestos de la presente invención pueden usarse para prevenir, inhibir o tratar diabetes, hiperglucemia, tolerancia a glucosa deteriorada, diabetes gestacional, resistencia a insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, enfermedad renal diabética, lesión renal aguda, síndrome cardiorenal, síndrome coronario agudo, cicatrización de heridas retrasada, aterosclerosis y sus secuelas (síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, isquemia de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca), síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, enfermedad del hígado graso, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajo HDL, alto LDL, restenosis vascular, enfermedad arterial periférica, trastornos de lípidos, enfermedades hepáticas tales como NASH (esteatohepatitis no alcohólica), NAFLD (enfermedad del hígado graso no alcohólica) y cirrosis hepática, enfermedad neurodegenerativa, deterioro cognitivo, demencia y tratamiento de efectos secundarios relacionados con diabetes, lipodistrofia y osteoporosis por tratamiento con corticosteroides.

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

GPR40 se expresa en células neuronales, y está asociado con el desarrollo y mantenimiento de salud neuronal en el cerebro, como se describe en Yamashima, T. Progress in Neurobiology 2008, 84, 105-115.

V. Composiciones, formulaciones y combinaciones farmacéuticas

Los compuestos de esta invención pueden administrarse para cualquiera de los usos descritos en el presente documento mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, oralmente, tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación prolongada o liberación sincronizada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones (incluyendo nanosuspensiones, microsuspensiones, dispersiones secadas por aspersión), jarabes, y emulsiones; sublingualmente; bucalmente; parenteralmente, tal como por medio de inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraesternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); nasalmente, incluyendo administración a las membranas nasales, tal como por roció de inhalación; tópicamente, tal como en forma de una crema o ungüento; o rectalmente tal como en forma de supositorios. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado con base en la ruta de administración seleccionada y la práctica farmacéutica estándar.

La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios aceptados generalmente en la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservadores, cargas, agentes de regulación de flujo, agentes desintegrantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antimicóticos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y formas de dosificación.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo a un número de factores dentro de la competencia de los expertos ordinarios en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y naturaleza del agente activo que se esté formulando; el sujeto al cual se le administrará la composición que contenga agente; la ruta de administración deseada de la composición; y la indicación terapéutica que se esté seleccionando. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como varias formas de dosificación sólidas y semisólidas. Estos vehículos pueden incluir un número de ingredientes y aditivos diferentes además del agente activo, estos ingredientes adicionales se incluyen en la formulación para varias razones, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos ordinarios en la materia.

Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados, y los factores implicados en su selección, se encuentran en varias fuentes fácilmente disponibles, tales como, por ejemplo, Allen, I. V. Jr., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 volúmenes), 22ª edición (2012), Pharmaceutical Press.

5 El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención variará, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y ruta de administración; la especie, edad, sexo, salud, condición médica, y peso del receptor; la naturaleza y grado de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; la ruta de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado.

10 A modo de orientación general, la dosis oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5000 mg al día, preferentemente entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg al día, y más preferentemente entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg al día. Intravenosamente, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,01 a alrededor de 10 mg/kg/min durante una infusión de velocidad constante. Los compuestos de esta invención pueden administrarse en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres, o cuatro veces al día.

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

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

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

30 Una preparación inyectable típica se produce al colocar asépticamente al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg) en un frasco, liofilizando asépticamente y sellado herméticamente. Para su uso, los contenidos del frasco se mezclan con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

35 La presente invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como un principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o en combinación con un vehículo farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la invención, o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, un agente antidiabético u otro material farmacéuticamente activo.

40 Los compuestos de la presente invención se pueden emplear en combinación con otros moduladores de GPR40 o uno o más de otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente incluyendo: agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglucémicos, agentes anti-hiperinsulinémicos, agentes anti-retinopáticos, agentes anti-neuropáticos, agentes anti-nefropáticos, agentes anti-ateroscleróticos, agentes anti-isquémicos, agentes anti-hipertensores, agentes anti-obesidad, agentes anti-dislipidémicos, agentes anti-hiperlipidémicos, agentes anti-hipertrigliceridémicos, agentes anti-hipercolesterolémicos, agentes anti-restenóticos, agentes anti-pancreáticos, agentes reductores de lípidos, agentes anorécticos, agentes de incremento de memoria, agentes anti-demencia o agentes promotores de cognición, supresores del apetito, tratamientos para insuficiencia cardíaca, tratamientos para enfermedad arterial periférica y agentes antiinflamatorios.

45 Cuando se desee, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con uno o más de otros tipos de agentes antidiabéticos y/o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos que pueden administrarse oralmente en la misma forma de dosis, en una forma de dosis oral separada o por inyección. El otro tipo de agente antidiabético que se puede emplear opcionalmente en combinación con el modulador del receptor GPR40 de la presente invención puede ser uno, dos, tres o más agentes antidiabéticos o agentes anti-hiperglucémicos que se pueden administrar oralmente en la misma forma de dosis, en una forma de dosis oral separada, o por inyección para producir un beneficio farmacológico adicional.

50 Los agentes antidiabéticos usados en la combinación con el compuesto de la presente invención incluyen, pero no están limitados a, secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina, otros moduladores del receptor GPR40, u otros agentes antidiabéticos. Estos agentes incluyen, pero no están limitados a, inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP4i; por ejemplo, sitagliptina, saxagliptina, alogliptina, vildagliptina), biguanidas (por ejemplo, metformina, fenformina), sulfonil ureas (por ejemplo, gliburida, glimepirida, glipizida), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), agonistas de PPARγ tales como tiazolidinodionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona),

agonistas dobles de PPAR α/γ (por ejemplo, muraglitazar, tesaglitazar, aleglitazar), activadores de glucocinasa (como los descritos en Fyfe, M.C.T. et al, *Drugs of the Future*, 34(8):641-653 (2009) e incorporada en el presente documento por referencia), otros moduladores del receptor de GPR40 (por ejemplo, TAK-875), moduladores del receptor GPR119 (por ejemplo, MBX-2952, PSN821, APD597), moduladores del receptor GPR120 (por ejemplo, como los descritos en Shimpukade, B. et al. *J. Med. Chem.* 2012, 55 (9), 451 1-4515), inhibidores del transportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2), (por ejemplo dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozin, remagliflozin), inhibidores de 11b-HSD-1 (por ejemplo, MK-0736, BI35585, BMS-823778, y LY2523199), inhibidores de la MGAT (por ejemplo, como los descritos en Barlind, J.G., et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013, 23(9), 2721-2726; o US20130143843A1), análogos de amilina, tales como pramlintida, y/o insulina. Las revisiones de las terapias actuales y emergentes para el tratamiento de diabetes pueden encontrarse en: Mohler, M.I., et al, *Medicinal Research Reviews*, 29(1): 125-195 (2009), y Mizuno, C.S., et al, *Current Medicinal Chemistry*, 15:61-74 (2008).

El modulador del receptor GPR40 de la fórmula I también se puede emplear opcionalmente en combinación con agentes para tratar complicación de diabetes. Estos agentes incluyen inhibidores de PKC y/o inhibidores de AGE.

El modulador del receptor GPR40 de la fórmula I también se puede emplear opcionalmente en combinación con uno o más agentes hipofágicos tales como dietilpropión, fendimetrazina, fentermina, orlistat, sibutramina, lorcaserin, pramlintida, topiramato, antagonistas del receptor MCHR1, oxiomodulina, naltrexona, péptido amilina, moduladores del receptor de NPY Y5, moduladores del receptor NPY Y2, moduladores del receptor NPY Y4, cetilistat, moduladores del receptor 5HT_{2c}, y similares. El compuesto de estructura I puede emplearse también en combinación con un agonista del receptor de péptido tipo glucagón 1 (GLP-1 R), tales como exenatida, liraglutida, GPR-I (I-36) amida, GLP-I (7-36) amida, GLP-1 (7-37) (como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 5,614,492 de Habener), que pueden administrarse por inyección, dispositivos intranasales, o transdérmicos o bucales. Revisiones de terapias actuales y emergentes para el tratamiento de obesidad pueden encontrarse en: Melnikova, I. et al, *Nature Reviews Drug Discovery*, 5:369-370 (2006); Jones, D., *Nature Reviews: Drug Discovery*, 8:833-834 (2009); Obici, S., *Endocrinology*, 150(6): 2512-2517 (2009); y Elangbam, C.S., *Vet. Pathol*, 46(1): 10-24 (2009).

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención se pueden usar, por ejemplo, en aquellas cantidades indicadas en la Physicians' Desk Reference, como en los patentes indicados anteriormente, o según se determine de otra manera por un experto ordinario en la materia.

Particularmente cuando se proporciona como una sola dosis única, existe el potencial de una interacción química entre los principios activos combinados. Por esta razón, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una sola dosis única se formulan de tal manera que aunque los principios activos se combinen en una sola dosis única, el contacto físico entre los principios activos se minimice (es decir, se reduzca). Por ejemplo, un principio activo puede ser recubierto entéricamente. Al recubrir entéricamente uno de los principios activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal de tal forma que uno de estos componentes no sea liberado en el estómago sino que más bien sea liberado en los intestinos. Uno de los principios activos también se puede recubrir con un material que afecte una liberación prolongada a lo largo del tracto gastrointestinal y sirva también para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación prolongada puede ser recubierto entéricamente además de tal forma que la liberación de su componente se presente solo en el intestino. Aún otro enfoque incluiría la formulación de un producto de combinación en el cual un componente se recubra con un polímero de liberación prolongada y/o entérico, y el otro componente también se recubra con un polímero tal como un bajo grado de viscosidad de hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) u otros materiales adecuados según se conozca en la técnica, para de esta manera separar más los componentes activos. El recubrimiento polímero sirve para formar una barrera adicional a la interacción con el otro componente.

Estas, así como otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, ya sea administrados en una sola forma de dosis o administrados en formas separadas pero al mismo tiempo de la misma manera, serán evidentes fácilmente para los expertos en la materia, una vez armados con la presente descripción.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrados en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran concurrentemente al mamífero que esté siendo tratado. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en puntos de tiempo diferentes. Así, cada componente se puede administrar por separado pero lo suficientemente cerca en tiempo como para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos estándares o de referencia, por ejemplo como estándar o control de calidad, en pruebas o ensayos que incluyen el receptor GPR40. Estos compuestos pueden ser provistos en un kit comercial, por ejemplo, para usarse en investigación farmacéutica incluyendo GPR40 o actividad antidiabética. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como una referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que el ensayo se estaba llevando a cabo adecuadamente y proporcionar una base para comparación, especialmente si el compuesto de prueba era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollen nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención serían usados para probar su eficacia.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en ensayos de diagnóstico que implican GPR40.

La presente invención también abarca un artículo de manufactura. Como se usa en el presente documento, artículo de manufactura intenta incluir, pero no ser limitado a, kits y envases. El artículo de manufactura de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente, en la que la composición comprende: un primer agente terapéutico que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (c) un inserto de envase que dice que la composición farmacéutica se puede utilizar para el tratamiento y/o profilaxis de varias enfermedades o trastornos asociados con GPR40 (como los definidos previamente). En otra realización, el inserto de envase dice que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (como se definió previamente) con un segundo agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de varias enfermedades o trastornos asociados con GPR40. El artículo de manufactura puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en el que los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo recipiente y el componente (c) se ubica dentro o fuera del segundo recipiente. Localizado dentro del primero y segundo recipientes significa que el recipiente respectivo contiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para fabricación, almacenamiento, transportación y/o venta individual/a granel. Primer recipiente intenta cubrir una botella, frasco, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación de crema), o cualquier otro recipiente usado para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es uno usado para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el inserto de envase. Ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero no están limitados a, cajas (por ejemplo, cartón o plástico), cajas, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), sobres y sacos. El inserto de envase puede ser unido físicamente al exterior del primer recipiente por medio de cinta, pegamento, grapa u otro método de fijación, o puede descansar dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de fijación al primer recipiente. Como alternativa, el inserto de envase se ubica en el exterior del segundo recipiente. Cuando se ubica en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el inserto de envase sea fijado físicamente por medio de cinta, pegamento, grapa u otro método de fijación. Como alternativa, puede ser adyacente a o tocar el exterior del segundo recipiente sin ser fijado físicamente.

El inserto de envase es una etiqueta, marbete, marcador, etc., que describe información que se refiere a la composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente. La información indicada normalmente será determinada por la agencia reguladora que regule el área en la cual el artículo de manufactura va a ser vendido (por ejemplo, la United States Food and Drug Administration). Preferentemente, el inserto de envase describe específicamente las indicaciones para las cuales la composición farmacéutica ha sido aprobada. El inserto de envase puede hacerse de cualquier material en el cual una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el inserto de envase es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, papel aluminio, papel de respaldo con adhesivo o plástico, etc.) sobre la que se ha formado la información deseada (por ejemplo, impresa o aplicada).

Otras características de la invención se harán evidentes en el curso de las siguientes descripciones de realizaciones a modo de ejemplo que se dan para ilustración de la invención y no se intenta que sean limitativas de la misma.

VI. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen como ilustrativos, como un alcance parcial y realizaciones particulares de la invención y no se intenta que sean limitativos del alcance de la invención. Las abreviaturas y símbolos químicos

tienen sus significados usuales y comunes a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, los compuestos descritos en el presente documento se han preparado, aislado y caracterizado usando los esquemas de reacción y otros métodos descritos aquí o se pueden preparar usando los mismos.

5 HPLC/EM y métodos de HPLC preparatoria/analítica empleados en la caracterización o purificación de los ejemplos

La HPLC/EM analítica (a menos que se indique lo contrario) se llevó a cabo en cromatógrafos de líquidos Shimadzu SCL-10A y espectrómetros de masas Waters MICROMASS® ZQ (gas de desolvatación: nitrógeno; temperatura de desolvatación 250 °C; temperatura de la fuente de iones: 120 °C; condiciones de electroaspersión positiva) usando el siguiente método:

- 10
- 15 Gradiente lineal de 0 % a 100 % de disolvente B durante 2 min, con 1 minuto de retención a 100 % de B;
 Visualización UV a 220 nm;
 Columna: PHENOMENEX® Luna C18 (2) 30 mm x 4,60 mm; partícula de 5m (calentado a temperatura de 40 °C);
 Velocidad de flujo: 5 ml/min;
 Disolvente A: 10 % de ACN, 90 % de agua, 0,1 de TFA; o, 10 % de MeOH, 90 % de agua, 0,1 % de TFA; y
 Disolvente B: 90 % de ACN, 10 % de agua, 0,1 % de TFA; o, 90 % de MeOH, 10 % de agua, 0,1 % de TFA.

- 20 La HPLC preparatoria (a menos que se indique lo contrario) se llevó a cabo en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu SCL-10A con un gradiente lineal de 20-100 % de disolvente B durante 10 o 30 min, ya sea con una retención de 2 o 5 min (respectivamente) a 100 % de disolvente B;
 Visualización UV a 220 nm;
 Columna: PHENOMENEX® Luna Axia 5u C18 30x100 mm;
 25 Velocidad de flujo: 20 ml/min;
 Disolvente A: 10 % de ACN, 90 % de agua, 0,1 de ácido trifluoroacético; y
 Disolvente B: 90 % de ACN, 10 % de agua, 0,1 % de ácido trifluoroacético.

La LC/EM preparativa (a menos que se indique lo contrario) con las siguientes condiciones:

- 30 Gradiente: 25-100 % de B durante 25 minutos, después 5 minutos de retención a 100 % de B;
 Columna: waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 µm;
 Columna de guarda: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm;
 Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio;
 35 Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio;
 Velocidad de flujo: 20 ml/min.

La HPLC analítica (a menos que se indique lo contrario) se llevó a cabo para determinar la pureza del compuesto en un Shimadzu SIL-10A usando el siguiente método (a menos que se indique de otro modo, los tiempos de retención listados en los ejemplos se refieren a los tiempos de retención de la columna 1):

- 40 método ortogonal:
- 45 Gradiente lineal de 10 % a 100 % de disolvente B durante 15 min;
 Visualización UV a 220 nm y 254 nm;
 Columna 1: SunFire C18 3,5 µm, 4,6 x 150 mm;
 Columna 2: Xbridge Phenyl 3,5 µm, 4,6 x 150 mm;
 Velocidad de flujo: 1 ml/min (para ambas columnas);
 Disolvente A: 5 % de MeCN-95 % de H₂O-0,05 % de TFA; y
 50 Disolvente B: 95 % de MeCN-5 % de H₂O-0,05 % de TFA.

O

Método Zorbax

- 55 Gradiente lineal de porcentaje de partida indicado a 100 % de disolvente B durante 8 min;
 Visualización UV a 20 nm;
 Columna: Zorbax SB C18 3,5 µm, 4,6 x 75 mm;
 Velocidad de flujo: 2,5 ml/min;
 Disolvente A: 10 % de MeOH-90 % de H₂O-0,2 % de H₃PO₄; y
 Disolvente B: 90 % de MeOH-10 % de H₂O-0,2 % de H₃PO₄.

60

O

Método de LC/EM analítico

- 65 Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después retención de 0,75 minutos a 100 % de B;
 Visualización UV a 220 nm;
 Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm;
 Fase móvil A: 5:95 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; o 5:95 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA;

Fase móvil B: 95:5 acetonitrilo:agua con 10 mM de acetato de amonio; o 95:5 acetonitrilo:agua con 0,05 % de TFA;
 Temperatura: 50 °C;
 Flujo: 1,11 ml/min.

- 5 La cromatografía SFC quiral preparatoria (a menos que se indique lo contrario), se llevó a cabo en un cromatógrafo Berger Multigram II SFC usando el siguiente método:

Visualización UV a 220 nm;

Columna: Chiralpak AD-H SFC, 250 x 21 mm ID, 5 µm;

- 10 Velocidad de flujo: 60,0 ml/min, 15 MPa (150 bar) de contrapresión; y

Fase móvil: 60/40, CO₂/MeOH.

La cromatografía SFC quiral analítica (a menos que se indique lo contrario) se llevó a cabo en una cromatografía SFC analítica Aurora usando el siguiente método:

15

Visualización UV a 220 nm;

Columna: Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm ID, 5 µm;

Velocidad de flujo: 3 ml/min, 150 varillas de retropresión; y

Fase móvil: 60/40, CO₂/MeOH.

20

RMN empleada en la caracterización de los ejemplos

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

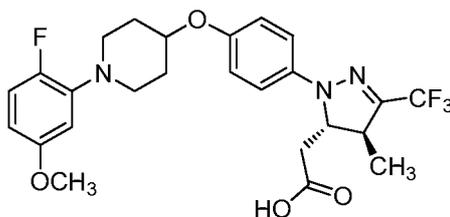
25

Los datos espectrales se indican como desplazamiento químico (multiplicidad, número de hidrógenos, constantes de acoplamiento en Hz) y se indican en ppm (unidades δ) con relación ya sea a un estándar interno (tetrametil silano = 0 ppm) para espectros de RMN ¹H, o se referencian al pico disolvente residual (2,49 ppm para CD₃SOCD₂H, 3,30 ppm para CD₂HOD, 1,94 para CHD₂CN, 7,26 ppm para CHCl₃, 5,32 ppm para CDHCl₂).

30

Ejemplo 1

- 35 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl**



- 40 1A. 1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ol: Una mezcla de 2-bromo-1-fluoro-4-metoxibenceno (650 mg, 3,2 mmol), piperidin-4-ol (800 mg, 7,9 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (52 mg, 0,13 mmol) en THF (3,2 ml) se purgó con argón. Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (58 mg, 0,063 mmol) y seguido de bis(trimetilsilil)amida de litio (1 N en THF, 15,2 ml, 15,2 mmol). La mezcla se purgó con argón a ta durante varios min
- 45 EtOAc. El extracto orgánico se lavó con H₂O, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el producto deseado en forma de un aceite (330 mg, 46 % de rendimiento). CL-EM Anal. Calc. para C₁₂H₁₆FNO₂: 225,26, encontrado [M+H] 226,2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃) δ ppm 6,92 (1 H, dd, J=12,09, 8,79 Hz), 6,51 (1 H, dd, J=7,15, 3,30 Hz), 6,40 (1 H, dt, J = 8,79, 3,02 Hz), 3,85 (1 H, td, J = 8,52, 4,40 Hz), 3,76 (3 H, s), 3,27-3,46 (2 H, m), 2,74-2,91 (2 H, m), 1,95-2,14 (2 H, m), 1,75 (2 H, dtd, J = 12,85, 9,10, 9,10, 3,57 Hz), 1,45 (1 H, d, J = 4,40 Hz).
- 50

- 1B. 4-Metilbencensulfonato de 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ilo: A 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ol (1,0 g, 4,4 mmol) y cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo (1,7 g, 8,9 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a ta, se le añadió gota a gota piridina (3,5 g, 44 mmol). La reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el producto deseado (sólido de color amarillo claro, 1,5 g, 87 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₁₉H₂₂FNO₄S: 379,45, encontrado [M+H] 380,1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91-7,76 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 7,40-7,30 (m, J = 8,2 Hz, 2H), 6,91 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,52-6,33 (m, 2H), 4,79-4,58 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,22 (ddd, J = 11,8, 7,4, 3,8 Hz, 2H), 2,91 (ddd, J = 11,8, 7,4, 3,8 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,05-1,84 (m, 4H).
- 55

- 1C. N'-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida. A una suspensión en agitación de clorhidrato de (4-bromofenil)hidracina (100 g, 447 mmol) en DCM (1,500 ml) a ta se le añadió gota a gota una solución de TFAA (68,4 ml, 492 mmol) en DCM (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta ambiente durante 2 h y se añadió lentamente a la mezcla de reacción TFAA (45 ml, 324 mmol). Después de 5 min, no quedaban más sólidos y la
 5 reacción se juzgó completa por CLEM. La mezcla de reacción se concentró a ~ la mitad del volumen, y la mezcla se diluyó con hexano (~ 1 l), dando como resultado un precipitado cristalino de color blanquecino. La mezcla se filtró y los sólidos se enjuagaron con hexanos. El sólido resultante se secó en alto vacío 12 h a 50 °C para dar N'-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida (103 g, 364 mmol, 81 % de rendimiento) como un compuesto cristalino blanquecino. El licor madre se concentró y se volvió a disolver en DCM y se añadieron 3 g de N'-(4-bromofenil)-
 10 2,2,2-trifluoroacetohidrazida. La mezcla se agitó durante 20 min y se añadió hexano para dar una suspensión, que se filtró y se secó para dar un adicional de 6,3 g (+4,96 % de rendimiento) de N'-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida como un compuesto cristalino de color blanquecino. CLEM: TR = 2,52 min (86,6 %), m/z calculado 282, 284, obs. 305, 307 [M+Na]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (a, s., 1H), 7,46-7,33 (m, 2H), 6,79-6,67 (m, 2H), 6,06 (s a, 1H).
- 15 1D. Cloruro de (Z)-N'-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroacetohidrazonoilo. A una solución de N'-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida (111,3 g, 393 mmol) en EtOAc (1,500 ml) a ta se le añadió gota a gota cloruro de bencensulfonilo (53,8 ml, 413 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota base de Hunig (72,8 ml, 413 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche, y la reacción se juzgó completa como se monitoreó
 20 por CLEM. La mezcla se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 2 l). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar cloruro de (Z)-N'-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroacetohidrazonoilo (119 g, 393 mmol, 100 % de rendimiento) como un líquido de color amarillo, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC analítica: TR = 3,93 min (83,1 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s a, 1H), 7,51-7,36 (m, 2H), 7,11-6,94 (m, 2H).
- 25 1E (S,E)-3-But-2-enoil-4-feniloxazolidin-2-ona. A una solución de (S)-(+)-4-fenil-2-oxazolidinona (84,4 g, 517 mmol), cloruro de litio (22,81 g, 538 mmol) y trietilamina (79 ml, 564 mmol) en THF (1,200 ml) en un matraz de 3 cuellos de 5 l a -5 °C se le añadió anhídrido crotonico (76 ml, 512 mmol) durante 5 min. La temperatura de reacción se incrementó ligeramente durante la adición. La mezcla se dejó calentar a ta, dando como resultado una solución
 30 lechosa blanca. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Tras la finalización, como se monitorea por CLEM, la mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 0,2 M (600 ml) para dar una capa acuosa de pH ~7. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (400 ml). Las capas de EtOAc y THF combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un aceite de color pardo claro (200 ml): Al aceite se le añadió MeOH (200 ml). Se formaron cristales lentamente al principio y después se
 35 precipitaron durante 15 min. El producto se recogió por filtración y se enjuagó con MeOH (200 ml) para dar sólido de color blanco. Se recolectó más producto a partir del filtrado de MeOH, y los materiales se combinaron y se secaron para dar 101,6 g de (S,E)-3-But-2-enoil-4-feniloxazolidin-2-ona como cristales de color blanco.
- 40 1F. (S)-3-((4S,5R)-1-(4-Bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carbonil)-4-feniloxazolidin-2-ona. A una solución de cloruro de (Z)-N'-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroacetohidrazonoilo (94,3 g, 313 mmol) y (S,E)-3-But-2-enoil-4-feniloxazolidin-2-ona (65,1 g, 282 mmol) en 1,4-dioxano (782 ml) en una atmósfera de N₂ se le añadió
 45 carbonato de plata (103 g, 375 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se monitoreó mediante CLEM y material de partida no se detectó. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y la torta del filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró para dar un aceite, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar un aceite de color amarillo. El residuo se purificó mediante cristalización a partir de hexanos-éter (7;3) para dar (S)-3-((4S,5R)-1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carbonil)-4-feniloxazolidin-
 50 2-ona (72 g, 145 mmol, 46,4 % de rendimiento) como un compuesto cristalino de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,35 (m, 2H), 7,10-6,95 (m, 2H), 4,07 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 3,90-3,69 (m, 2H), 3,55-3,39 (m, 1H), 1,63-1,49 (m, 1H), 1,36 (dd, J = 7,2, 0,6 Hz, 3H).
- 55 1G. ((4S,5R)-1-(4-Bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metanol. A una solución de (S)-3-((4S,5R)-1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carbonil)-4-feniloxazolidin-2-ona (93,8 g, 189 mmol) en THF (1,420 ml) se le añadió una solución de NaBH₄ (7,15 g, 189 mmol) en agua (56,8 ml) en dos porciones. La primera porción se añadió lentamente durante 5 min y la temperatura interna se elevó de 20,5 °C a
 60 28,9 °C, y la segunda porción se añadió más rápidamente. La mezcla resultante se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 2 °C y se añadió 10 % de KHSO₄ (180 ml) mientras se mantenían a temperatura interna <10 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min y la mezcla se evaporó. El residuo se diluyó con EtOAc (900 ml) y agua (900 ml). Las capas se extrajeron y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y la solución se filtró y se evaporó para dar 102 g de un semisólido de color blanco que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 85 g de ((4S,5R)-1-(1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metanol en forma de un sólido de color blanco. CLEM: TR = 3,64 min (93,6 %), m/z calculado 336, 338, obs. 337, 339 [M+H]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,35 (m, 2H), 7,10-6,95 (m, 2H), 4,07 (q, J=4,6 Hz, 1H), 3,90-3,69 (m, 2H), 3,55-3,39 (m, 1H), 1,63-1,49 (m, 1H), 1,36 (d, J=7,2, 0,6 Hz, 3H).
- 65 1H. Metansulfonato de ((4S,5R)-1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metilo. A una solución enfriada (0-5 °C) de ((4S,5R)-1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metanol

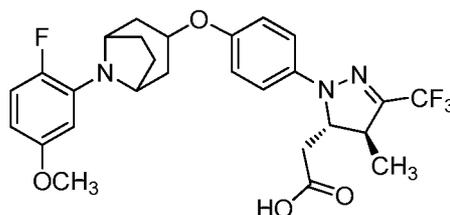
- (85 g, 252 mmol) en THF (750 ml) se le añadió trietilamina (70,3 ml, 504 mmol) y cloruro de metansulfonilo (22,59 ml, 290 mmol). Se observó un precipitado blanco. La mezcla se agitó a ta durante 30 min, y la reacción se juzgó completa como se monitorea por CLEM. La mezcla se diluyó con EtOAc (250 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas se extrajeron, y la capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, y la solución se filtró y se evaporó para dar metansulfonato de ((4S,5R)-1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metilo (103 g, 248 mmol, 98 % de rendimiento). CLEM: t.r. 3,60 min (94,7 %), m/z calculado 414, 416, obs. 415, 417 [M+H].
11. 2-((4S,5S)-1-(4-Bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo. Una suspensión de KCN (9,89 g, 147 mmol) en DMSO (700 ml) se calentó a 60 °C durante 1 h y se enfrió a 40 °C. A esta mezcla se le añadió una solución de metansulfonato de ((4S,5R)-1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metilo (51 g, 123 mmol) en 50 ml de DMSO. La mezcla se calentó a 40 °C durante 9 h, y se juzgó completa como se monitorea por CLEM. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con hielo (450 g), EtOAc (500 ml), y solución acuosa saturada de NaHCO₃ (250 ml). La mezcla se agitó durante 15 min y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 2-((4S,5S)-1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (39 g, 113 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un aceite ligeramente rojizo. CLEM: TR = 3,55 min (88,3 %), m/z calculado 345, 347, obs. 368, 380 [M+Na]. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53-7,39 (m, 2H), 7,07-6,92 (m, 2H), 4,36-4,24 (m, 1H), 3,56-3,31 (m, 1H), 2,78 (dd, J=16,9, 3,5 Hz, 1H), 2,50 (dd, J=16,9, 9,0 Hz, 1H), 1,48-1,36 (m, 3H).
- 1J. 2-((4S,5S)-1-(4-Bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución enfriada (0 °C) de metanol (1 l) y diclorometano (1,5 l) se le añadió cloruro de acetilo (0,33 l, 4,7 mol) durante 45 min. La mezcla resultante se agitó durante 1 h, y se añadió 2-((4S,5S)-1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (90 g, 0,26 mol), y la mezcla se agitó durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se trató con una solución de HCl/metanol/diclorometano como la generada anteriormente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, y el residuo se disolvió en HCl/metanol que se formó por separado al mezclar metanol con cloruro de acetilo como anteriormente (1 l de metanol tratado con 0,33 l de cloruro de acetilo a 0 °C durante 45 min). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, y se calentó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 1 l de acetonitrilo, y la mezcla se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y la mezcla se lavó sucesivamente con 2x de NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₃, la mezcla se filtró y la solución se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice para dar 80,5 g de 2-((4S,5S)-1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43-7,37 (m, 2 H), 7,01-6,94 (m, 2H), 4,45-4,37 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,23-3,15 (m, 1 H), 2,79 (dd, J=3,0, 16,3 Hz, 1 H), 2,41 (dd, J=10,3, 16,3 Hz, 1 H), 1,34 (d, J=7,0 Hz, 3 H). ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,57, 142,50, 132,29, 129,58, 123,02, 119,45, 115,78, 113,60, 77,43, 65,06, 52,08, 45,52, 34,81, 17,70. ¹⁹F-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ -63,25.
- 1K. 2-((4S,5S)-4-Metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo. Una mezcla de 2-((4S,5S)-1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (1,517 g, 4,0 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,63 g, 6,4 mmol), acetato de potasio (1,26 g, 12,8 mmol) y dicloruro de 1,1'-(difeniilfosfino)ferroceno)paladio (0,16 g, 0,20 mmol) en DMF (8 ml) se purgó con argón. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el producto deseado en forma de una goma (2,36 g). El producto en bruto se usó sin purificación adicional.
- 1L. 2-((4S,5S)-1-(4-Hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución de 2-((4S,5S)-4-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo en acetato de etilo (75 ml), se le añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (30 % en peso en agua, 15 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 1 h, se añadieron más solución de peróxido de hidrógeno (6,5 ml) y 15 ml de EtOAc. Después de que la mezcla se agitó a ta durante 7 h, la mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua enfriada con hielo y la reacción se inactivó lentamente con sulfito de sodio acuoso. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el producto deseado en forma de un aceite (1,1 g, 85 % de rendimiento). LC -EM análisis calculado para C₁₄H₁₅F₃N₂O₃: 316,28, encontrado [M+H] 317,2.
- 1M. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A 4-metilbencensulfonato de 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ilo (1,22 g, 2,96 mmol) y 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (0,94 g, 3,0 mmol) en DMF (7 ml), se le añadió carbonato de cesio (2,22 g, 6,81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se trató con yoduro de metilo (698 mg, 4,92 mmol) y se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el producto deseado en forma de una goma

(660 mg, 42 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para: $C_{26}H_{29}F_4N_3O_4$: 523,52, encontrado [M+H] 524,2. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,12-6,99 (m, 2H), 6,99-6,83 (m, 3H), 6,53 (dd, $J=7,1, 3,3$ Hz, 1H), 6,41 (dt, $J=8,8, 3,3$ Hz, 1H), 4,38 (tt, $J=7,1, 3,6$ Hz, 2H), 3,81-3,73 (m, 3H), 3,72-3,67 (m, 3H), 3,33 (ddd, $J=11,4, 7,6, 3,6$ Hz, 2H), 3,26-3,12 (m, 1H), 2,97 (ddd, $J=11,7, 8,1, 3,3$ Hz, 2H), 2,80 (dd, $J=15,9, 3,3$ Hz, 1H), 2,49-2,33 (m, 1H), 2,19-2,04 (m, 2H), 2,04-1,87 (m, 2H), 1,34 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 1: A una solución de 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (533 mg, 1,02 mmol) en THF (20 ml) se le añadió hidróxido de litio (1 N en agua, 1,43 ml, 1,43 mmol) y la reacción se agitó a ta. Después de 16 h, se añadió más hidróxido de litio (1 N, 2,64 ml, 2,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h más. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua enfriada con hielo, y la solución se acidificó con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron, y el residuo se purificó mediante RP-Prep HPLC. Las fracciones que contenían producto se evaporaron, y el residuo se trató con CH_3CN y HCl 1 N y se liofilizó para dar ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl en forma de un sólido de color amarillo claro (480 mg, 84 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{25}H_{27}F_4N_3O_4$: 509,19, encontrado [M+H] 510,2. RMN 1H (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,13-7,07 (m, 2H), 7,07-7,03 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,74 (dd, $J=7,2, 3,0$ Hz, 1H), 6,61 (dt, $J=8,9, 3,3$ Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,53-4,47 (m, 1H), 4,47-4,42 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,46 (ddd, $J=11,6, 7,6, 3,6$ Hz, 2H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,11 (ddd, $J=11,9, 8,2, 3,3$ Hz, 2H), 2,75 (dd, $J=16,5, 3,0$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J=16,5, 9,6$ Hz, 1H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,33 (d, $J=7,2$ Hz, 3H). HPLC Analítico (método ortogonal): TR = 9,1 min, HI: 97 %, hGPR40 EC_{50} = 114 nM. hGPR40 IP1 EC_{50} = 17 nM. Tolerancia a glucosa oral aguda: -47 % a 0,3 mg/kg.

Ejemplo 2

25 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((8-(2-fluoro-5-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl**



30 2A. 8-Bencil-8-azaespiro[bicyclo[3,2,1]octan-3,2'-[1,3]dioxolano]: A un matraz de fondo redondo equipado con una trampa de Dean-Stark se le añadieron 8-bencil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona (8,60 g, 40 mmol), etano-1,2-diol (8,08 ml, 145 mmol), monohidrato de ácido p-toluensulfónico (0,76 g, 4,0 mmol) y tolueno (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo. Se añadió más etano-1,2-diol (6 ml, 108 mmol) después de 6 h. La reacción se sometió a reflujo durante 23 h, se enfrió y se diluyó con EtOAc. El líquido orgánico se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, H_2O , salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el producto deseado en forma de un aceite (1,87 g, 18 % de rendimiento) y se recuperaron 3 g del material de partida 8-bencil-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona. El análisis CL-EM calculado para $C_{16}H_{21}NO_2$: 259,34, encontrado [M+H] 260,2.

40 2B. 8-Azaespiro[bicyclo[3,2,1]octan-3,2'-[1,3]dioxolano]: Una mezcla de 8-bencil-8-azaespiro[bicyclo[3,2,1]octan-3,2'-[1,3]dioxolano] (1,86 g, 7,17 mmol) e hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (0,96 g) en MeOH (100 ml) se agitó a ta en una atmósfera de H_2 (1 atmósfera, globo) durante 18 h. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para dar un sólido de color pardo (1,21 g, 100 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_9H_{15}NO_2$: 169,22, encontrado [M+H] 170,1.

45 2C. 8-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-8-azaespiro[bicyclo[3,2,1]octan-3,2'-[1,3]dioxolano]: Una mezcla de 2-bromo-1-fluoro-4-metoxibenceno (1,70 g, 8,27 mmol), 8-azaespiro[bicyclo[3,2,1]octan-3,2'-[1,3]dioxolano] (1 g, 5,91 mmol) y 2-diciclohexilfosfin-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (0,12 g, 0,29 mmol) en THF (7 ml) se purgó con argón. Se añadió tris(dibencilidena)acetona)dipaladio (0) (0,11 g, 0,12 mmol) y seguido de bis(trimetilsilil)amida de litio (1 N en THF, 7,1 ml, 7,1 mmol). La mezcla resultante se purgó con argón durante varios min y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso, se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con H_2O , salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 8-(2-fluoro-5-metoxifenil)-8-azaespiro[bicyclo[3,2,1]octan-3,2'-[1,3]dioxolano] en forma de un aceite (890 mg, 51 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{16}H_{20}FNO_3$: 293,333, encontrado [M+H] 294,2.

55 2D. 8-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona: A una solución de 8-(2-fluoro-5-metoxifenil)-8-azaespiro[bicyclo[3,2,1]octan-3,2'-[1,3]dioxolano] (1,1 g, 3,6 mmol) en acetona (50 ml) y agua (22 ml) se le añadió ácido p-toluensulfónico monohidratado (1,0 g, 5,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 2 h, y los orgánicos volátiles fueron retirados al vacío. La mezcla resultante se trató con 600 mg de $NaHCO_3$ sólido, y la solución se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, H_2O , salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 8-(2-fluoro-5-metoxifenil)-

8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona en forma de un aceite (843 mg, 94 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{14}H_{16}FNO_2$ 249,28 encontrado [M+H] 250,1.

2E. 8-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol isómero A e isómero B: A 8-(2-fluoro-5-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ona (920 mg, 3,7 mmol) en MeOH (14 ml) y THF (3,5 ml) a 0 °C, borohidruro de sodio (420 mg, 11 mmol) se le añadió borohidruro de sodio (420 mg, 11 mmol) en porciones durante 10 min. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h 30 min. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua enfriada con hielo, se inactivó con 20 ml de $NaHCO_3$ saturado. Se evaporaron MeOH y THF. El residuo se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con H_2O , salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 2E (isómero A) en forma de un sólido de color blanco (472 mg, 51 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{14}H_{18}FNO_{18}FNO_2$:251,30, encontrado [M+H] 252,2; y 2E (isómero B) en forma de un sólido de color blanco (273 mg, 29,4 % de rendimiento), El análisis CL-EM calculado para $C_{14}H_{18}FNO_2$ 251,30, encontrado [M+H] 252,2.

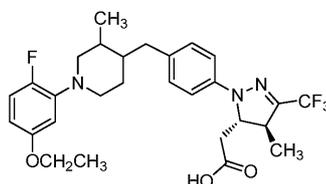
2F. 4-Metilbencensulfonato de 8-(2-fluoro-5-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo: A 8-(2-fluoro-5-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ol (isómero A) (40 mg, 0,16 mmol) y cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo (48 mg, 0,26 mmol) en CH_2Cl_2 (0,4 ml), se le añadió gota a gota piridina (0,13 ml, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta y se añadió más cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo (20 mg, 0,11 mmol) después de 21 h. Después de agitar durante 24 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con H_2O , salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 4-metilbencensulfonato de 8-(2-fluoro-5-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo en forma de una goma (30 mg, 46 % de rendimiento), El análisis CL-EM calculado para $C_{15}H_{20}FNO_4S$ 329,39, encontrado [M+H] 330,2.

2G. 2-((4S,5S)-1-(4-((8-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A 4-metilbencensulfonato de 8-(2-fluoro-5-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-ilo (29,5 mg, 0,073 mmol) y 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (23 mg, 0,073 mmol) (1J) en DMF (0,3 ml), se le añadió carbonato de cesio (47 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 16 h, y se enfrió a ta. A la mezcla se le añadió yodometano (60 mg) y la solución se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O , salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 2G en forma de una goma (11 mg, 28 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{28}H_{31}F_4N_3O_4$ 549,56, encontrado [M+H] 550,3.

Ejemplo 2: A 2-((4S,5S)-1-(4-((8-(2-fluoro-5-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (28 mg, 0,051 mmol) en THF (4 ml), se le añadió hidróxido de litio (1 N, 0,26 ml, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h y 30 min. La mezcla se enfrió con un baño de agua enfriada con hielo, se acidificó con TFA y se concentró. El residuo se purificó mediante RP-prep HPLC. Las fracciones que contenían producto se evaporaron y el residuo se trató con CH_3CN/HCl 1 N y se liofilizó para dar ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((8-(2-fluoro-5-metoxifenil)-8-azabicyclo[3,2,1]octan-3-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl en forma de un sólido de color gris (20 mg, 68 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{27}H_{29}F_4N_3O_4$ 535,21, encontrado [M+H] 536,3. RMN 1H (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,11-7,05 (m, 1 H), 6,96 (d, $J=8,9$ Hz, 2 H), 6,86 (d, $J=8,9$ Hz, 2 H), 6,73-6,67 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 4,45-4,30 (m, 3H), 3,73 (s, 3 H), 3,28-3,18 (m, 2 H), 1,87-2,64 (m, 7 H), 1,1-1,3 (m, 5), HPLC analítica: TR = 9,8 min, HI: 99 %. hGPR40 EC_{50} = 644 nM.

Ejemplo 3

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético. HCl (Isómeros 1, 2, 3 y 4)



3A. 8-Bencil-6-metil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano: A un matraz de fondo redondo equipado con una trampa Dean-Stark se le añadieron 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ona (3,05 g, 15 mmol), etano 1,2-diol (6,3 ml, 10 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (1,1 g, 6 mmol) y tolueno (60 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 25 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 8-bencil-6-metil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano en forma de un aceite, (3,6 g, 97 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{15}H_{21}NO_2$ 247,33, encontrado [M+H] 248,2.

3B. 6-Metil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano: Una mezcla de 8-bencil-6-metil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (3,6 g, 15 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (20 % en peso, 1,94 g) en MeOH (180 ml) se agitó a ta en una atmósfera de H_2 (1 atmósfera, globo) durante 24 h. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para dar 6-metil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano en forma de un aceite (2,18 g, 95 % de

rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_8H_{15}NO_2$: 157,21, encontrado [M+H] 158,2.

3C. 8-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-6-metil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano. Una mezcla de 2-bromo-4-etoxi-1-fluorobenceno (654 mg, 3,0 mmol), 6-metil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (563 mg, 3,6 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (74 mg, 0,18 mmol) en THF (4 ml) se purgó con argón. Se añadió tris(dibencilidenacetona) (0) (55 mg, 0,06 mmol) y fue seguido de bis(trimetilsilil)amida de litio (1 N en THF, 3,88 ml, 3:88 mmol)dipaladio. La mezcla se purgó con argón durante varios min y después se calentó a 70 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 8-(2-fluorofenil-5-etoxi)-6-metil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano en forma de un aceite (387 mg, 44 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{16}H_{22}FNO_3$: 295,35, encontrado [M+H] 296,2.

3D. 1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-uno: A una solución de 8-(5-etoxi-2-fluorofenil)-6-metil-1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano (645 mg, 2,43 mmol) en acetona (35 ml) y agua (15 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (700 mg, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 3 h 30 min y los orgánicos volátiles fueron evaporados al vacío. La mezcla resultante se trató con 400 mg de $NaHCO_3$ sólido y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, agua, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ona en forma de un aceite (520 mg, 90 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{14}H_{18}FNO_2$: 251,13, encontrado: [M+H] 252,2.

3E. Bromuro de 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-metilenpiperidina: A (metil)trifenilfosfonio (940 mg, 2,6 mmol) en THF (6 ml) a 0 °C, se le añadió N-butillitio (1,7 ml, 2,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. A esta solución se le añadió 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ona (472 mg, 1,88 mmol) en THF (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y la reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con H_2O , salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-metilenpiperidina en forma de un aceite (364 mg, 78 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{15}H_{20}FNO$: 249,324, encontrado [M+H] 250,1.

3F. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo (Isómeros 1 y 2, isómeros 3 y 4): A 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metil-4-metilenpiperidina (321 mg, 1,29 mmol) en THF (0,6 ml) en argón, se le añadió 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (2,57 ml, 1,29 mmol) (0,5 M en THF). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 h 30 min. Después de enfriar a ta, se añadieron 2-((4S,5S)-1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo (ejemplo 1I, 446 mg, 1,29 mmol), DMF (2,4 ml), agua (0,24 ml), carbonato de potasio (360 mg, 2,6 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (53 mg, 0,064 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante varios min y se calentó a 60 °C durante 3 h 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio una goma. La purificación adicional por medio de RP-Prep HPLC para dar 3F como una mezcla del Isómero 1 e Isómero 2 (sólido de color blanco, 104 mg, 16 % de rendimiento) y una mezcla de isómero 3 e Isómero 4 (sólido de color blanco, 258 mg, 38,8 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{28}H_{32}F_4N_4O$ 516,57, encontrado [M+H] 517,2.

3G. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (Isómeros 1 y 2): A MeOH (20 ml) a 0 °C cloruro de acetilo (5,42 ml, 76 mmol) se le añadió gota a gota. La solución se agitó a ta durante 30 min. La solución fue añadida a 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo (Isómeros 1 y 2) (130 mg, 0,252 mmol) y el recipiente de reacción se selló herméticamente y se agitó a 40 °C durante 31 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se trató con HCl 3 N/MeOH/MeOAc (hecho al combinar de 20 ml de MeOH y 5,43 ml de cloruro de acetilo como anteriormente) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 28 h más. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso, agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 3G (Isómeros 1 y 2) en forma de un aceite (110 mg, 80 % de rendimiento 80 %). El análisis CL-EM calculado para $C_{29}H_{35}F_4N_3O_3$ 549,60, encontrado [M+H] 550,3.

3H. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (Isómeros 3 y 4): A MeOH (20 ml) en cloruro de acetilo a 0 °C (5,42 ml, 76 mmol) se le añadió gota a gota. La solución se agitó a ta durante 30 min. La solución fue añadida a 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo (Isómeros 3 y 4) (150 mg, 0,29 mmol) y el recipiente de reacción se selló herméticamente y se agitó a 40 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se trató con HCl 3 N/MeOH/MeOAc (hecho al combinar 20 ml de MeOH y 5,43 ml de cloruro de acetilo como anteriormente) y se calentó a 40 °C durante 22 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ acuoso, agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 3H (Isómeros 3 y 4) (126 mg, 79 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{29}H_{35}F_4N_3O_3$ 549,60, encontrado [M+H] 550,3.

Ejemplo 3 (Isómeros 1 y 2): A 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (110 mg, 0,200 mmol) (Isómeros 1 y 2) en THF (4 ml), se le añadió hidróxido de litio (1 N en agua, 0,42 ml, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua enfriada con hielo y se acidificó con 1 ml de HCl 1 N y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc. La capa de EtOAc se secó ($MgSO_4$), y se filtró. El filtrado se trató con

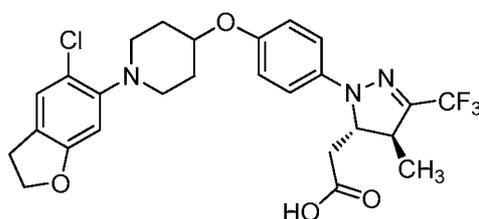
0,1 ml de HCl 4 N en dioxano y se concentró para dar un sólido. La purificación mediante SFC preparativa quiral dio el ejemplo 3 (Isómero 1) (sólido de color amarillo claro, 42 mg, 36 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{28}H_{33}F_4N_3O_3$: 535,25, encontrado $[M+H]$ 536,2. RMN 1H (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,96 (s, 1 H), 7,27-7,23 (m, 1 H), 7,18 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 7,09 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 7,02-6,97 (m, 1 H), 4,52-4,47 (m, 1 H), 4,10-4,02 (m, 2 H), 3,60-3,25 (m, 5 H), 3,13-3,08 (m, 1 H), 2,80-2,75 (m, 1 H), 2,54-2,31 (m, 3 H), 2,05-1,50 (m, 3 H), 1,40-1,30 (m, 7 H), 1,13 (d, $J=6,3$ Hz, 3 H). HPLC Analítica (método ortogonal): TR = 9,0 min, HI: 98 % hGPR40 EC_{50} = 3219 nM.

Ejemplo 3 (Isómero 2) (sólido de color amarillo claro, 43 mg, 37 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{28}H_{33}F_4N_3O_3$: 535,25, encontrado $[M+H]$ 536,2. RMN 1H (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,96 (s, 1 H), 7,27-7,23 (m, 1 H), 7,18 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 7,09 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 7,02-6,97 (m, 1 H), 4,52-4,47 (m, 1 H), 4,10-4,02 (m, 2 H), 3,60-3,25 (m, 5 H), 3,13-3,08 (m, 1 H), 2,80-2,75 (m, 1 H), 2,54-2,31 (m, 3 H), 2,05-1,50 (m, 3 H), 1,40-1,30 (m, 7 H), 1,13 (d, $J=6,3$ Hz, 3 H). HPLC Analítica (método ortogonal): TR = 9,0 min, HI: 98 %, hGPR40 EC_{50} = 471 nM.

Ejemplo 3 (Isómeros 3 y 4): A 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (125 mg, 0,23 mmol) (Isómeros 3 y 4) en THF (4,5 ml), se le añadió hidróxido de litio (1 N en agua, 0,48 ml, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua enfriada con hielo y se acidificó con 1 ml de HCl 1 N y se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc. La capa de EtOAc se secó ($MgSO_4$), y se filtró. El filtrado se trató con 0,1 ml de HCl 4 N en dioxano y se concentró para dar un sólido. La purificación mediante SFC preparativa quiral dio ejemplo 3 (Isómero 3) (sólido de color amarillo claro, 57 mg, 43 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{28}H_{33}F_4N_3O_3$: 535,25, encontrado $[M+H]$ 536,2. RMN 1H (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,67 (s, 1 H), 7,29-7,22 (m, 1 H), 7,20 (d, $J=8,5$ Hz, 2 H), 7,09 (d, $J=8,5$ Hz, 2 H), 6,99-6,93 (m, 1 H), 4,50-4,45 (m, 1 H), 4,00-3,90 (m, 2 H), 3,60-3,20 (m, 5 H), 2,70-2,40 (m, 5 H), 2,05-1,50 (m, 2 H), 1,30-1,01 (m, 11 H). HPLC Analítica (método ortogonal): TR = 4,9 min, HI: 98 %, hGPR40 EC_{50} = 1136 nM. Ejemplo 3 (Isómero 4) (sólido de color amarillo claro, 54 mg, 41 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{28}H_{33}F_4N_3O_3$: 535,25, encontrado $[M+H]$ 536,2. RMN 1H (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,67 (s, 1 H), 7,29-7,22 (m, 1 H), 7,20 (d, $J=8,5$ Hz, 2 H), 7,09 (d, $J=8,5$ Hz, 2 H), 6,99-6,93 (m, 1 H), 4,50-4,45 (m, 1 H), 4,00-3,90 (m, 2 H), 3,60-3,20 (m, 5 H), 2,70-2,40 (m, 5 H), 2,05-1,50 (m, 2 H), 1,30-1,01 (m, 11 H). HPLC Analítico (método ortogonal): TR = 4,9 min, HI: 98 % hGPR40 EC_{50} = 672 nM.

Ejemplo 4

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl



4A. 8-(5-Cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decano: Una mezcla de 6-bromo-5-cloro-2,3-dihidrobenzofurano (135 mg, 0,58 mmol), 1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decano (250 mg, 1,7 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (10 mg, 0,023 mmol) en THF (0,58 mmol) se purgó con argón. Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (11 mg, 0,012 mmol) y fue seguido de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,62 ml, 1,62 mmol) (1 N en THF). La mezcla se purgó con argón durante varios min y después se calentó a 70 °C durante 1 h 10 min. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 8-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decano en forma de un sólido gomoso (55 mg, 32 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{15}H_{18}ClNO_3$: 295,10, encontrado $[M+H]$ 296,1.

4B. 1-(5-Cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)piperidin-4-ona: A una solución de 8-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)-1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decano (55 mg, 0,19 mmol) en acetona (2,6 ml) y agua (1,1 ml) se le añadió ácido p-toluensulfónico monohidratado (53 mg, 0,28 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 3 h 30 min. Se evaporó acetona. La mezcla de reacción se trató con 50 mg de $NaHCO_3$ sólido, se diluyó con EtOAc, se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 1-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)piperidin-4-ona (38 mg, 81 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{13}H_{14}ClNO_2$: 251,71, encontrado $[M+H]$ 251,2.

4C. 1-(5-Cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)piperidin-4-ol: A 1-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)piperidin-4-ona (38 mg, 0,15 mmol) en MeOH (1,2 ml) y THF (0,48 ml) a 0 °C, se le añadió en porciones. La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua enfriada con hielo, se inactivó con 1 ml de $NaHCO_3$ saturado. Se evaporaron MeOH y THF. El residuo se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con agua, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar 1-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)piperidin-4-ol en forma de un sólido de color blanco (39 mg, 100 % de rendimiento), que se

usó sin purificación adicional. El análisis CL-EM calculado para $C_{13}H_{16}ClNO_2$ 253,09, encontrado $[M+H]$ 254,1.

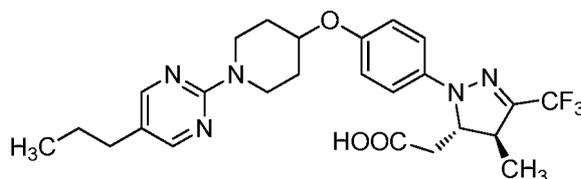
4E. 4-Metilbencensulfonato de 1-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-6-il)piperidin-4-ilo: A 1-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-6-il)piperidin-4-ol (39 mg, 0,15 mmol) y cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo (46,9 mg, 0,25 mmol) en CH_2Cl_2 (0,4 ml), piridina (0,12 ml, 1,54 mmol) se le añadió en porciones. La mezcla de reacción se agitó a ta. Después de 17 h, se añadió cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo (47 mg, 0,25 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 7 h más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 4-metilbencensulfonato de 1-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-6-il)piperidin-4-ilo (sólido de color blanco, 53 mg, 85 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{20}H_{22}ClNO_4$ S 407,10, encontrado $[M+H]$ 408,1.

4F. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-6-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A 4-metilbencensulfonato de 1-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-6-il)piperidin-4-ilo (53 mg, 0,13 mmol) y 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (1J, 53 mg, 0,17 mmol) en DMF (0,4 ml), se le añadió carbonato de cesio (85 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a ta y se trató con 2 gotas de Mel y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-6-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (goma, 33 mg, 46 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{27}H_{29}ClF_3N_3O_4$ 551,99, encontrado $[M+H]$ 552,3.

Ejemplo 4: A 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-6-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (51 mg, 0,06 mmol) en THF (3 ml), se le añadió hidróxido de litio (1 N 0,36 ml, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h 30 min. La mezcla se enfrió con un baño de agua enfriada con hielo, se acidificó con HCl 1 N. Se evaporó THF. La mezcla se extrajo con EtOAc y el extracto se concentró. La purificación mediante RP-Prep HPLC dio ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-6-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl (sólido de color amarillo claro, 22 mg, 63 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{26}H_{27}ClF_3N_3O_4$; 537,96, encontrado $[M+H]$ 538,3. RMN 1H (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,60-7,30 (m, 2 H), 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 4,90 - (m, 3 H), 4,00-3,70 (m, 2 H), 3,60-3,24 (m, 5 H), 2,75-2,40 (m, 4 H), 2,30-2,10 (m, 2 H), 1,50-1,30 (m, 4 H), 1,18-1,12 (m, 1 H). HPLC Analítica (método ortogonal): TR = 9,5 min, HI: 97 %, hGPR40 $EC_{50} = 1044$ nM.

Ejemplo 5

Ácido 2-((4S,5S)-4-metil-1-(4-((1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, sal TFA



5A. 1-(5-Propilpirimidin-2-il)piperidin-4-ol: La mezcla de piperidin-4-ol (17 g, 168 mmol), 2-cloro-5-propilpirimidina (26,3 g, 168 mmol) y carbonato de potasio (69,7 g, 504 mmol) en DMF (150 ml) se agitó a 100 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadieron EtOAc (300 ml) y H_2O (200 ml). La capa orgánica se recolectó, se lavó con H_2O (3x), $NaHCO_3$ acuoso saturado (3x) y salmuera (3x). Después de secar sobre Na_2SO_4 y de la concentración, 1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-ol: Se obtuvo la mezcla de piperidin-4-ol en forma de un sólido de color amarillo (22 g, 94 mmol, 56 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{12}H_{19}N_3O$ 221,15, encontrado $[M+H]$ 222,0.

5B. 2-((4S,5S)-4-Metil-1-(4-((1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: En un vial de 1 dram se añadieron trifenilfosfina (58 mg, 0,22 mmol); DMF (0,3 ml) y diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-dietilo (0,03 ml, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min antes de la adición de 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (1J, 50 mg, 0,16 mmol) y 1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-ol (35 mg, 0,16 mmol). El recipiente de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. Después de enfriar la mezcla a ta, se añadieron 2 ml de EtOAc y 2 ml de agua. La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, gradiente de hexanos-EtOAc 0 a 40 % de EtOAc) para dar 2-((4S,5S)-4-metil-1-(4-((1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo en forma de un sólido de color amarillo (50 mg, 0,08 mmol, 52 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{26}H_{32}F_3N_5O_3$ 519,24, encontrado $[M+H]$ 520,2.

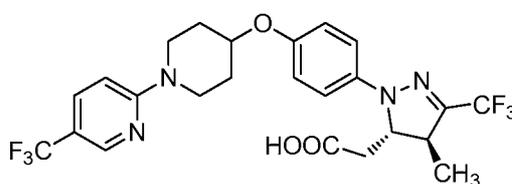
Ejemplo 5: En un vial de un dram se añadieron 2-((4S,5S)-4-metil-1-(4-((1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (50 mg, 0,096 mmol), hidróxido de litio (0,58 ml, 1 M en H₂O, 0,58 mmol) y THF (0,6 ml) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de HCl 1N y el disolvente se evaporó. La purificación mediante RP-Prep HPLC dio

5 ácido 2-((4S,5S)-4-metil-1-(4-((1-(5-propilpirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, sal TFA en forma de un aceite de color amarillo (12 mg, 0,02 mmol, 19 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,40 (s, 2H), 7,06 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,56 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 04,16 a 04,03 (m, 2H), 4,01-3,89 (m, 3H), 3,21 (dd, J = 5,4, 3,7 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 16,5, 3,0 Hz, 1H), 2,58-2,35 (m, 3H), 2,01 (d, J = 3,3 Hz, 4H), 1,63 (sxt, J = 7,4 Hz, 2H), 1,34 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,98 (t, J = 7,3

10 Hz, 3H). El análisis CL-EM calculado para C₂₅H₃₀F₃N₅O₃ 505,23, encontrado [M+H] 506,3. HPLC analítica (método ortogonal, 0 % de partida de disolvente B): TR = 10,1 min, HI: 100 %. hGPR40 CE₅₀ = 5808 nM.

Ejemplo 6

15 **Ácido 2-((4S,5S)-4-metil-3-(trifluorometil)-1-(4-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, sal TFA**

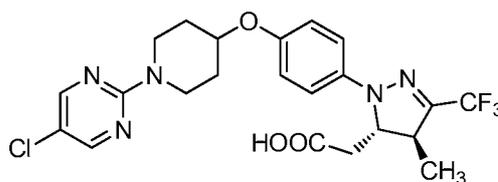


20 El ejemplo 6 (sólido de color blanco, 12 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 5. El análisis CL-EM calculado para C₂₅H₂₄F₆O₃ 530,46, encontrado [M+H] 531,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,41 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 7,12 a 7,3 (m, 2H), 6,98-6,86 (m, 3H), 4,57 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,98-3,75 (m, 4H), 3,22 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 16,5, 3,3 Hz, 1H), 2,46 (dd, J = 16,5, 10,2 Hz, 1H), 2,10-1,95 (m, 4H), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica (método ortogonal, 0 % de partida de disolvente B): TR =

25 11,4 min, HI: 95 %. hGPR40 EC₅₀ = 7517 nM.

Ejemplo 7

30 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-cloropirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, sal TFA**



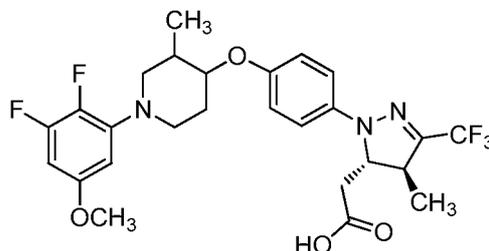
35 El ejemplo 7 (sólido de color amarillo, 14 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 5. El análisis CL-EM calculado para C₂₂H₂₃ClF₃N₅O₃ 497,14, encontrado [M+H] 498,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 2H), 7,06 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 6,92 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,58-4,48 (m, 1H), 4,40 (d, J=10,5 Hz, 1H), 4,11-3,96 (m, 2H), 3,91-3,75 (m, 2H), 3,22 (s a, 1H), 2,86 (dd, J=16,5, 2,5 Hz, 1H), 2,47 (dd, J=16,6, 10,3 Hz, 1H), 2,06-1,79 (m, 4H), 1,35 (d, J=7,2 Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 0 % de disolvente B de partida): TR = 12,9 min. HI: 99 % hGPR40 EC₅₀ = 4480 nM.

40

Ejemplo 8

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl (Isómero 1 e Isómero 2)

5



8A. 4-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidina: Una mezcla de 1,2,3-trifluoro-5-metoxibenceno (530 mg, 3,3 mmol) y 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina (300 mg, 1,3 mmol) en DMSO (3 ml) se calentó a 140 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidina en forma de un aceite de color amarillo (230 mg, 47 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₁₉H₂₁F₂NO₂Si 371,21, encontrado [M+H] 372,1.

10

8B. 1-(2,3-Difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-ol: A una solución de *cis*-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidina (230 mg, 0,61 mmol) en THF (1 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1M (3 ml, 3 mmol) y se agitó a ta durante 8 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-ol en forma de un aceite (105 mg, 65 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₁₃H₁₇F₂NO₂ 257,12, encontrado [M+H] 258,0.

15

8C. 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A trifenilfosfina (140 mg, 0,53 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-dietilo (0,072 ml, 0,46 mmol) y 2-((4S,5S)-1-(4-hidroifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (1J, 120 mg, 0,38 mmol) y después la mezcla se agitó durante 5 min seguida por la adición de 1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-ol (98 mg, 0,38 mmol) y después se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con H₂O y después salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo en forma de un aceite (40 mg, 19 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₂₇H₃₀F₅N₃O₄ 555,22, encontrado [M+H] 556,0.

25

30

Ejemplo 8 (Isómero 1) e (Isómero 2): A una solución en agitación de 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (55 mg, 0,099 mmol) en THF (1 ml) y H₂O (0,10 ml) se le añadió hidróxido de litio 2M (0,074 ml, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h y después se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl 6N. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Se separaron para proporcionar 4 isómeros. El producto resultante se separó mediante SFC preparativa quiral para dar dos diastereómeros como aceite de color amarillo: ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl (11 mg, 19 % de rendimiento, isómero 1): El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₂₈F₅N₃O₄ 541,20, encontrado [M+H] 542,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,13-6,99 (m, 2H), 6,96-6,85 (m, 2H), 6,40-6,15 (m, 2H), 4,45-4,32 (m, 1H), 3,94-3,81 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,48-3,39 (m, 2H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,85 (dd, J=16,4, 2,9 Hz, 2H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,35 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,12 (d, J=6,6 Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 10 % disolvente B de partida): TR = 11,7 min, HI: 95 % hGPR40 EC₅₀ = 796 nM. Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, CHI (16 mg, 26 % rendimiento, isómero 2): El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₂₈F₅N₃O₄ 541,20, encontrado [M+H] 542,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,13-6,99 (m, 2H), 6,96-6,85 (m, 2H), 6,40-6,15 (m, 2H), 4,45-4,32 (m, 1H), 3,94-3,81 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,48-3,39 (m, 2H), 3,26-3,18 (m, 1H), 2,85 (dd, J=16,4, 2,9 Hz, 2H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,35 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,12 (d, J=6,6 Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 10 % de disolvente B de partida): TR = 11,7 min, HI: 95 %, hGPR40 EC₅₀ = 237 nM.

35

40

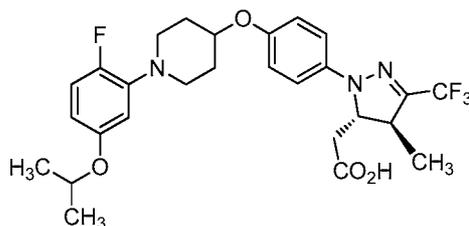
45

50

Ejemplo 9

55

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((1-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

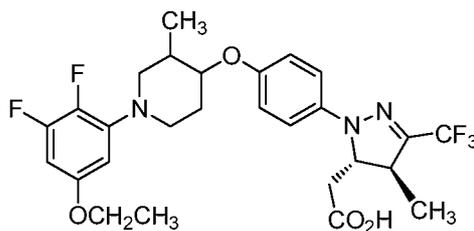


- 5 9A. 1-(2-Fluoro-5-isopropoxifenil)piperidin-4-ol: A 1,2-difluoro-4-isopropoxibenceno (950 mg, 5,52 mmol) y piperidin-4-ol (1,1 g, 11 mmol) se le añadió DMSO (7 ml). La mezcla se calentó a 140 °C durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con H₂O y después salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 1-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)piperidin-4-ol en forma de un aceite de color amarillo (666 mg, 70 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₁₄H₂₀FNO₂ 253,15, encontrado [M+H] 254,2.
- 10 9B. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-Fluoro-5-isopropoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: Una mezcla de trifenilfosfina (123 mg, 0,47 mmol) y diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-dietilo (0,064 ml, 0,40 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó durante 5 min y se añadió 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (1J, 101 mg, 0,32 mmol) en DMF (0,2 ml), seguido de la adición de 1-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)piperidin-4-ol (85 mg, 0,34 mmol) en DMF (0,25 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con H₂O y después salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo en forma de un aceite (62 mg, 33 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₂₈H₃₃F₄N₃O₄ 551,24, encontrado [M+H] 552,0.

El ejemplo 9 (sólido de color blanco, 13 mg) se preparó siguiendo el mismo procedimiento que para el ejemplo 8. El análisis CL-EM calculado para C₂₇H₃₁F₄ 537,23, encontrado [M+H] 537,9. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,07 (d, J=9,1 Hz, 2H), 6,75-6,65 (m, 1H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,42-4,37 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 2H), 3,38-3,29 (m, 2H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 10H). HPLC Analítica (método ortogonal, 10 % de disolvente B de partida); TR = 10,4 min, HI: 95 %, hGPR40 EC₅₀ = 374 nM.

Ejemplo 10

30 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-etoxi-2,3-difluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl (Isómero 1 e Isómero 2)**



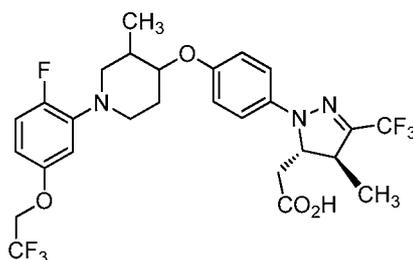
35 10A. *cis*-4-((*tert*-Butidimetilsilil)oxi)-1-(5-etoxi-2,3-difluorofenil)-3-metilpiperidina: Una mezcla de 5-etoxi-1,2,3-trifluorobenceno (403 mg, 2,29 mmol) y *cis*-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina (350 mg, 1,53 mmol) en DMSO (2 ml) se calentó a 140 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con H₂O y después salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio *cis*-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(5-etoxi-2,3-difluorofenil)-3-metilpiperidina en forma de un sólido de color amarillo (340 mg, 58 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₂₀H₃₃F₂NO₂Si 385,22, encontrado [M+H] 386,0.

45 Ejemplo 10 (Isómero 1 e Isómero 2): Isómero 1 (sólido de color blanco, 13 mg) e Isómero 2 (sólido de color blanco, 17 mg) fueron preparados siguiendo el procedimiento para el ejemplo 8. Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-etoxi-2,3-difluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl (Isómero 1): El análisis CL-EM calculado para C₂₇H₃₀F₅N₃O₄ 555,22, encontrado [M+H] 555,9. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,04-7,09 (m, 2H), 6,85-6,91 (m, 2H), 6,22-6,33 (m, 2H), 4,31-4,37 (m, 1H), 3,94 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,82 (d, J=3,8 Hz, 1H), 3,38-3,47 (m, 2H), 3,22-3,21 (m, 1H), 2,89 (q, J=7,4 Hz, 3H), 2,81 (s a, 1H), 2,72 (dd, J=15,5, 2,9 Hz, 1H), 2,59 (dd, J=12,2, 9,5 Hz, 1H), 2,29 (dd, J=15,4, 10,2 Hz, 1H), 2,08-2,18 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,39 (t, J=7,0 Hz, 3H),

1,21 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 1,11 (d, $J=6,6$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 10 % de disolvente B de partida): TR = 11,7 min, HI: 97 %, hGPR40 EC₅₀ = 1203 nM. Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-etoxi-2,3-difluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl (Isómero 2): El análisis CL-EM calculado para C₂₇H₃₀F₅N₃O₄ 555,2, encontrado [M+H] 555,9. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,04-7,09 (m, 2H), 6,85-6,91 (m, 2H), 6,22-6,33 (m, 2H), 4,1-4,37 (m, 1H), 3,94 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,82 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 3,38-3,47 (m, 2H), 3,22-3,21 (m, 1H), 2,89 (q, $J=7,4$ Hz, 3H), 2,81 (s, 1H), 2,72 (dd, $J=15,5, 2,9$ Hz, 1H), 2,59 (dd, $J=12,2, 9,5$ Hz, 1H), 2,29 (dd, $J=15,4, 10,2$ Hz, 2H), 2,08-2,18 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,39 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,21 (d, $J=6,0$ Hz, 1H), 1,11 (d, $J=6,6$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 10 % de disolvente B de partida): TR = 11,7 min, HI: 97 %, hGPR40 EC₅₀ = 315 nM.

Ejemplo 11

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluoro-metil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl



11A. 1,2-Difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzeno: Una mezcla de 3,4-difluorofenol (2 g, 15,3 mmol), 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (4,84 g, 23,1 mmol) y carbonato de potasio (4,3 g, 30,7 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con H₂O y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 1,2-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzeno en forma de un aceite de color amarillo (1,63 g, 50 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,17-7,08 (m, 1H), 6,80 (ddd, $J=11,4, 6,5, 3,0$ Hz, 1H), 6,66 (dtd, $J=9,1, 3,2, 1,7$ Hz, 1H), 4,37-4,24 (m, 2H).

11B. *cis*-4-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-1-(2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-3-metilpiperidina: La mezcla de *cis*-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina (400 mg, 2,62 mmol), 1,2-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzeno (555 mg, 2,62 mmol) y bicarbonato de sodio (146 mg, 1,74 mmol) en DMSO (2 ml) se calentó a 140 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con H₂O, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio *cis*-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-3-metilpiperidina en forma de un aceite de color amarillo (240 mg, 33 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₂₀H₃₁F₄NO₂Si 421,21, encontrado [M+H] 422,0.

11C. *cis*-1-(2-Fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-3-metilpiperidin-4-ol: A una solución de *cis*-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-3-metilpiperidina (240 mg, 0,57 mmol) en THF (1 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutamonio 1 M (0,683 ml, 0,68 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 28 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con H₂O y después con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio *cis*-1-(2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-3-metilpiperidin-4-ol en forma de un aceite de color amarillo (92 mg, 53 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₁₄H₁₇F₄NO₂ 307,12, encontrado [M+H] 308,0.

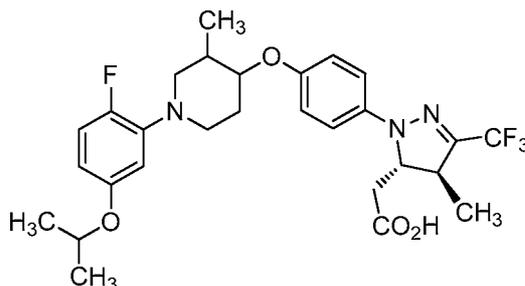
11D. 2-((4S,5S)-1-(4-((-1-(2-Fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-*trans*-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una mezcla de 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (1J, 54 mg, 0,16 mmol), 1-(2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-*cis*-3-metilpiperidin-4-ol (40 mg, 0,13 mmol) y trifetilfosfina (51 mg, 0,20 mmol) en THF (0,8 ml) se le añadió diazen-1,2-dicarboxilato de (*E*)-*di-tert*-butilo (45 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta. La mezcla de reacción se inactivó con NaHO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con H₂O y después salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 2-((4S,5S)-1-(4-((-1-(2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-*trans*-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo en forma de un aceite de color amarillo (16 mg, 19 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₂₈H₃₀F₇N₃O₄ 605,21, encontrado [M+H] 606,2.

Ejemplo 11: A una suspensión de 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (16 mg, 0,026 mmol) en THF (0,25 ml) y H₂O (0,1 ml) se le añadió hidróxido de litio 2M (0,20 ml, 0,04 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl 2N. La capa orgánica se recolectó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto resultante se separó mediante SFC preparativa quiral para dar ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((-1-(2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-

il)acético, HCl en forma de un sólido de color blanco (5 mg, 29 % de rendimiento). El análisis CL-EM Calculado para $C_{27}H_{28}F_7N_3O_4$ 591,20, encontrado $[M+H]$ 592,0. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,05 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,92 (d, $J=8,8$ Hz, 3H), 6,65-6,74 (m, 1H), 6,39-6,51 (m, 1H), 4,37-4,45 (m, 1H), 4,24-4,35 (m, 2H), 3,81-3,92 (m, 1H), 3,40-3,52 (m, 2H), 3,15-3,26 (m, 1H), 2,80-2,94 (m, 2H), 2,59-2,71 (m, 1H), 2,39-2,51 (m, 1H), 2,17-2,26 (m, 2H), 1,35 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,26 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,13 (d, $J=5,8$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 10 % de disolvente B de partida): TR = 11,2 min, HI: 97 %. hGPR40 EC_{50} = 1084 nM.

Ejemplo 12

- 10 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl**



- 15 12A. 4-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-1-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)-3-metilpiperidina: Una mezcla de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina (250 mg, 1,09 mmol), 1,2-difluoro-4-isopropoxibenceno (225 mg, 1,30 mmol) y bicarbonato de sodio (92 mg, 1,09 mmol) en DMSO (1 ml) se calentó a 140 °C durante 28 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con H_2O y después salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el producto deseado en forma de un aceite (50 mg, 12,0 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{21}H_{36}FNO_2Si$ 381,25, encontrado $[M+H]$ 382,0.

- 20 12B. 1-(2-Fluoro-5-isopropoxifenil)-3-metilpiperidin-4-ol: A una solución de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)-3-metilpiperidina (80 mg, 0,21 mmol) en THF (1 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1M (1,0 ml, 1,04 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 28 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con H_2O y después salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (25 mg, 45 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{15}H_{22}FNO_2$ 267,16, encontrado $[M+H]$ 268,0.

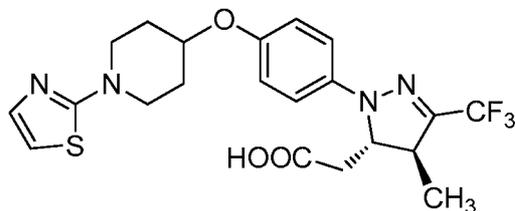
- 25 12C. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-Fluoro-5-isopropoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: Una mezcla de 2-((S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (1J, 30 mg, 0,09 mmol), 1-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)-3-metilpiperidin-4-ol (25 mg, 0,09 mmol) y trifetilfosfina (37 mg, 0,14 mmol) en THF (0,8 ml) se sonificó durante 10 min antes de que se añadiera diazen-1,2-dicarboxilato de (*E*)-di-*tert*-butilo (32 mg, 0,14 mmol). La mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con H_2O y después salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (26 mg, 49 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{29}H_{35}F_4N_3O_4$ 565,26, encontrado $[M+H]$ 566,0.

- 30 35 40 45 50 Ejemplo 12. A una suspensión de 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (26 mg, 0,05 mmol) en THF (0,25 ml) y H_2O (0,03 ml) se le añadió hidróxido de litio 2M (0,04 ml, 0,07 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl 6N. La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 dos veces. El orgánico combinado se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto resultante se separó mediante SFC preparativa quiral para producir ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl (aceite, 6 mg, 21 %). El análisis CL-EM calculado para $C_{28}H_{33}F_4N_3O_4$: 551,2, encontrado $[M+H]$ 552,1. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm. 7,05 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,83-6,97 (m, 3H), 6,50 (dd, $J=7,4$, 3,0 Hz, 1H), 6,30-6,44 (m, 1H), 4,32-4,51 (m, 2H), 3,83 (d, $J=3,8$ Hz, 1H), 3,36-3,47 (m, 2H), 3,12-3,27 (m, 1H), 2,72-2,89 (m, 2H), 2,56 (dd, $J=12,0$, 9,8 Hz, 1H), 2,45 (dd, $J=16,4$, 10,3 Hz, 1H), 2,09-2,21 (m, 2H), 1,73-1,90 (m, 1H), 1,29-1,37 (m, 9H), 1,22-1,27 (m, 2H), 1,11 (d, $J=6,6$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 10 % de disolvente B de partida): TR = 1 1,2 min, HI: 99 %. hGPR40 EC_{50} = 311 nM. hGPR40 IP1 EC_{50} = 253 nM.

Ejemplo 13

Ácido 2-((4S,5S)-4-metil-1-(4-((1-(tiazol-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl

5



13A. 1-(Tiazol-2-il)piperidin-4-ol: Una mezcla de piperidin-4-ol (154 mg, 1,52 mmol), 2-bromotiazol (250 mg, 1,524 mmol) y carbonato de cesio (497 mg, 1,52 mmol) en tolueno (1 ml) se calentó a 95 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró para remover disolvente, y después se diluyó con EtOAc al cual se le añadió después NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se recolectó y se lavó con H₂O y después salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (140 mg, 50 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₈H₁₂N₂OS 184,07, encontrado [M+H] 185,1.

10

15

13B. 2-((4S,5S)-4-Metil-1-(4-((1-(tiazol-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: Una mezcla de trifenilfosfina (137 mg, 0,52 mmol), diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-di-*tert*-butilo (120 mg, 0,52 mmol), 1-(tiazol-2-il)piperidin-4-ol (80 mg, 0,43 mmol) y 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (1J, 143 mg, 0,43 mmol) en THF (0,8 ml) se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con H₂O y después salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (50 mg, 24 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₂₂H₂₅F₃N₄O₃S 482,16, encontrado [M+H] 483,0.

20

Ejemplo 13: A una suspensión de 2-((4S,5S)-4-Metil-1-(4-((1-(tiazol-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (50 mg, 0,10 mmol) en THF (0,5 ml) y H₂O (0,1 ml) se le añadió hidróxido de litio 2M (0,034 ml, 0,07 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl 6 N. La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación mediante RP-HPLC Prep produjo ácido 2-((4S,5S)-4-metil-1-(4-((1-(tiazol-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl en forma de un sólido de color blanco (10 mg, 19 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₂₁H₂₃F₃N₄O₃S 468,14, encontrado [M+H] 469,0. RMN ¹H (500 MHz, CD₃Cl) δ ppm 7,35 (d, J=4,1 Hz, 1H), 7,02-7,13 (m, 2H), 6,80-6,96 (m, 2H), 6,61 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,54-4,66 (m, 1H), 4,34-4,46 (m, 1H), 3,85 (d, J=3,6 Hz, 2H), 3,66-3,78 (m, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,15-3,26 (m, 1H), 2,81 (dd, J=16,4, 3,4 Hz, 1H), 2,45 (d, J=9,6 Hz, 1H), 2,09 (d, J=5,0 Hz, 4H), 1,35 (d, J=6,9 Hz, 3H). HPLC analítica (método ortogonal, 10 % de disolvente B de partida): TR = 7,4 min, HI: 99 %. hGPR40 EC = 1695 nM.

25

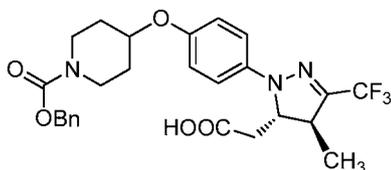
30

35

Ejemplo 14

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

40



14A. 4-(4-((4S,5S)-5-(2-Metoxi-2-oxoetil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo: Una mezcla de trifenilfosfina (54 mg, 0,20 mmol), diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-di-*tert*-butilo (47 mg, 0,20 mmol), 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (40 mg, 0,17 mmol) y 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (1J, 60 mg, 0,17 mmol) en THF (0,8 ml) se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con H₂O y después salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el producto deseado en forma de un aceite blanco (24 mg, 26 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₂₇H₃₀F₃N₃O₅ 533,21, encontrado [M+H] 534,0.

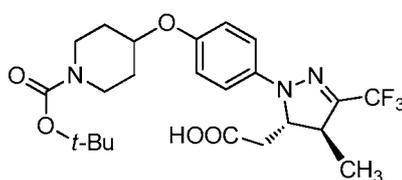
45

50

Ejemplo 14: A una solución de 4-(4-((4S,5S)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (24 mg, 0,05 mmol) en THF (0,5 ml) y H₂O (0,1 ml) se le añadió hidróxido de litio 2M (0,03 ml, 0,07 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl 6 N. La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ dos veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético en forma de un aceite blanco (8 mg, 33 %). El análisis CL-EM calculado para C₂₆F₃N₃O₅ 519,20, encontrado [M+H] 520,0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,43 (m, 5H), 7,00-7,09 (m, 2H), 6,82-6,94 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,34-4,46 (m, 1H), 3,70-3,82 (m, 2H), 3,39-3,53 (m, 2H), 3,22 (ddd, J=7,0, 3,7, 1,1 Hz, 1H), 2,84 (dd, J=16,5, 3,0 Hz, 1H), 2,44 (dd, J=16,5, 10,5 Hz, 1H), 1,85-1,96 (m, 2H), 1,78 (s a, 2H), 1,35 (d, J=6,9 Hz, 3H), 1,26 (t, J=7,2 Hz, 2H). HPLC Analítica (método ortogonal, 10 % de disolvente B de partida): TR = 10,3 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 4267 nM.

Ejemplo 15

15 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético**

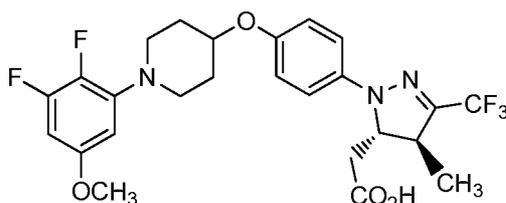


20 15A. 4-(4-((4S,5S)-5-(2-Metoxi-2-oxoetil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: Una mezcla de 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (1J, 35 mg, 0,11 mmol), 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (27 mg, 0,13 mmol) y trifetilfosfina (35 mg, 0,13 mmol) en THF (0,8 ml) se agitó durante 5 min antes de que se añadiera diazen-1,2-dicarboxilato de (*E*)-di-*tert*-butilo (31 mg, 0,13 mmol) y la mezcla se agitó después a ta durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con H₂O y después salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el producto deseado en forma de un aceite blanco (20 mg, 33 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₂₄H₃₂F₃N₃O₅ 499,23, encontrado [M+H] 500,0.

30 Ejemplo 15: A una solución de 4-(4-((4S,5S)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (20 mg, 0,04 mmol) en THF (0,5 ml) y H₂O (0,1 ml) se le añadió hidróxido de litio 2M (0,034 ml, 0,068 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La reacción se acidificó con HCl 6N y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ dos veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación mediante RP-HPLC preparativa dio ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético en forma de un aceite de color amarillo (10 mg, 49 %). El análisis CL-EM calculado para C₂₃H₃₀F₃N₃O₅ 485,21, encontrado [M+H] 486,0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,04 (d, J=7,4 Hz, 2H), 6,82-6,94 (m, 2H), 4,31-4,44 (m, 2H), 3,63-3,74 (m, 2H), 3,27-3,39 (m, 2H), 3,21 (s a, 1H), 2,83 (dd, J=16,5, 1,4 Hz, 1H), 2,44 (dd, J= 16,1, 10,9 Hz, 1H), 1,82-1,92 (m, 3H), 1,65-1,76 (m, 2H), 1,46 (d, J=1,4 Hz, 9H), 1,26 (dt, J=7,2, 1,6 Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 10 % de disolvente B de partida): TR = 10,0 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 1717 nM.

Ejemplo 16

45 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl**



50 16A. 1-(2,3-Difluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ol: A 1,2,3-trifluoro-5-metoxibenceno (1 g, 6,17 mmol) se le añadió piperidin-4-ol (1,87 g, 18,51 mmol) y DMSO (10 ml). La reacción se tapó y se puso en un baño de aceite a 140 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se enjuagaron en el filtrado con 2 ml de EtOAc. El

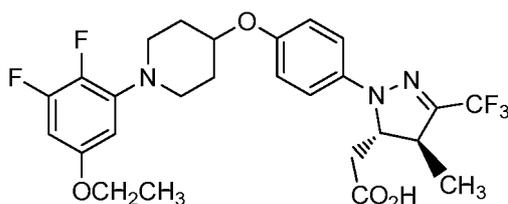
filtrado se añadió a 50 ml de agua y 50 ml de EtOAc, la mezcla se agitó bien, se dejó sedimentar y después la tapa acuosa inferior se retiró. La capa de EtOAc se lavó con 3 x 50 ml adicionales de agua. La capa de EtOAc se pasó a través de un tapón de gel de sílice de 3 mm id x 40 mm usando un total de 200 ml de EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en forma de un sólido pardo (1,02 g, 68 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{12}H_{15}F_2NO_2$ 243,11, encontrado [M+H] 244,1. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,33 (dd, $J=5,8, 3,0$ Hz, 1H), 6,27-6,17 (m, 1H), 3,97-3,80 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,53-3,19 (m, 2H), 3,02-2,78 (m, 2H), 2,04 (d, $J=9,9$ Hz, 2H), 1,84 -1,69 (m, 2H), 1,61-1,40 (m, 1H).

16B. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-Difluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución de trifenilfosfina (107 mg, 0,407 mmol) y DMF (1 ml) se le añadió diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-dietilo (0,055 ml, 0,349 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 5 min. Esta mezcla se añadió al aceite de color espeso 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (1J, 92 mg, 0,291 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A esta solución de color ámbar se le añadió 1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ol (77 mg, 0,317 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 5 ml de agua y 20 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con 3 x 5 ml de agua adicional y después el disolvente de la capa orgánica se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado en forma de un aceite de color pálido (39 mg, 24 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{26}H_{28}F_5N_3O_4$ 541,20, encontrado [M+H] 542,2.

Ejemplo 16: A 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (39 mg, 0,072 mmol) y THF (1 ml) se le añadió agua (0,1 ml) y después hidróxido de litio (2 M acuoso) (0,090 ml, 0,18 mmol). Después de 3 h la mezcla de reacción se añadió a 10 ml de EtOAc y después se añadieron 5 ml de hexano. La mezcla se agitó y después se dejó sedimentar. Se formó una emulsión. Se retiraron 2-3 ml de la capa de hexano superior dejando 2-3 ml de una emulsión en la parte superior de la mezcla. Se añadieron 3 gotas de HCl acuoso 2N causando que la emulsión se rompiera y que pareciera entonces una turbidez blanca en la capa acuosa inferior. La capa de hexano restante se retiró. La capa acuosa tuvo un pH de 2 (papel de pH). La capa acuosa se extrajo con 5 x 3 ml de CH_2Cl_2 , los extractos combinados se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl (espuma parda, 34 mg, 82 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{25}H_{26}F_5N_3O_4$ 527,18, encontrado [M+H] 528,2 RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,12-7,02 (m, 2H), 6,98-6,88 (m, 2H), 6,40-6,22 (m, 2H), 4,40 (dt, $J=10,5, 3,3$ Hz, 2H), 3,84-3,67 (m, 5H), 3,35 (ddd, $J=11,6, 7,9, 3,3$ Hz, 2H), 3,23 (td, $J=3,6, 2,5$ Hz, 1H), 3,01 (ddd, $J=11,6, 7,9, 3,3$ Hz, 2H), 2,86 (dd, $J=16,5, 3,0$ Hz, 1H), 2,46 (dd, $J=16,5, 10,5$ Hz, 1H), 2,19-2,05 (m, 2H), 2,03-1,80 (m, 4H), 1,36 (d, $J=7,2$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 10 % de disolvente B de partida): TR=10,8 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀= 273 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀= 133 nM.

Ejemplo 17

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-etoxi-2,3-difluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl



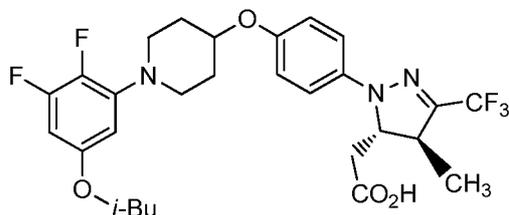
17A. 5-Etoxi-1,2,3-trifluorobenceno: A 3,4,5-trifluorofenol (5 g, 33,8 mmol) y carbonato de potasio (11,7 g, 84 mmol) en acetona (33 ml) se le añadió bromoetano (3,8 ml, 50,6 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 16 horas en nitrógeno. La reacción se filtró y los sólidos se lavaron con 5 ml de CH_2Cl_2 para proporcionar un filtrado ligeramente turbio que se concentró para retirar el CH_2Cl_2 y después se filtró para proporcionar producto (4,5 g, 76 % de rendimiento) como un líquido de color débilmente amarillo. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,50 (dd, $J=9,5, 5,6$ Hz, 2H), 3,96 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 1,41 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).

El ejemplo 17 (espuma de color castaño pálido, 52 mg) se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 16. El análisis CL-EM calculado para $C_{26}H_{28}F_5N_3O_4$ 541,20, encontrado [M+H] 542,2. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14-7,02 (m, 2H), 7,00-6,88 (m, 2H), 6,40-6,21 (m, 2H), 4,47-4,33 (m, 2H), 3,96 (q, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,35 (ddd, $J=11,6, 7,8, 3,2$ Hz, 2H), 3,28-3,15 (m, 1H), 3,00 (ddd, $J=11,8, 7,9, 3,4$ Hz, 2H), 2,87 (dd, $J=16,5, 3,0$ Hz, 1H), 2,47 (dd, $J=16,5, 10,5$ Hz, 1H), 2,19-2,05 (m, 2H), 2,02-1,79 (m, 2H), 1,46-1,30 (m, 6H) HPLC analítica (método ortogonal, 10 % de disolvente B de partida): TR=13,4 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 286 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 294 nM.

Ejemplo 18

Ácido 1-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-difluoro-5-isobutoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl

5



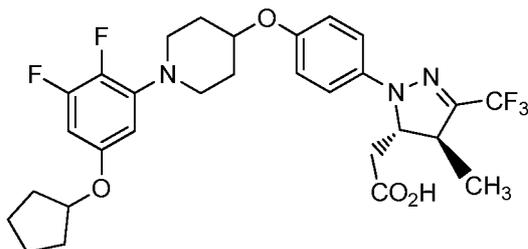
El ejemplo 18 (espuma de color blanquecino, pegajosa, 24 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 16. El análisis CL-EM calculado para $C_{28}H_{32}F_5O_4$ 569,23, encontrado $[M+H]$ 570,2. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15-7,01 (m, 2H), 6,99-6,85 (m, 2H), 6,38-6,24 (m, 2H), 4,46-4,35 (m, 2H), 3,64 (d, $J=6,6$ Hz, 2H), 3,35 (ddd, $J=1,5, 7,8, 3,3$ Hz, 2H), 3,26-3,18 (m, 1H), 3,01 (ddd, $J=11,7, 7,8, 3,6$ Hz, 2H), 2,87 (dd, $J=16,5, 3,0$ Hz, 1H), 2,47 (dd, $J=16,5, 10,5$ Hz, 1H), 2,19-2,07 (m, 2H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,36 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,02 (d, $J=6,6$ Hz, 6H). HPLC analítica (método ortogonal, 10 % de disolvente B de partida): TR= 8,5 min, HI: 98 %. hGPR40 EC_{50} = 4763 nM.

15

Ejemplo 19

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-(ciclopentiloxi)-2,3-difluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl

20



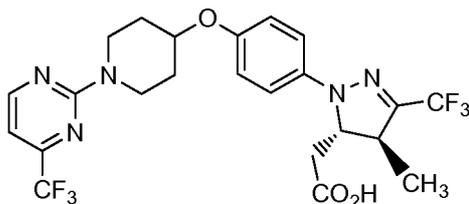
El ejemplo 19 (espuma oleosa de color amarillo pálido, 10 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 16. El análisis CL-EM calculado para $C_{29}H_{32}F_5O_4$: 581,23, encontrado $[M+H]$ 582,2. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,13-7,02 (m, 2H), 6,98-6,86 (m, 2H), 6,38-6,09 (m, 2H), 4,64 (tt, $J=5,7, 2,7$ Hz, 1H), 4,47-4,33 (m, 2H), 4,13 (q, $J=7,2$ Hz, 1H), 3,35 (s a, 3H), 3,23 (ddd, $J=6,9, 3,8, 1,1$ Hz, 2H), 3,00 (t, $J=8,1$ Hz, 3H), 2,87 (dd, $J=16,5, 3,0$ Hz, 2H), 2,47 (dd, $J=16,5, 10,5$ Hz, 2H), 2,10 (d, $J=4,1$ Hz, 4H), 2,03-1,94 (m, 4H), 1,92-1,87 (m, 3H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 5H), 1,69-1,54 (m, 4H), 1,36 (d, $J=6,9$ Hz, 5H). HPLC Analítica (Método ortogonal, 10 % de disolvente B de partida): TR=12,0 min, HI: 96 %. hGPR40 EC_{50} = 4819 nM.

30

Ejemplo 20

Ácido 2-((4S,5S)-4-metil-3-(trifluorometil)-1-(4-((1-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

35



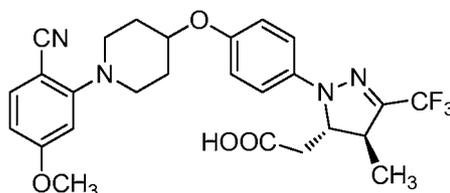
El ejemplo 20 (aceite incoloro, 16 mg) se preparó siguiendo el procedimiento en el ejemplo 16 usando 1-(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)piperidin-4-ol en lugar de 1-(5-etoxi-2,3-difluorofenil)piperidin-4-ol. El análisis CL-EM calculado para $C_{23}H_{23}F_6N_5O_3$ 531,17, encontrado $[M+H]$ 532,2. 1RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (d, $J=4,7$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,75 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,41 (d, $J=10,2$ Hz, 1H), 4,26-4,07 (m, 2H), 3,90-3,65 (m, 2H), 3,31-3,14 (m, 1H), 2,87 (dd, $J=16,5, 2,8$ Hz, 1H), 2,47 (dd, $J=16,5, 10,2$ Hz, 1H), 2,00 (td, $J=8,6, 3,7$ Hz, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,36 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC Analítica (Método ortogonal, 10 %

40

de disolvente B de partida): TR= 11,4 min, HI: 95 %. hGPR40 EC₅₀ = 1420 nM.

Ejemplo 21

- 5 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-ciano-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, TFA**

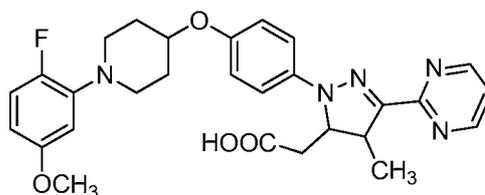


- 10 21A. 2-(4-Hidroxipiperidin-1-il)-4-metoxibenzonitrilo: Una mezcla de reacción de 2-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (0,5 g, 3,31 mmol) y piperidin-4-ol (1,0 g, 9,92 mmol) en acetonitrilo (3,31 ml) con K₂CO₃ (1,37 g, 9,92 mmol) se agitó a 70 °C durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre Mg₂SO₄, y se concentró al vacío para dar 0,77 g de aceite de color amarillo. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio (0,77 g, 3,24 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro claro. El análisis CL-EM calculado para C₁₃H₁₆N₂O₂ 232,12, encontrado [M+H] 233,0.

- 20 El ejemplo 21 (aceite de color ámbar, 71 mg), se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 1. El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₂₇F₃₄O₄ 516,20, encontrado [M+H] 517,1. RMN ¹H (400 MHz, , CDCl₃) δ 10,17 (s a, 1H), 7,65 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,18-6,89 (m, 5H), 6,82 (d, J=2,2 Hz, 1H), 4,61 (s a, 1H), 4,40 (d, J=9,9 Hz, 1H), 3,97 (t, J=9,6 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,50-3,32 (m, 2H), 3,31-3,14 (m, J=5,8, 3,6 Hz, 1H), 2,86 (dd, J=16,5, 2,7 Hz, 1H), 2,59-2,39 (m, J=16,5, 10,4 Hz, 1H), 2,38-2,24 (m, 2H), 2,24-2,09 (m, 2H), 1,35 (d, J=7,1 Hz, 3H). HPLC Analítica (Método ortogonal, 0 % de disolvente B de partida): TR = 9,3 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀= 680 nM.

25 Ejemplo 22

- Ácido 2-(1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(pirimidin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, TFA Isómero 1 e Isómero 2**

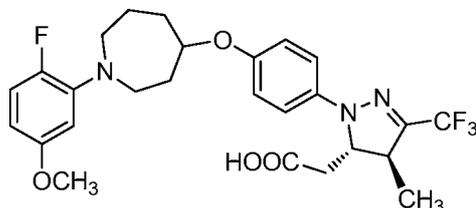


- 30 El ejemplo 22 (aceite de color rojo, 11 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 1 usando but-2-enoato de metilo en lugar de 1E con separación por SFC preparativa quiral. Isómero 1: El análisis CL-EM calculado para C₂₈H₃₀F₅O₄ 519,23, encontrado [M+H] 520,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (d, J=4,7 Hz, 2H), 7,30 (d, J=4,7 Hz, 2H), 7,22 (t, J=4,8 Hz, 1H), 7,00-6,94 (m, 3H), 6,63 (dd, J=7,3, 2,9 Hz, 1H), 6,47 (dt, J=8,9, 3,1 Hz, 1H), 4,60 (dt, J=11,0, 2,5 Hz, 1H), 4,45-4,39 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (qd, J=7,1, 2,5 Hz, 1H), 3,41 (ddd, J=11,6, 8,0, 3,6 Hz, 2H), 3,04 (ddd, J=11,6, 7,7, 3,3 Hz, 2H), 2,92 (dd, J=16,0, 2,8 Hz, 1H), 2,51 (dd, J=16,0, 11,0 Hz, 1H), 2,17 (td, J=8,5, 3,9 Hz, 2H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,43 (d, J=7,2 Hz, 3H). HPLC Analítica (método Zorbax, 0 % de disolvente B de partida): TR = 5,1 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 2038 nM. Isómero 2: El análisis CL-EM calculado para C₂₈H₃₀FN₅O₄ 519,23, encontrado [M+H] 520,2. RMN ¹H (500 MHz, , CDCl₃) δ 8,87 (d, J=4,7 Hz, 2H), 7,30 (d, J=9,1 Hz, 2H), 7,23 (t, J=5,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, J=12,0, 8,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,80 (dd, J=6,7, 2,9 Hz, 1H), 6,58 (dt, J=8,8, 3,0 Hz, 1H), 4,60 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,48 (dt, J=6,1, 3,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,59-3,51 (m, 2H), 3,21-3,11 (m, 2H), 2,92 (dd, J=16,1, 2,6 Hz, 1H), 2,51 (dd, J=16,0, 11,0 Hz, 1H), 2,30-2,21 (m, 2H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,43 (d, J=7,2 Hz, 3H). HPLC Analítica (método Zorbax, 0 % de disolvente B de partida): TR = 5,0 min, HI: 92 %. hGPR40 EC₅₀ = 5570 nM.

Ejemplo 23

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)azepan-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

5



El ejemplo 23 (aceite anaranjado pegajoso, 13 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 1 usando but-2-enoato de metilo en lugar de 1E con separación por SFC preparativa quiral. El análisis CL-EM calculado para $C_{26}H_{29}F_4N_3O_4$ 523,21, encontrado $[M+H]$ 524,2. 1R RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,08-7,02 (m, 2H), 6,93-6,84 (m, 3H), 6,37 (dd, $J=7,4$, 3,0 Hz, 1H), 6,20 (dt, $J=8,8$, 3,0 Hz, 1H), 4,43-4,36 (m, $J=10,2$ Hz, 1H), 4,11-4,04 (m, 1H), 4,00 (t, $J=6,3$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 2H), 2,84 (dd, $J=16,5$, 3,0 Hz, 1H), 2,45 (dd, $J=16,5$, 10,2 Hz, 1H), 2,24-2,12 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,94-1,88 (m, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,36 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método Zorbax, 0 % de disolvente B de partida): TR = 7,6 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 3021 nM.

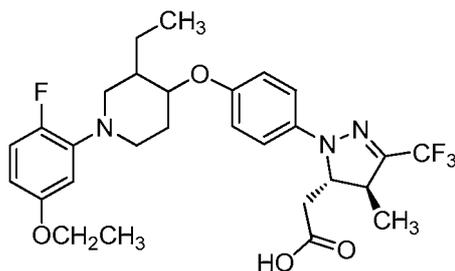
10

15

Ejemplo 25

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-etilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl (Isómeros 1 y 2)

20



25A. 1-Bencil-3-etil-4-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo: A una solución de 1-bencil-4-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,8 mmol) en ACN (9,6 ml) se le añadieron K₂CO₃ (1N en THF) (5,7 ml, 5,7 mmol) y yodoetano (0,46 ml, 5,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar un aceite incoloro como un material en bruto como 1-bencil-3-etil-4-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo (0,90 g, 3,11 mmol, 81 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{17}H_{23}NO_3$ 289,17, encontrado $[M+H]$ 290,0.

25

30

25B. 1-Bencil-3-etilpiperidin-4-ona: A un frasco sellado herméticamente que contenía 1-bencil-3-etil-4-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo (800 mg, 2,8 mmol) se le añadió HCl 6 N (8 ml, 48 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. A la mezcla de reacción se le vertió NaOH 5 N frío para ajustar el pH a ~8 y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio un aceite incoloro (0,31 g, 1,427 mmol, 51,6 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{14}H_{19}NO$ 217,15, encontrado $[M+H]$ 218,0. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,27 (s, 5H), 3,64-3,31 (m, 2H), 3,02-2,70 (m, 2H), 2,53-2,39 (m, 2H), 2,34-2,25 (m, 2H), 2,18 (dd, $J=11,0$, 9,5 Hz, 1H), 1,39-0,98 (m, 2H), 0,79 (t, $J=7,5$ Hz, 3H).

35

25C. 1-Bencil-3-etil-1-metil-4-oxopiperidin-1-ilo, sal yoduro: A una solución de 1-bencil-3-etilpiperidin-4-ona (0,46 g, 2,10 mmol) en acetona (2,10 ml) se le añadió yoduro de metilo (0,16 ml, 2,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Los disolventes se retiraron y el residuo se secó al vacío para dar una espuma de color amarillo claro como 1-bencil-3-etil-1-metil-4-oxopiperidin-1-ilo, sal yoduro (0,58 g, 1,60 mmol, 76 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{15}H_{22}NO$ 232,17, encontrado $[M+H]$ 232,0.

40

25D. 1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-etilpiperidin-4-ona: A una solución de 5-etoxi-2-fluoroanilina (100 mg, 0,64 mmol) en EtOH (1,3 ml)/agua (0,6 ml) se le añadió 1-bencil-3-etil-1-metil-4-oxopiperidin-1-ilo, sal yoduro (301 mg, 0,84 mmol) y K₂CO₃ (13 mg, 0,097 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice llevó a un

45

aceite incoloro 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-etilpiperidin-4-ona (155 mg, 0,58 mmol, 91 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CD₃Cl) δ ppm 6,95 (dd, *J*=12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J*=7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,44 (dt, *J*=8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,14-3,88 (m, 2H), 3,74-3,48 (m, 2H), 3,25-3,11 (m, 1H), 2,92 (dd, *J*=11,8, 9,4 Hz, 1H), 2,69 (ddd, *J*=14,2, 10,0, 5,8, 1,4 Hz, 1H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,07-1,77 (m, 1H), 1,46-1,29 (m, 4H), 1,04-0,83 (m, 3H).

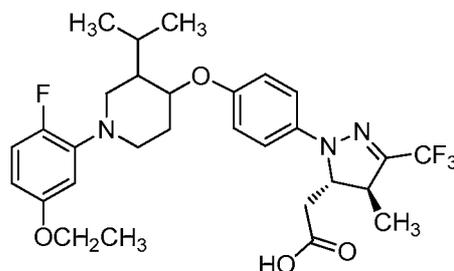
25E: 1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-*cis*-3-etilpiperidin-4-ol: A una solución a 0 °C de 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-etilpiperidin-4-ona (0,51 g, 1,92 mmol) en MeOH (7,7 ml) se le añadió NaBH₄ (0,084 g, 2,2 mmol). Después de 1 h la reacción se inactivó mediante la adición de K₂HPO₄ 1,5 M y la mezcla se concentró para retirar MeOH. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se filtró a través de un tapón de gel de sílice. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-*cis*-3-etilpiperidin-4-ol (180 mg, 0,673 mmol, 35,0 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CD₃Cl) δ ppm 6,90 (dd, *J*=12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J*=7,3, 3,0 Hz, 1H), 6,39 (dt, *J*=8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,08-3,85 (m, 3H), 3,31-2,96 (m, 3H), 2,82 (t, *J*=11,0 Hz, 1H), 2,02-1,72 (m, 3H), 1,59-1,33 (m, 5H), 0,99 (t, *J*=7,5 Hz, 3H).

25F. 2-(1-(4-((1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-etilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución de 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (1J, 56 mg, 0,18 mmol), PPh₃ (70 mg, 0,27 mmol) y di-*tert*-butilazodicarboxilato (61 mg, 0,27 mmol) en tolueno (0,88 ml) se le añadió 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-*cis*-3-etilpiperidin-4-ol (57 mg, 0,21 mol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se cargó sobre una columna de gel de sílice para purificación, seguida por RP-Prep HPLC. El material purificado se disolvió en EtOAc y se extrajo con NaHCO₃ saturado. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se concentró para dar 2-(1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-etilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (42 mg, 0,074 mmol, 41,9 % de rendimiento) en forma de una espuma incolora. El análisis CL-EM calculado para C₂₉H₃₅F₄N₃O₄: 565,26, encontrado [M+H] 566,2.

Ejemplo 25 (Isómeros 1 y 2): A 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-etilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (42 mg, 0,074 mmol) en THF (1,4 ml)/agua (0,14 ml), se le añadió hidróxido de litio (1 N en agua, 0,22 ml, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar una mezcla diastereomérica. Los diastéromeros se separaron mediante SFC preparativa quiral para proporcionar 2 isómeros. El ejemplo 25 (Isómero 1) se obtuvo en forma de una espuma incolora (17,5 mg, 39,0 %). El análisis CL-EM calculado para C₂₈H₃₃F₄N₃O₄: 551,24, encontrado [M+H] 552,1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,86-7,72 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 2H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,93-6,84 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 1H), 4,29-4,19 (m, 1H), 4,04 (d, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,73-3,51 (m, 3H), 3,38-3,24 (m, 2H), 3,03-2,91 (m, 1H), 2,71 (d, *J*=3,0 Hz, 1H), 2,51 (d, *J*=9,6 Hz, 3H), 2,32 (s a, 3H), 1,37 (t, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,33-1,22 (m, 3H), 0,94 (t, *J*=7,6 Hz, 3H). HPLC Analítica (Método ortogonal): TR = 11,3 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 1019 nM. Ejemplo 25 (Isómero 2) se obtuvo en forma de una espuma incolora (17,0 mg, 37,1 %). El análisis CL-EM calculado para C₂₈H₃₃F₄N₃O₄: 551,24, encontrado [M+H] 552,1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,97-7,83 (m, 1H), 7,27-7,16 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 7,03-6,88 (m, 3H), 4,50-4,38 (m, 1H), 4,32-4,18 (m, 1H), 4,05 (d, *J*=7,1 Hz, 2H), 3,77-3,54 (m, 4H), 3,44-3,22 (m, 3H), 3,04-2,89 (m, 1H), 2,71 (d, *J*=3,3 Hz, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,51 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 2,42-2,26 (m, 2H), 1,38 (t, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,33-1,23 (m, 3H), 0,94 (t, *J*=7,5 Hz, 3H). HPLC Analítica (Método ortogonal): TR = 11,3 min, HI: 95 %. hGPR40 EC₅₀ = 113 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 21 nM. Tolerancia a glucosa oral aguda: -38 % a 0,3 mg/kg.

Ejemplo 26

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-isopropilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl, (Isómeros 1 y 2)

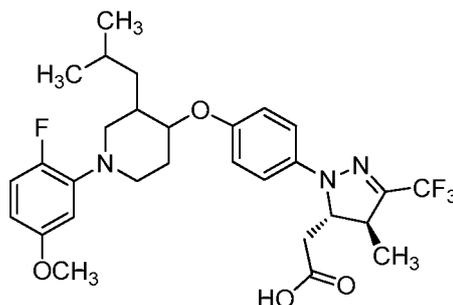


El ejemplo 26 (Isómero 1) (espuma de color beis, 20 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 25. El análisis CL-EM calculado para C₂₉H₃₅F₄N₃O₄: 565,26, encontrado [M+H] 566,0. RMN ¹H (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,85-7,74 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,99 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 6,94-6,85 (m, 1H), 4,47-4,38 (m, 2H), 4,04 (d, *J*=6,9 Hz, 2H), 3,65-3,53 (m, 3H), 3,41-3,28 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,54-2,44 (m, 1H), 2,37-2,22 (m, 4H), 1,37 (t, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,30 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,00 (d, *J*=7,2 Hz, 3H), 0,90 (d, *J*=6,9 Hz, 3H). HPLC Analítica (Método ortogonal): TR = 11,5 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 1904 nM.

El ejemplo 26 (Isómero 2) (espuma de color beis, 21,0 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 25. El análisis CL-EM calculado para $C_{29}H_{35}F_4N_3O_4$: 565,24, encontrado $[M+H]$ 566,0. RMN 1H (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 8,03-7,87 (m, 1H), 7,29-7,18 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,97-6,91 (m, 1H), 4,53-4,36 (m, 2H), 4,05 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,64 (d, $J=3,3$ Hz, 3H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 2,73 (dd, $J=16,5, 3,0$ Hz, 2H), 2,56-2,45 (m, 1H), 2,44-2,23 (m, 4H), 1,38 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,30 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J=7,2$ Hz, 3H). HPLC Analítica (Método ortogonal): TR = 1 1,5 min, HI: 100 %. hGPR40 EC_{50} = 82 nM.

Ejemplo 27

- 10 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-isobutilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl (Isómeros 1 y 2)**

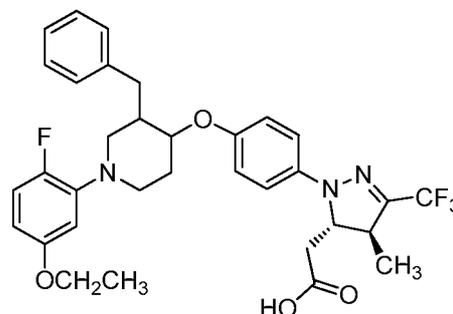


- 15 El ejemplo 27 (Isómero 1) (espuma de color beis, 38 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 25. El análisis CL-EM calculado para $C_{30}H_{37}F_4N_3O_4$: 579,27, encontrado $[M+H]$ 580,3. RMN 1H (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,92-7,66 (m, 1H), 7,30-7,13 (m, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 7,02-6,95 (m, 2H), 6,92-6,85 (m, 1H), 4,53-4,38 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 1H), 4,04 (d, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,73-3,46 (m, 3H), 3,40-3,18 (m, 2H), 2,94 (dd, $J=12,5, 7,2$ Hz, 3H), 2,73 (dd, $J=16,4, 3,3$ Hz, 1H), 2,51 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 2,31 (m, 1H), 1,74-1,53 (m, 2H), 1,37 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,31-1,21 (m, 3H), 0,92 (dd, $J=7,3, 6,3$ Hz, 6H). HPLC Analítica (Método ortogonal): TR = 14,6 min, HI: 96 %. hGPR40 EC_{50} = 412 nM. hGPR40 IP 1 EC_{50} = 90 nM.

- 25 El ejemplo 27 (Isómero 2) (espuma de color beis, 21 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 25. El análisis CL-EM calculado para $C_{30}H_{37}F_4N_3O_4$: 579,27, encontrado $[M+H]$ 580,4. RMN 1H (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,77-7,57 (m, 1H), 7,23-7,12 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 7,00-6,92 (m, 2H), 6,89-6,80 (m, 1H), 4,47-4,35 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 4,04 (d, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,66-3,54 (m, 2H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 3,25-3,13 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,54-2,43 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 4H), 1,74-1,54 (m, 2H), 1,37 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,30 (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J=6,3$ Hz, 6H). HPLC Analítica (Método ortogonal): TR = 14,8 min, HI: 100 %. hGPR40 EC_{50} = 34 nM. hGPR40 IP1 EC_{50} = 84 nM.

Ejemplo 28

- 35 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((3-bencil-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl (Isómeros 1 y 2)**

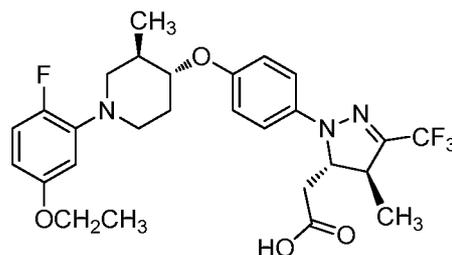


- 40 El ejemplo 28 (Isómero 1) (sólido de color blanco, 96 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 25. El análisis CL-EM calculado para $C_{33}H_{35}F_4N_3O_4$: 613,26, encontrado $[M+H]$ 614,2. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,62 (s a, 1H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 3H), 7,15 (dd, $J=12,2, 9,1$ Hz, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,85 (dt, $J=9,0, 3,1$ Hz, 1H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,34-4,24 (m, 1H), 3,99 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,69-3,49 (m, 2H), 3,44 (dd, $J=12,3, 3,1$ Hz, 1H), 3,38-3,28 (m, 2H), 3,28-3,19 (m, 1H), 2,92 (s a, 1H), 2,78-2,61 (m, 2H), 2,50 (dd, $J=16,5, 9,5$ Hz, 1H), 2,42-2,25 (m, 2H), 1,39-1,26 (m, 6H). HPLC Analítica (Método ortogonal): TR = 14,2 min, HI: 100 %. hGPR40 EC_{50} = 132 nM.

El ejemplo 28 (Isómero 2) (espuma de color beis, 93 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 25. El análisis CL-EM calculado para $C_{33}H_{35}F_4N_3O_4$: 613,26, encontrado $[M+H]$ 614,3. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,77-7,57 (m, 1H), 7,23-7,12 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 7,00-6,92 (m, 2H), 6,89-6,80 (m, 1H), 4,47-4,35 (m, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 4,04 (d, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,66-3,54 (m, 2H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 3,25-3,13 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,54-2,43 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 4H), 1,74-1,54 (m, 2H), 1,37 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,30 (d, $J=7,1$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J=6,3$ Hz, 6H). HPLC Analítica (Método ortogonal): TR = 14,3 min, HI: 99 %. hGPR40 EC_{50} = 1317 nM. hGPR40 IP1 EC_{50} = 230 nM.

Ejemplo 29

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, sal HCl



29A. 5-Etoxi-2-fluoroanilina: A una solución de ácido (5-etoxi-2-fluorofenil)borónico (10,1 g, 55,0 mmol) en MeOH (220 ml) se le añadió NH_4OH acuoso 14,8 M (18,6 ml, 275 mmol), y después óxido cuproso (1,57 g, 11,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó al aire durante 7 h. La mezcla de reacción se concentró. El material en bruto se disolvió en EtOAc/Hex (2:1). El material se filtró a través de Celite y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía por vaporización para proporcionar 5-etoxi-2-fluoroanilina (4,10 g, 26,4 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. El análisis CL-EM calculado para $C_8H_{10}FNO$ 155,17, encontrado $[M+H]$ 156,1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,86 (dd, $J=10,9, 8,8$ Hz, 1H), 6,32 (dd, $J=7,5, 2,9$ Hz, 1H), 6,20 (dt, $J=8,8, 3,3$ Hz, 1H), 3,94 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,68 (s a, 2H), 1,37 (t, $J=6,9$ Hz, 3H).

29B. 1-Bencil-1,3-dimetil-4-oxopiperidin-1-io, sal yoduro: A una solución de 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ona (14,0 g, 68,9 mmol) en acetona (68,9 ml) a la que se le añadió MeI (8,61 ml, 138 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se concentró para obtener 1-bencil-1,3-dimetil-4-oxopiperidin-1-io, sal yoduro (24 g, 69,5 mmol, 101 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo claro. El análisis CL-EM calculado para $C_{14}H_{20}NO$: 218,15, encontrado $[M+H]$ 219,2.

29C. 1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ona: A una solución de 5-etoxi-2-fluoroanilina (7,87 g, 50,7 mmol) en EtOH (103 ml) se le añadieron K_2CO_3 (1,05 g, 7,61 mmol), 1-bencil-1,3-dimetil-4-oxopiperidin-1-io, sal yoduro (26,3 g, 76,0 mmol), y agua (46,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc/agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía por vaporización para proporcionar 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ona (10,12 g, 40,3 mmol, 79 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro, que se solidificó durante la noche. El análisis CL-EM calculado para $C_{14}H_{18}FNO_2$ 251,13, encontrado $[M+H]$ 252,2. 1H MR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,95 (dd, $J=12,1, 8,8$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J=7,5, 2,9$ Hz, 1H), 6,44 (dt, $J=8,8, 3,2$ Hz, 1H), 3,98 (q, $J=7,3$ Hz, 2H), 3,75-3,64 (m, 2H), 3,12 (td, $J=11,7, 3,5$ Hz, 1H), 2,85-2,69 (m, 3H), 2,49 (dt, $J=14,1, 3,3$ Hz, 1H), 1,40 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J=6,1$ Hz, 3H).

29D. (cis)-1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ol: A una solución de 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ona (4,920 g, 19,58 mmol) en THF (98 ml) a -78 °C se le añadió una solución 1 M de L-selecturo (23,49 ml, 23,49 mmol) en THF. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con NaOH acuoso 1M (23,49 ml, 23,49 mmol) y se calentó a 0 °C. Se añadió gota a gota H_2O_2 acuoso al 30 % (7,40 ml, 72,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía por vaporización para proporcionar (cis)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ol (4,453 g, 17,58 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. El análisis CL-EM calculado para $C_{14}H_{20}FNO_2$: 253,31, encontrado $[M+H]$ 254,0. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,89 (dd, $J=12,1, 8,8$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J=7,3, 2,9$ Hz, 1H), 6,37 (dt, $J=8,8, 3,2$ Hz, 1H), 3,97 (q, $J=7,1$ Hz, 2H), 3,90 (s a, 1H), 3,13-3,02 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,84 (dd, $J=11,4, 9,8$ Hz, 1H), 2,05 (dq, $J=10,1, 6,7, 3,6$ Hz, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H), 1,50 (s a, 1H), 1,38 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

29E. (3R,4S)-1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ol: (cis)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ol (29,15 g, 115 mmol) se purificó mediante cromatografía SFC quiral. Se obtuvo (3R,4S)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ol (13,54 g, 53,50 mmol, 47 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro después de la concentración. El análisis CL-EM calculado para $C_{14}H_{18}FNO_2$: 251,13, encontrado $[M+H]$ 252,2. RMN 1H (400MHz, $CDCl_3$) δ 6,95 (dd, $J=12,1, 8,8$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J=7,5, 2,9$ Hz, 1H), 6,44 (dt, $J=8,8, 3,2$ Hz, 1H), 3,98

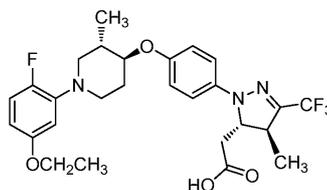
(q, $J=7,3$ Hz, 2H), 3,75-3,64 (m, 2H), 3,12 (td, $J=1$ 1,7, 3,5 Hz, 1H), 2,85 -2,69 (m, 3H), 2,49 (dt, $J=14,1$, 3,3 Hz, 1H), 1,40 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J=6,1$ Hz, 3H).

29F. 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución de (3R,4S)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ol (2,48 g, 9,78 mmol), 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (1J, 3,09 g, 9,78 mmol), y Bu₃P (3,86 ml, 15,6 mmol) en tolueno (122 ml) se le añadió (E)-diazen-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (3,95 g, 15,6 mmol). La mezcla de reacción se sonificó durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en hexanos y se filtró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía por vaporización para proporcionar 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (2,60 g, 4,70 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. El análisis CL-EM calculado para C₂₈H₃₃F₄N₃O₄: 551,57, encontrado [M+H] 552,4. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,07-7,00 (m, 2H), 6,95-6,86 (m, 3H), 6,51 (dd, $J=7,3$, 2,9 Hz, 1H), 6,39 (dt, $J=8,8$, 3,0 Hz, 1H), 4,39 (dt, $J=10,1$, 3,1 Hz, 1H), 3,98 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,83 (td, $J=9,1$, 4,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,48-3,36 (m, 2H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,85-2,74 (m, 2H), 2,57 (dd, $J=12,1$, 9,6 Hz, 1H), 2,41 (dd, $J=16,1$, 10,3 Hz, 1H), 2,20-2,08 (m, 2H), 1,88 -1,76 (m, 1H), 1,40 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,34 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,1 1 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 29: A una solución de 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (2,57 g, 4,66 mmol) en THF (85 ml) y agua (8,5 ml) se le añadió una solución acuosa 1M de LiOH (58,2 ml, 23,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta hasta estar completa durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar el THF y se añadieron hexanos. Se formó una emulsión. Las capas se separaron lo más posible. Se añadió salmuera a la emulsión y las capas se separaron completamente. La capa acuosa combinada y una capa acuosa de salmuera se acidificó a pH 2 con HCl acuoso 1M. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético (2,4720 g, 4,60 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. A una solución de ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético (7,72 g, 14,4 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió HCl acuoso 3 N (9,57 ml, 28,7 mmol). La solución se concentró. Se aisló ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl (8,08 g, 14,0 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. El análisis CL-EM calculado para C₂₇H₃₁F₄N₃O₄: 537,55, encontrado [M+H] 538,3. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,99 (s a, 1H), 7,24 (ddd, $J=12,0$, 9,3, 1,2 Hz, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 7,02-6,93 (m, 3H), 4,47-4,38 (m, 1H), 4,18 (td, $J=10,0$, 4,1 Hz, 1H), 4,04 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,78-3,65 (m, 2H), 3,62 (dd, $J=12,4$, 4,1 Hz, 1H), 3,42 (td, $J=11,8$, 4,4 Hz, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 2,83 (s a, 1H), 2,73 (dd, $J=16,5$, 3,0 Hz, 1H), 2,54-2,38 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 1H), 1,37 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,30 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,11 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC analítica (método ortogonal) TR=13,3 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 154 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 11 nM. Tolerancia a la glucosa oral aguda: -52 % a 0,3 mg/kg (promedio de dos experimentos).

Ejemplo 30

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((3S,4S)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

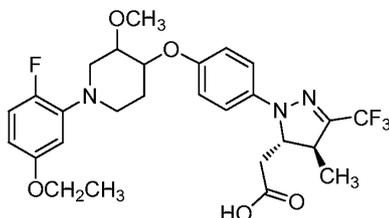


El ejemplo 30 (sólido de color blanquecino, 26,8 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 25. El análisis CL-EM calculado para C₂₇H₃₁F₄N₃O₄: 537,55, encontrado [M+H] 538,3. RMN ¹H (500 MHz, CD₃CN) δ 7,09-7,03 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 3H), 6,53 (dd, $J=7,4$, 3,0 Hz, 1H), 6,43 (dt, $J=8,9$, 3,3 Hz, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 3,98 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,92 (td, $J=9,2$, 4,4 Hz, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,36-3,29 (m, 1H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,72 (dd, $J=16,4$, 3,2 Hz, 1H), 2,58 (dd, $J=12,1$, 9,9 Hz, 1H), 2,48 (dd, $J=16,4$, 9,5 Hz, 1H), 2,20-2,1 1 (m, 1H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,36-1,31 (m, 3H), 1,30 (d, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,07 (d, $J=6,6$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal): 133 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 1200 nM.

Ejemplo 31

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metoxipiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl (Isómeros 1 y 2)

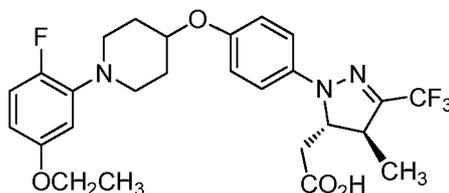
5



El ejemplo 31 (Isómeros y 2) se preparó siguiendo los procedimientos para los ejemplos 29 y 30. El ejemplo 31 (Isómero 1) (sólido de color amarillo claro, 48 mg). El análisis CL-EM calculado para $C_{27}H_{31}F_4N_3O_5$ 553,55, encontrado [M+H] 554,3. RMN 1H (500 MHz, CD_3CN) δ 7,45-7,40 (m, 1H), 7,1 1-6,95 (m, 5H), 6,80-6,70 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 2H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,66-3,50 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,39-3,20 (m, 3H), 2,70-2,65(m, 1H), 2,45-2,10 (m, 3H, m), 1,32-1,29 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,26-1,23(m, 4H). HPLC Analítica (método ortogonal): TR = 9,5 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 473 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 13 nM. Ejemplo 31 (Isómero 2) (sólido de color amarillo claro, 50 mg). El análisis CL-EM calculado para $C_{27}H_{31}F_4N_3O_5$ 553,55, encontrado [M+H] 554,3. RMN 1H (500 MHz, CD_3CN) δ 7,45-7,40 (m, 1H), 7,11-6,95 (m, 5H), 6,80-6,70 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 2H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,66-3,50 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,39-3,20 (m, 3H), 2,70-2,65(m, 1H), 2,45-2,10 (m, 3H, m), 1,32-1,29 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,26-1,23(m, 4H). HPLC Analítica (método ortogonal): TR = 9,5 min, HI: 96 %. hGPR40 EC₅₀ = 910 nM.

20 Ejemplo 32

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl



25

32A. 2-Bromo-4-etoxi-1-fluorobenceno: Una mezcla de 3-bromo-4-fluorofenol (2 g, 10,47 mmol), carbonato de potasio (1,74 g, 12,57 mmol) y bromoetano (4 ml, 52,4 mmol) y acetonitrilo (10,5 ml) se calentó a 60 °C durante la noche. Se añadió lentamente a la mezcla de reacción $NaHCO_3$ (50 ml) acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x50 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), y se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar 2-bromo-4-etoxi-1-fluorobenceno (aceite transparente, 1,9 g, 8,67 mmol, 83 % de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,05 (dt, $J=6,1, 3,4$ Hz, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,82-6,76 (m, 1H), 3,98 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J=7,0$ Hz, 3H).

30

32B. 1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-ol: Una mezcla de piperidin-4-ol (460 mg, 4,5 mmol), 2-bromo-4-etoxi-1-fluorobenceno (495 mg, 2,26 mmol) y Sphos pre.cat. (15 mg, 0,023 mmol) en THF (4,5 ml) se purgó con argón y se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (9,0 ml, 9,04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2,5 h. Se añadió lentamente a la mezcla de reacción $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2x 10 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secaron (N_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-ol (aceite de color amarillo, 254 mg, 1,051 mmol, 46,5 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{13}H_{18}FNO_2$ 239,13, encontrado [M+H] 240,2.

35

40

El ejemplo 32 se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 1. El análisis CL-EM calculado para $C_{26}H_{29}F_4N_3O_4$ 523,52, encontrado [M+H] 524,1. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8,00 (dd, $J=5,9, 2,6$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J=12,2, 9,2$ Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 3H), 4,70 (s a, 1H), 4,51-4,40 (m, 1H), 4,08 (q, $J=6,9$ Hz, 2H), 3,91 (t, $J=9,9$ Hz, 2H), 3,65-3,50 (m, 2H), 3,44-3,29 (m, 1H), 2,76 (dd, $J=16,4, 3,1$ Hz, 1H), 2,62 (s a, 2H), 2,56-2,48 (m, 1H), 2,38-2,23 (m, 2H), 1,40 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,33 (d, $J=7,3$ Hz, 3H). HPLC analítica (método ortogonal, 10 % de disolvente B de partida): TR = 11,8 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 217 nM.

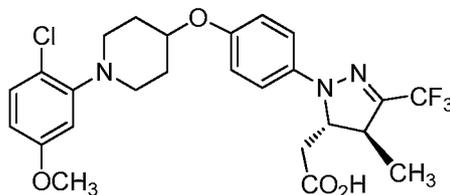
45

50 El ejemplo 33 y el ejemplo 35 a ejemplo 56 se prepararon siguiendo el procedimiento para el ejemplo 32.

Ejemplo 33

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-cloro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

5



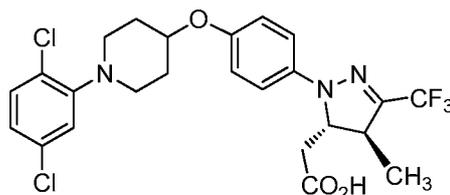
Ejemplo 33 (1,2 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{25}H_{27}ClF_3N_3O_4$ 525,95, encontrado $[M+H]$ 526,1. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,24 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,13-7,04 (m, 2H), 6,94 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,66 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J=8,7, 2,7$ Hz, 1H), 4,51-4,37 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,31-3,18 (m, 3H), 2,98-2,90 (m, 2H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,34-2,20 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 2H), 2,04-1,85 (m, 2H), 1,32 (d, $J=7,4$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 2,4 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 103 nM.

10

Ejemplo 35

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,5-diclorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

15



20

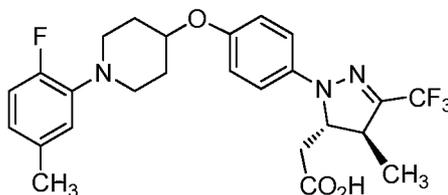
Ejemplo 35 (2,2 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{24}Cl_2F_3N_3O_3$ 530,37, encontrado $[M+H]$ 530,0. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,29 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,14-7,05 (m, 3H), 7,01-6,92 (m, 3H), 4,48-4,38 (m, 3H), 3,31-3,20 (m, 2H), 2,95 (ddd, $J=11,5, 8,1, 3,2$ Hz, 2H), 2,77 (dd, $J=15,9, 3,0$ Hz, 1H), 2,33 (dd, $J=15,9, 10,9$ Hz, 1H), 2,18-2,07 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,33 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método analítico LC/EM 0 % de disolvente B de partida): TR = 2,7 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 254 nM.

25

Ejemplo 36

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metilfenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

30



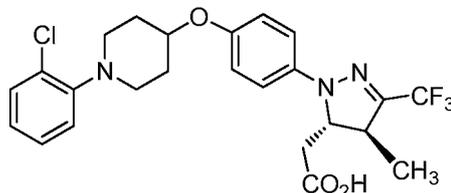
Ejemplo 36 (5,9 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{25}H_{27}F_4N_3O_3$ 493,50, encontrado $[M+H]$ 494,2. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,10-7,06 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 2H), 6,89 (dd, $J=12,4, 8,4$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J=8,4, 2,0$ Hz, 1H), 6,78-6,73 (m, 1H), 4,47-4,36 (m, 2H), 3,32-3,21 (m, 2H), 2,96 (ddd, $J=11,5, 8,3, 3,5$ Hz, 2H), 2,77 (dd, $J=15,9, 3,0$ Hz, 1H), 2,36-2,31 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,16-2,08 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,33 (d, $J=7,4$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 1,9 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 440 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 86 nM.

40

Ejemplo 37

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-clorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

5

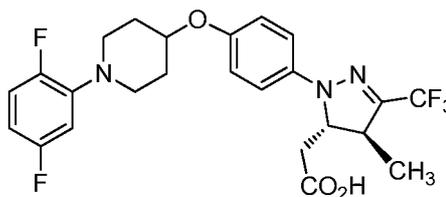


Ejemplo 37 (3,3 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{25}ClF_3N_3O_3$ 495,93, encontrado $[M+H]$ 496,1. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,35 (dd, $J=7,9$, 1,5 Hz, 1H), 7,23 (td, $J=7,7$, 1,5 Hz, 1H), 7,14-7,06 (m, 3H), 7,03-6,91 (m, 3H), 4,48-4,38 (m, 2H), 3,31-3,20 (m, 3H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,77 (dd, $J=15,9$, 3,0 Hz, 1H), 2,32 (dd, $J=15,6$, 10,7 Hz, 1H), 2,20-2,07 (m, 2H), 2,04-1,87 (m, 2H), 1,33 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 2,4 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 448 nM.

Ejemplo 38

15

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,5-difluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



20

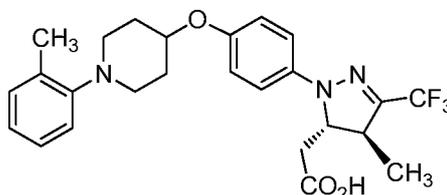
Ejemplo 38 (2,8 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{24}F_5N_3O_3$ 497,46, encontrado $[M+H]$ 498,1. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,09 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,01-6,90 (m, 3H), 6,73 (ddd, $J=10,3$, 7,1, 3,0 Hz, 1H), 6,66-6,57 (m, 1H), 4,49-4,37 (m, 3H), 3,28-3,19 (m, 2H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,76 (dd, $J=15,4$, 3,0 Hz, 1H), 2,29 (dd, $J=15,6$, 10,7 Hz, 1H), 2,21-2,10 (m, 2H), 2,02-1,84 (m, 2H), 1,32 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 2,4 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 475 nM.

25

Ejemplo 39

30

Ácido 2-((4S,5S)-4-metil-1-(4-((1-(o-tolil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



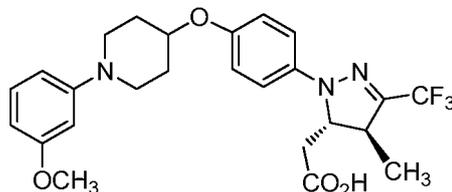
Ejemplo 39 (8,6 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{25}H_{28}F_3N_3O_3$ 475,51, encontrado $[M+H]$ 476,2. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,19-7,12 (m, 2H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,98-6,92 (m, 3H), 4,46-4,35 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 2H), 3,18-3,10 (m, 2H), 2,85-2,72 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,16-2,09 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,33 (d, $J=7,4$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 1,8 min, HI: 96 %. hGPR40 EC₅₀ = 498 nM.

40

Ejemplo 40

Ácido 2-((4S,5S)-1-((1-(3-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

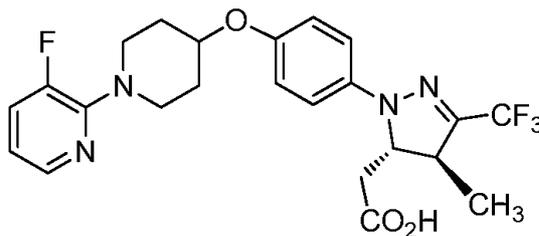
5



Ejemplo 40 (1,2 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{25}H_{28}ClF_3N_3O_4$ 491,51, encontrado $[M+H]$ 492,2. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,16 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,97-6,88 (m, 2H), 6,61 (dd, $J=8,4$, 2,0 Hz, 1H), 6,53 (t, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J=7,9$, 2,0 Hz, 1H), 4,48-4,37 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,59-3,46 (m, 2H), 3,25 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 3,14-3,04 (m, 2H), 2,76 (dd, $J=15,9$, 3,0 Hz, 1H), 2,26 (dd, $J=15,4$, 10,9 Hz, 1H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,32 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 1,7 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 620 nM. hGPR40 IP1 EC = 107 nM.

15 Ejemplo 41

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-fluoropiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



20

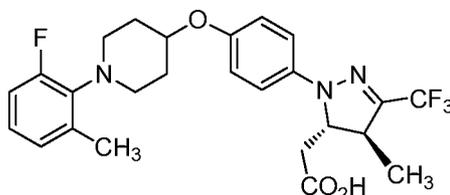
Ejemplo 41 (5,6 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{23}H_{24}F_4N_4O_3$ 480,46, encontrado $[M+H]$ 481,1. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,96-7,93 (m, 1H), 7,32 (ddd, $J=13,4$, 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,14-7,05 (m, 2H), 7,00-6,89 (m, 2H), 6,82 (ddd, $J=7,9$, 5,0, 3,0 Hz, 1H), 4,53-4,39 (m, 3H), 3,88-3,72 (m, 2H), 3,32-3,21 (m, 2H), 2,77 (dd, $J=15,9$, 2,5 Hz, 1H), 2,32 (dd, $J=15,6$, 10,7 Hz, 1H), 2,10 (ddd, $J=9,8$, 6,8, 3,7 Hz, 2H), 1,89 (dt, $J=12,9$, 4,0 Hz, 2H), 1,33 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 1,9 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 628 nM.

25

Ejemplo 42

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-6-metilfenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-1-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

30



35

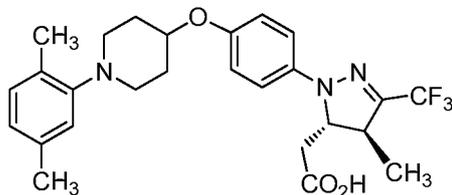
Ejemplo 42 (1,2 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{25}H_{27}F_4N_3O_3$ 493,50, encontrado $[M+H]$ 494,1. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,07 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,00-6,93 (m, 4H), 6,89-6,79 (m, 1H), 4,46-4,32 (m, 2H), 3,29-3,03 (m, 5H), 2,78 (dd, $J=16,1$, 2,7 Hz, 1H), 2,41-2,36 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,08 (s a, 2H), 1,85 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,34 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 2,6 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 796 nM.

40

Ejemplo 43

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,5-dimetilfenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

5

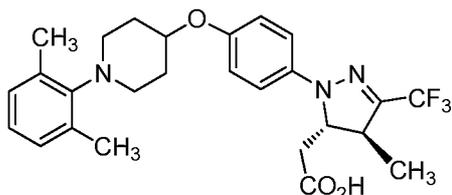


Ejemplo 43 (8,3 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{26}H_{30}F_3N_3O_3$ 489,54, encontrado $[M+H]$ 490,2. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,12-7,06 (m, 2H), 7,04 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,77 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 4,46-4,34 (m, 2H), 3,24 (dd, $J=5,4, 4,0$ Hz, 1H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,85-2,73 (m, 3H), 2,33 (dd, $J=16,1, 10,7$ Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (dd, $J=1,9, 3,0$ Hz, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,33 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC Analítico (método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 1,9 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 1074 nM.

15 Ejemplo 44

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,6-dimetilfenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

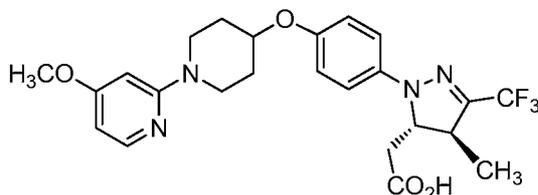
20



Ejemplo 44 (5,7 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{26}H_{30}F_3N_3O_3$ 489,54, encontrado $[M+H]$ 490,1. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,12-7,06 (m, 2H), 7,03-6,88 (m, 5H), 4,45-4,31 (m, 3H), 3,28-3,08 (m, 5H), 2,78 (dd, $J=16,3, 3,0$ Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (dt, $J=8,2, 3,8$ Hz, 2H), 1,85 (dtd, $J=12,7, 8,8, 4,0$ Hz, 2H), 1,33 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 2,5 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 1338 nM.

Ejemplo 45

30 Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



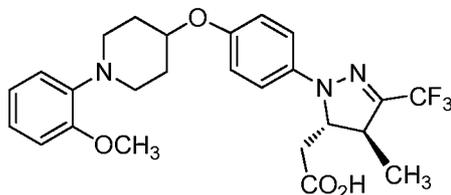
35 Ejemplo 45 (4,2 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{27}F_3N_4O_4$ 492,50, encontrado $[M+H]$ 493,1. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,91 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 7,14-7,04 (m, 2H), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,31 (dd, $J=5,9, 2,0$ Hz, 1H), 6,24 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 4,48 (tt, $J=7,4, 3,5$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 3,84 (s, 4H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,47-3,37 (m, 2H), 3,24 (dd, $J=5,4, 4,0$ Hz, 1H), 2,77 (dd, $J=15,9, 3,0$ Hz, 1H), 2,32 (dd, $J=15,6, 10,7$ Hz, 1H), 2,10-1,98 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 2H), 1,33 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 1,6 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 1523 nM.

40

Ejemplo 46

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

5



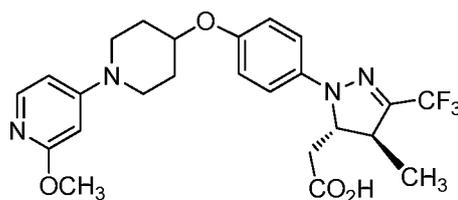
Ejemplo 46 (3,6 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{25}H_{28}ClF_3N_3O_4$ 491,51, encontrado $[M+H]$ 492,1. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,10-7,06 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,96-6,89 (m, 4H), 4,49-4,34 (m, 2H), 3,91(s, 3H), 3,32-3,20 (m, 2H), 2,95-2,88 (m, 3H), 2,77 (dd, $J=15,9, 3,0$ Hz, 1H), 2,30 (dd, $J=15,6, 10,7$ Hz, 1H), 2,17-2,08 (m, 2H), 1,97 (dt, $J=12,9, 4,0$ Hz, 2H), 1,32 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 1,6 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 1697 nM.

10

Ejemplo 47

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

15



20

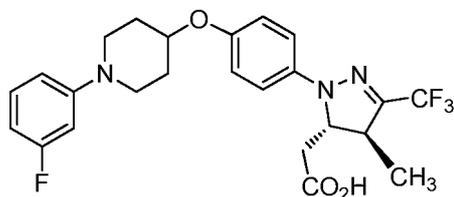
Ejemplo 47 (4,8 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{27}F_3N_4O_4$ 492,50, encontrado $[M+H]$ 493,1. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,76 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 7,13-7,03 (m, 2H), 6,98-6,88 (m, 2H), 6,52 (dd, $J=6,4, 2,0$ Hz, 1H), 6,14 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 4,51 (tt, $J=6,9, 3,5$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,37 (td, $J=8,7, 4,0$ Hz, 2H), 3,25 (dd, $J=5,9, 4,0$ Hz, 1H), 2,76 (dd, $J=15,9, 2,5$ Hz, 1H), 2,32 (dd, $J=15,9, 10,4$ Hz, 1H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,33 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 1,6 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 1910 nM.

25

Ejemplo 48

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

30



35

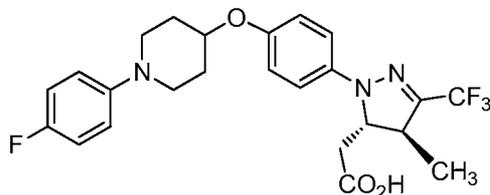
Ejemplo 48 (7,4 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{25}F_3N_3O_3$ 479,47, encontrado $[M+H]$ 480,1. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,23-7,16 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 7,00-6,90 (m, 2H), 6,74 (dd, $J=8,2, 2,2$ Hz, 1H), 6,65 (dt, $J=12,6, 2,1$ Hz, 1H), 6,50 (td, $J=8,1, 2,2$ Hz, 1H), 4,49-4,36 (m, 2H), 3,59-3,45 (m, 2H), 3,24 (dd, $J=5,4, 4,0$ Hz, 1H), 3,12 (ddd, $J=12,4, 8,4, 3,5$ Hz, 2H), 2,77 (dd, $J=15,9, 3,0$ Hz, 1H), 2,34 (dd, $J=15,9, 10,4$ Hz, 1H), 2,14-2,02 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 2H), 1,33 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC Analítico (método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 2,1 min, HI: 93 %. hGPR40 EC₅₀ = 2272 nM.

40

Ejemplo 49

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

5

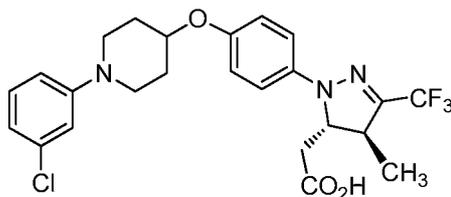


Ejemplo 49 (1,8 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{25}F_4N_3O_3$ 479,47, encontrado $[M+H]$ 480,2. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,11-7,04 (m, 2H), 7,01-6,88 (m, 6H), 4,45-4,34 (m, 2H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,24 (dd, $J=5,4, 4,0$ Hz, 1H), 3,06-2,99 (m, 2H), 2,77 (dd, $J=15,9, 2,5$ Hz, 1H), 2,33 (dd, $J=15,9, 10,4$ Hz, 1H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,33 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 1,7 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 2646 nM.

15

Ejemplo 50

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-clorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



20

Ejemplo 50 (7,4 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{25}ClF_3N_3O_3$ 495,93, encontrado $[M+H]$ 496,1. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,17 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,97-6,91 (m, 3H), 6,87 (dd, $J=8,2, 2,2$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J=7,9, 1,5$ Hz, 1H), 4,48-4,39 (m, 2H), 3,58-3,45 (m, 2H), 3,25 (dd, $J=5,4, 4,0$ Hz, 1H), 3,12 (ddd, $J=12,4, 8,4, 3,5$ Hz, 2H), 2,77 (dd, $J=15,9, 3,0$ Hz, 1H), 2,34 (dd, $J=16,1, 10,7$ Hz, 1H), 2,17-2,04 (m, 2H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,33 (d, $J=7,4$ Hz, 3H). HPLC Analítica (Método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 2,2 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 2839 nM.

25

Ejemplo 51

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

30



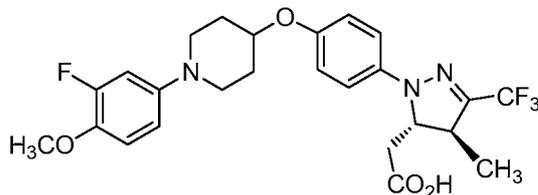
Ejemplo 51 (0,9 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{27}H_{32}F_3N_3O_4$ 519,26, encontrado $[M+H]$ 520,1. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,10-7,04 (m, 2H), 6,99-6,93 (m, 2H), 6,60-6,48 (m, 2H), 4,46-4,32 (m, 2H), 3,76-3,72 (m, 3H), 3,28-3,07 (m, 5H), 2,78 (dd, $J=16,3, 3,0$ Hz, 1H), 2,41-2,36 (m, 1H), 2,36-2,33 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,08 (s a, 3H), 1,87 (s a, 2H), 1,34 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC Analítica (Método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 2,3 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 3063 nM.

40

Ejemplo 52

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-fluoro-4-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

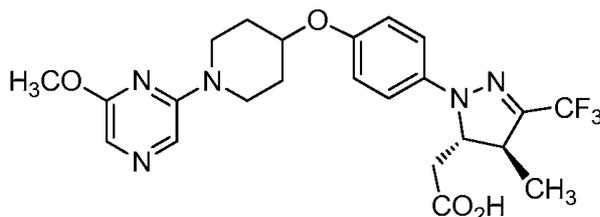
5



Ejemplo 52 (4,4 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{25}H_{27}F_4N_3O_4$ 509,50, encontrado $[M+H]$ 510,1. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,07 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,97-6,91 (m, 3H), 6,79 (dd, $J=14,1, 2,7$ Hz, 1H), 6,71 (ddd, $J=8,8, 2,8, 1,2$ Hz, 1H), 4,45-4,37 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,41-3,35 (m, 2H), 3,23 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,77 (dd, $J=16,1, 2,7$ Hz, 1H), 2,33 (dd, $J=15,9, 10,4$ Hz, 1H), 2,14-2,05 (m, 2H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,33 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC Analítica (Método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 1,7 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 3621 nM.

15 Ejemplo 53

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(6-metoxipirazin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



20

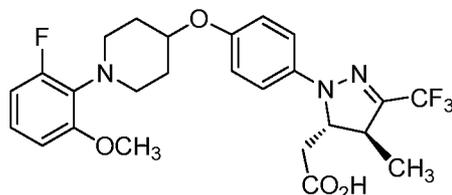
Ejemplo 53 (6,5 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{23}H_{26}F_3N_5O_4$ 493,48, encontrado $[M+H]$ 494,1. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,37 (s, 1H), 7,08 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,00-6,90 (m, 2H), 4,53 (td, $J=7,2, 3,5$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 3,96-3,91 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,61-3,48 (m, 3H), 3,25 (s a, 1H), 2,77 (d, $J=15,9$ Hz, 1H), 2,34 (dd, $J=15,6, 10,7$ Hz, 1H), 2,16-2,00 (m, 2H), 1,94-1,76 (m, 2H), 1,33 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC Analítica (Método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 1,9 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 4204 nM.

25

Ejemplo 54

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-6-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

30



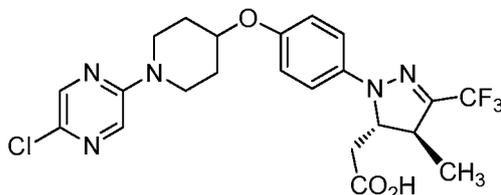
Ejemplo 54 (0,5 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{25}H_{27}F_4N_3O_4$ 509,50, encontrado $[M+H]$ 510,1. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,11 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,98 (td, $J=8,3, 6,2$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,73-6,61 (m, 2H), 4,44 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 4,37-4,28 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,31-3,18 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 2H), 2,74 (d, $J=12,4$ Hz, 1H), 2,24-2,13 (m, 1H), 2,06 (d, $J=12,9$ Hz, 2H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,31 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC Analítica (Método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 1,8 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 5896 nM.

40

Ejemplo 55

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-cloropirazin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

5

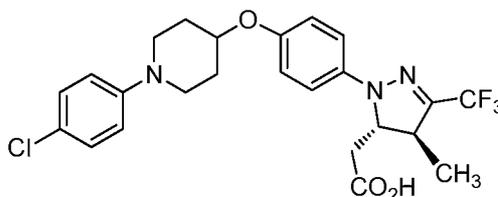


Ejemplo 55 (2,3 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{22}H_{23}ClF_3N_5O_3$ 497,90, encontrado $[M+H]$ 498,1. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,67-7,61 (m, 1H), 7,12-7,05 (m, 2H), 6,94 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 4,53 (tt, $J=6,9, 3,5$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 3,94-3,84 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,25 (dd, $J=5,4, 4,0$ Hz, 2H), 2,77 (dd, $J=15,9, 3,0$ Hz, 1H), 2,33 (dd, $J=15,9, 10,4$ Hz, 1H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,33 (d, $J=7,4$ Hz, 3H). HPLC Analítica (Método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 2,3 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 6252 nM.

15 Ejemplo 56

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-clorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

20

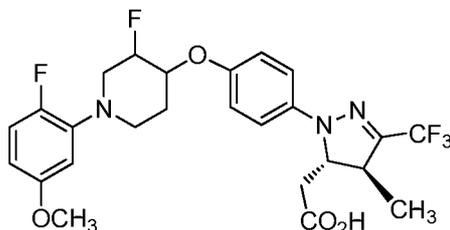


Ejemplo 56 (9 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{25}ClF_3N_3O_3$ 495,93, encontrado $[M+H]$ 496,1. RMN 1H (500 MHz, 1:1 MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,19 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J=9,4$ Hz, 2H), 6,99-6,89 (m, 4H), 4,42 (dt, $J=7,3, 3,5$ Hz, 2H), 3,50-3,41 (m, 2H), 3,24 (dd, $J=5,4, 4,0$ Hz, 1H), 3,08 (ddd, $J=12,3, 8,5, 3,5$ Hz, 2H), 2,77 (dd, $J=16,3, 3,0$ Hz, 1H), 2,34 (dd, $J=15,9, 10,4$ Hz, 1H), 2,17-2,02 (m, 2H), 1,98-1,78 (m, 2H), 1,33 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC Analítica (Método analítico LC/EM, 0 % de disolvente B de partida): TR = 1,9 min, HI: 94 %. hGPR40 EC₅₀ = 6268 nM.

30 Ejemplo 57

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((3-fluoro-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl (Isómeros 1, 2, 3 y 4)

35



35

57A. 4-((Trimetilsilil)oxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo: A una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,27 g, 5,44 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió clorotrimetilsilano (0,83 ml, 6,53 mmol) seguido de trietilamina (1,52 ml, 10,89 mmol). La mezcla heterogénea resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla enfriada se diluyó con hexanos (50 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (30 ml) y salmuera (30 ml), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 4-((trimetilsilil)oxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo (1,5 g, 4,91 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un aceite claro. RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22-7,08 (m, 5H), 4,98-4,94 (m, 2H), 4,60 (s a., 1H), 3,77 (q, $J=2,3$ Hz, 2H), 3,42 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 1,94 (s a, 2H), 0,04-0,04 (m, 9H).

40

57B. 3-Fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo: A una solución de 4-((trimetilsilil)oxi)-5,6-dihidropiridin-

1(2H)-carboxilato de bencilo (1,52 g, 4,98 mmol) en acetonitrilo (31 ml) a ta se le añadió selectfluoro® (2,1 g, 6,0 mmol) en porciones durante 10 min. La mezcla se agitó durante 2 h, después se concentró hasta la sequedad y se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en sílice dio 3-fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,2 g, 4,78 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51-7,30 (m, 5H), 5,27-5,16 (m, 2H), 4,97-4,70 (m, 1H), 4,47 (s a, 1H), 4,33-4,18 (m, 1H), 3,59-3,28 (m, 2H), 2,72-2,41 (m, 2H).

57C. 3-Fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo: A una solución de 3-fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (880 mg, 3,50 mmol) en MeOH (7 ml) se le añadió borohidruro de sodio (130 mg, 3,50 mmol) lentamente. Después de 1 h, 10 % de KHSO₄ (10 ml) se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x30 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (870 mg, 3,44 mmol, 98 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,27 (m, 5H), .13 (s, 2H), 4,75-4,52 (m, 1H), 4,07-3,68 (m, 3H), 3,61-3,04 (m, 2H), 2,22 (d, J=5,0 Hz, 1H), 1,93-1,63 (m, 2H).

57D. 4-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de bencilo: A una solución de 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (410 mg, 1,62 mmol) en DCM (1,62 ml) y trietilamina (670 µl, 4,86 mmol) se le añadió trifluorometansulfonato de *terc*-butildimetilsililo (390 µl, 1,70 mmol) a 0 °C. Después de 1 h se añadió lentamente a la mezcla de reacción NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2x30 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de bencilo (450 mg, 1,2 mmol, 76 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,20 (m, 5H), 5,05 (s, 2H), 4,43-4,22 (m, 1H), 4,07-3,96 (m, 1H), 3,88-3,62 (m, 2H), 3,59-3,24 (m, 2H), 1,75-1,50 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,92-0,05 (m, 6H).

57E. 4-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidina: Una mezcla de 4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de bencilo (440 mg, 1,20 mmol) y Pd sobre carbono activado (127 mg, 0,120 mmol) en MeOH (12 ml) se purgó con H₂ durante 30 min y se agitó bajo un globo de H₂ a ta durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite®, se lavó con EtOAc (30 ml) y MeOH (30 ml) y se concentró para proporcionar 4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidina (270 mg, 1,16 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,50-4,27 (m, 1H), 3,97-3,77 (m, 1H), 3,19-3,05 (m, 1H), 2,93 (ddd, J=13,1, 6,3, 4,1 Hz, 1H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,62-2,46 (m, 1H), 1,73-1,50 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (d, J=3,8 Hz, 6H).

57F. 4-(4-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina: Una mezcla de 4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidina (194 mg, 0,83 mmol), 4-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina (185 mg, 0,83 mmol) y Sphos pre.cat. (6 mg, 8 µmol) en THF (1,7 ml) se purgó con argón y se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 ml, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. Se añadió lentamente a la mezcla de reacción NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2x10 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 4-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina (182 mg, 0,49 mmol, 58 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₁₇H₂₈ClF₃N₂O₂Si 374,16, encontrado [M+H] 374,9.

57G. 1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-fluoropiperidin-4-ol: A una mezcla de 4-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina (192 mg, 0,51 mmol) en THF (1,0 ml) se le añadió TBAF (0,6 ml, 0,61 mmol). La reacción se agitó a 23 °C durante 2 h. Se añadió lentamente a la mezcla de reacción NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2x10 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-fluoropiperidin-4-ol (110 mg, 0,42 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. El análisis CL-EM calculado para C₁₁H₂₄ClF₃N₂O₂ 260,07, encontrado [M+H] 261,0.

57H. 4-Metilbencensulfonato de 3-fluoro-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ilo: A una solución de 3-fluoro-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ol (74 mg, 0,30 mmol), cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo (290 mg, 1,52 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (4 mg, 0,03 mmol) en DCM (600 µl), se le añadió gota a gota piridina (245 µl, 3,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró. La purificación mediante cromatografía dio 4-metilbencensulfonato de 3-fluoro-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ilo (cera sólida, 74 mg, 0,19 mmol, 61 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₁₉H₂₁F₂NO₄S 397,12, encontrado [M+H] 398,0.

57I. 2-((4S,5S)-1-(4-((3-Fluoro-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: Una solución de 4-metilbencensulfonato de 3-fluoro-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ilo (96 mg, 0,24 mmol), 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (1J, 80 mg, 0,25 mmol) y carbonato de cesio (160 mg, 0,48 mmol) en DMF (0,48 ml) se calentó a 60 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), y la capa orgánica se lavó con agua (10 ml) tres veces y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía y RP-Prep HPLC proporcionó una mezcla diastereomérica. Los diastereómeros se separaron mediante SFC preparativa quiral para proporcionar 4 isómeros.

Isómero 1: El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₂₈F₅N₃O₄ 541,20, encontrado [M+H] 542,2.

Isómero 2: El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₂₈F₅N₃O₄ 541,20, encontrado [M+H] 542,2.

Isómero 3: El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₂₈F₅N₃O₄ 541,20, encontrado [M+H] 542,2.

Isómero 4: El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₂₈F₅N₃O₄ 541,20, encontrado [M+H] 542,2.

Cuatro isómeros del ejemplo 57 se prepararon siguiendo el procedimiento para el ejemplo 1.

5 Ejemplo 57 (Isómero 1, sólido de color amarillo, 0,9 mg): El análisis CL-EM calculado para C₂₅H₂₆F₅N₃O₄ 527,49, encontrado [M+H] 528,1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,13-7,09 (m, 3H), 7,08-7,01 (m, 2H), 6,95 (dd, J=7,2, 3,1 Hz, 1H), 6,68 (dt, J=9,0, 3,3 Hz, 1H), 5,04-4,84 (m, 1H), 4,58-4,42 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,79-3,68 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 2H), 3,40-3,25 (m, 2H), 3,13 (ddd, J=12,3, 9,3, 3,0 Hz, 1H), 2,76 (dd, J=16,4, 3,1 Hz, 1H), 2,53 (dd, J=16,6, 9,5 Hz, 1H), 2,35 (dd, J=8,9, 4,1 Hz, 1H), 1,33 (d, J=7,0 Hz, 3H). HPLC Analítica (Método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 1 1,5 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 292 nM.

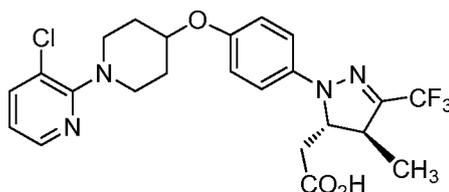
15 Ejemplo 57 (Isómero 2, sólido de color amarillo, 1,2 mg): El análisis CL-EM calculado para C₂₅H₂₆F₅N₃O₄ 527,49, encontrado [M+H] 528,1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,14-7,07 (m, 3H), 7,07-7,02 (m, 2H), 6,99 (dd, J=7,2, 2,9 Hz, 1H), 6,69 (dt, J=9,0, 3,2 Hz, 1H), 5,06-4,87 (m, 1H), 4,58-4,42 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,53-3,45 (m, 1H), 3,42-3,26 (m, 2H), 3,15 (ddd, J=12,3, 9,4, 3,4 Hz, 1H), 2,76 (dd, J=16,4, 3,1 Hz, 1H), 2,52 (dd, J=16,6, 9,5 Hz, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,33 (d, J=7,0 Hz, 3H). HPLC Analítica (Método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 1 1,4 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 1 19 nM.

20 Ejemplo 57 (Isómero 3, sólido de color amarillo, 0,9 mg): El análisis CL-EM calculado para C₂₅H₂₆F₅N₃O₄ 527,49, encontrado [M+H] 528,1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,18-7,00 (m, 6H), 6,78-6,69 (m, 1H), 5,11-4,91 (m, 1H), 4,61-4,50 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80-3,72 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 1H), 3,36 (dt, J=12,2, 7,6 Hz, 2H), 3,21 (ddd, J=12,3, 9,3, 3,3 Hz, 2H), 2,76 (dd, J=16,6, 3,3 Hz, 1H), 2,53 (dd, J=16,6, 9,5 Hz, 1H), 2,39 (dd, J=9,0, 4,5 Hz, 1H), 2,18-2,04 (m, 1H), 1,33 (d, J=7,0 Hz, 3H). HPLC Analítica (Método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 1 1,6 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 716 nM.

25 Ejemplo 57 (Isómero 4, sólido de color amarillo, 1,2 mg): El análisis CL-EM calculado para C₂₅H₂₆F₅N₃O₄ 527,49, encontrado [M+H] 528,0. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,26-7,20 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,83-6,75 (m, 1H), 5,16-4,96 (m, 1H), 4,62-4,53 (m, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,89-3,74 (m, 1H), 3,63-3,53 (m, 1H), 3,48-3,22 (m, 4H), 2,76 (dd, J=16,4, 3,1 Hz, 1H), 2,53 (dd, J=16,6, 9,5 Hz, 1H), 2,42 (td, J=9,3, 4,5 Hz, 1H), 2,20-2,07 (m, 1H), 1,33 (d, J=7,0 Hz, 3H). HPLC Analítica (Método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 1 1,4 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 66 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 11 nM.

Ejemplo 58

35 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl**



40 58A. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-Cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución en agitación de trifenilfosfina (43 mg, 0,16 mmol) y diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-dietilo (22 µl, 0,14 mmol) en THF (118 µl) a la que se le añadió 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (37 mg, 0,12 mmol) seguido de 1-(3-cloropiridin-2-il)piperidin-4-ol (sintetizado siguiendo el procedimiento para el ejemplo 32 (25 mg, 0,12 mmol)). La mezcla de reacción se agitó a 45 50 °C durante 30 min. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó. La purificación mediante cromatografía dio 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (54 mg, 0,11 mmol, 90 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₂₄H₂₆ClF₃N₄O₃ 510,17, encontrado [M+H] 511,1.

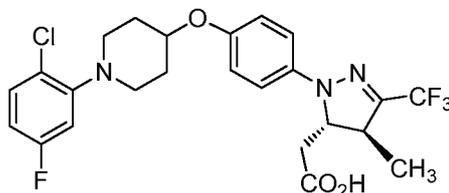
50 Ejemplo 58 (aceite de color amarillo, 9,5 mg), se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 32. El análisis CL-EM calculado para C₂₃H₂₄ClF₃N₄O₃ 496,15, encontrado [M+H] 497,0. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8,26-8,10 (m, 2H), 7,19 (dd, J=7,8, 6,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,04-6,94 (m, 2H), 4,63 (dt, J=6,8, 3,4 Hz, 1H), 4,51-4,39 (m, 1H), 4,01-3,85 (m, 2H), 3,81-3,58 (m, 2H), 3,35 (dd, J=5,5, 4,5 Hz, 1H), 2,76 (dd, J=16,4, 3,1 Hz, 1H), 2,52 (dd, J=16,3, 9,5 Hz, 1H), 2,26-2,11 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,32 (d, J=7,0 Hz, 3H). HPLC Analítica (Método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 12,4 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 293 nM.

El ejemplo 59 al ejemplo 64 se prepararon siguiendo el procedimiento para el ejemplo 58.

Ejemplo 59

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-cloro-5-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl

5



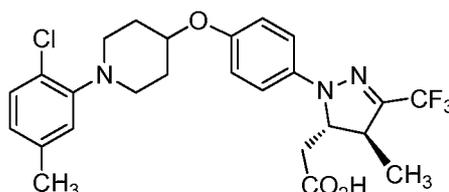
Ejemplo 59 (aceite de color amarillo, 7 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{24}ClF_4N_3O_3$ 513,14, encontrado [M+H] 514,0. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,85 (s a, 1H), 7,57 (dd, $J=8,9, 5,6$ Hz, 1H), 7,18-7,08 (m, 3H), 7,05-6,99 (m, 2H), 4,64 (s a, 1H), 4,50-4,41 (m, 1H), 3,85 (s a, 2H), 3,46-3,28 (m, 3H), 2,75 (dd, $J=16,6, 2,5$ Hz, 1H), 2,62-2,39 (m, 3H), 2,16 (d, $J=9,3$ Hz, 2H), 1,33 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 50 % de disolvente B de partida): TR = 10,2 min, HI: 100 %. hGPR40 EC_{50} = 361 nM.

10

Ejemplo 60

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-cloro-5-metilfenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl

15



20

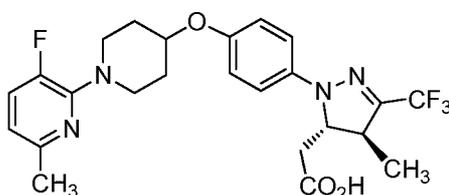
Ejemplo 60 (aceite claro, 6 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{25}H_{27}ClF_3N_3O_3$ 509,17, encontrado [M+H] 510,0. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8,21 (s a, 1H), 7,52 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,16-7,10 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 2H), 4,74 (s a, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 4,15 (s a, 2H), 3,63 (s a, 2), 3,42-3,31 (m, H), 2,81-2,65 (m, 3H), 2,53 (dd, $J=16,6, 9,5$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3), 2,32 (d, $J=13,3$ Hz, 2H), 1,33 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 11,7 min, HI: 99 %. hGPR40 EC_{50} = 364 nM.

25

Ejemplo 61

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl

30



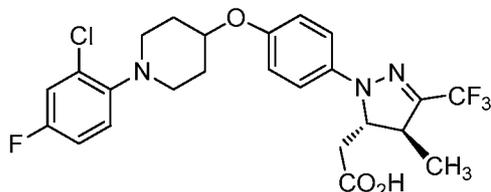
Ejemplo 61 (sólido de color amarillo, 35 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{26}F_4N_4O_3$ 494,19, encontrado [M+H] 495,1. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,71 (dd, $J=13,1, 8,3$ Hz, 1H), 7,14-7,06 (m, 2H), 7,02-6,93 (m, 2H), 6,80 (dd, $J=8,2, 3,4$ Hz, 1H), 4,67-4,55 (m, 1H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,08-3,94 (m, 2H), 3,84-3,68 (m, 2H), 3,46-3,29 (m, 1H), 2,76 (dd, $J=16,4, 3,1$ Hz, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,51 (dd, $J=16,3, 9,5$ Hz, 1H), 2,27-2,11 (m, 2H), 2,02-1,83 (m, 2H), 1,32 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 7,6 min, HI: 99 %. hGPR40 EC_{50} = 366 nM.

40

Ejemplo 62

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-cloro-4-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl

5



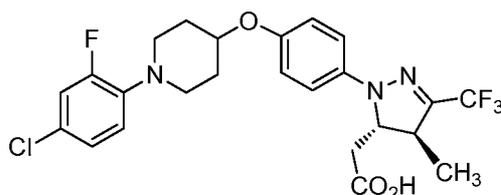
Ejemplo 62 (espuma de color blanco, 3 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{24}ClF_4N_3O_3$ 513,14, encontrado [M+H] 514,0. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8,08 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,30 (dd, $J=12,2, 8,9$ Hz, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 7,05-6,98 (m, 2H), 4,68-4,60 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 3,81-3,69 (m, 2H), 3,46-3,32 (m, 3H), 2,81-2,67 (m, 1H), 2,58-2,42 (m, 2H), 2,19 (s a, 1H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,33 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal (columna 2), 50 % de disolvente B de partida): TR = 10,0 min, HI: 97 %. hGPR40 EC_{50} = 382 nM.

10

Ejemplo 63

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl

15



Ejemplo 63 (espuma de color blanco, 15 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{24}ClF_4N_3O_3$ 513,14, encontrado [M+H] 514,0. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8,42 (dd, $J=6,7, 2,6$ Hz, 1H), 7,58-7,48 (m, 1H), 7,38 (dd, $J=12,0, 9,0$ Hz, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 7,07-6,99 (m, 2H), 4,75-4,66 (m, 1H), 4,51-4,36 (m, 1H), 3,97-3,82 (m, 2H), 3,62-3,48 (m, 2H), 3,44-3,28 (m, 1H), 2,76 (dd, $J=16,4, 3,1$ Hz, 1H), 2,66-2,47 (m, 3H), 2,36-2,22 (m, 2H), 1,33 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal (columna 2), 50 % de disolvente B de partida): TR = 6,8 min, HI: 99 %. hGPR40 EC_{50} = 398 nM.

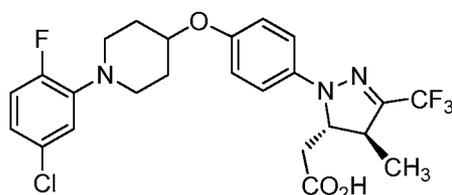
20

25

Ejemplo 64

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-cloro-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

30



Ejemplo 64 (espuma de color blanco, 9 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{24}ClF_4N_3O_3$ 513,14, encontrado [M+H] 514,0. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,98 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J=9,0, 5,5$ Hz, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 7,06-7,00 (m, 2H), 4,73-4,63 (m, 1H), 4,51-4,40 (m, 1H), 4,04-3,90 (m, 2H), 3,56-3,43 (m, 2H), 3,41-3,30 (m, 1H), 2,76 (dd, $J=16,4, 3,1$ Hz, 1H), 2,62-2,47 (m, 3H), 2,31-2,18 (m, 2H), 1,33 (d, $J=7,3$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 50 % de disolvente B de partida): TR = 13,3 min, HI: 98 %. hGPR40 EC_{50} = 512 nM.

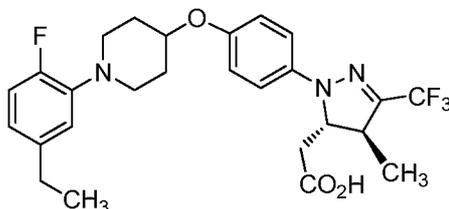
35

40

Ejemplo 65

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-etil-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl

5

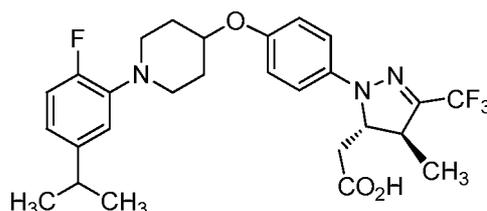


El ejemplo 65 (sólido de color gris, 26 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 32. El análisis CL-EM calculado para $C_{26}H_{29}F_4N_3O_3$ 507,22, encontrado $[M+H]$ 508,1. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8,23 (dd, $J=7,4$, 1,9 Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 1H), 7,30 (dd, $J=12,5$, 8,5 Hz, 1H), 7,15-7,07 (m, 2H), 7,06-6,99 (m, 2H), 4,72 (s a, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 3,94 (s a, 2H), 3,61 (s a, 2H), 3,45-3,31 (m, 1), 2,81-2,61 (m, 4H), 2,52 (dd, $J=16,4$, 9,7 Hz, 2H), 2,33 (s a, 2H), 1,32 (d, $J=7,3$ Hz, 3H), 1,25 (t, $J=7,7$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 10 % de disolvente B de partida): TR = 13,5 min, HI: 100 %. hGPR40 EC_{50} = 583 nM. hGPR40 IPI EC_{50} = 297 nM.

10

15 Ejemplo 66

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-isopropilfenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl



20

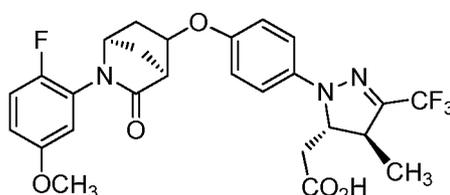
El ejemplo 66 (sólido de color gris, 10 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 32. El análisis CL-EM calculado para $C_{27}H_{31}F_4N_3O_3$ 521,3, encontrado $[M+H]$ 522,2. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8,29 (dd, $J=7,3$, 1,8 Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,30 (dd, $J=12,4$, 8,7 Hz, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 2H), 4,72 (s a, 1H), 4,53-4,40 (m, 1H), 4,07-3,87 (m, 2H), 3,59 (d, $J=11,3$ Hz, 2H), 3,44-3,31 (m, 1H), 3,07-2,94 (m, 1H), 2,81-2,58 (m, 3H), 2,52 (dd, $J=16,6$, 9,5 Hz, 1H), 2,33 (s a, 2H), 1,33 (d, $J=7,3$ Hz, 3H), 1,27 (d, $J=7,0$ Hz, 6H). HPLC Analítica (método ortogonal, 10 % de disolvente B de partida): TR = 13,9 min, HI: 100 %. hGPR40 EC_{50} = 600 nM.

25

Ejemplo 67

Ácido 2-((4S,5S)-1-(((1R,4S)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-3-oxo-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

30



35

67A. (1R,4S)-2-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-2-azabicyclo[2,2,1]hept-5-en-3-ona: A una suspensión de 2-bromo-1-fluoro-4-metoxibenceno (1 g, 4,9 mmol) y (1R,4S)-2-azabicyclo[2,2,1]hept-5-en-3-ona (0,48 g, 4,4 mmol) en tolueno (9 ml) se le añadió N_1,N_2 -dimetiletano-1,2-diamina (0,19 ml, 1,8 mmol) y carbonato de potasio (1,23 g, 8,9 mmol). La mezcla se evacuó y se volvió a llenar con N_2 durante tres veces. Se añadió yoduro de cobre (I) (0,17 g, 0,89 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 20 h. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio (1R,4S)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-azabicyclo[2,2,1]hept-5-en-3-ona (900 mg, 3,86 mmol, 87 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{13}H_{12}FNO_2$ 233,09, encontrado $[M+H]$ 234,1.

40

67B. (1R,4S)-2-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-3-ona: A una solución de (1R,4S)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-azabicyclo[2,2,1]hept-5-en-3-ona (286 mg, 1,24 mmol) en THF (1,2 ml) y agua (1,23 ml)

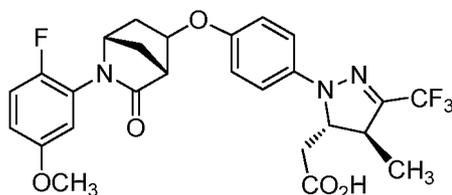
45

se le añadió diacetoximercurio (469 mg, 1,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a ta. Después se añadió NaOH 3M (1,5 ml, 4,41 mmol), seguido de NaBH₄ 0,5 M en NaOH 3M (1,5 ml, 0,74 mmol). Después, se añadió NaCl a la mezcla de reacción para saturar la capa de agua. La mezcla resultante se extrajo después con EtOAc (2x10 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía dio (1R,4S)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-3-ona (140 mg, 0,56 mmol, 45 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₁₃H₁₄FNO₃ 251,10, encontrado [M+H] 252,1.

El ejemplo 67 (aceite claro, 1,9 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 1. El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₂₅F₄N₃O₅ 535,17, encontrado [M+H] 536,0. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,20-7,07 (m, 3H), 7,05-6,94 (m, 3H), 6,83 (dt, J=9,0, 3,5 Hz, 1H), 4,82 (d, J=6,8 Hz, 1H), 4,50-4,42 (m, 1H), 4,40 (s a, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,42-3,32 (m, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,63-2,47 (m, 1H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,17 (d, J=9,8 Hz, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,88 (d, J=13,6 Hz, 1H), 1,33 (d, J=7,0 Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 11,9 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 6411 nM.

Ejemplo 68

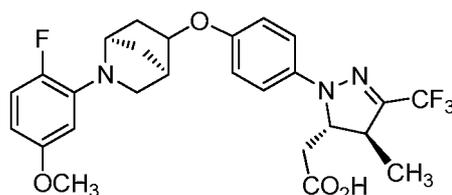
Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((1S,4R)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-3-oxo-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



El ejemplo 68 (sólido ceroso, 6,7 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 67. El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₂₅F₄N₃O₅ 535,17, encontrado [M+H] 536,2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,19-7,07 (m, 3H), 7,04-6,94 (m, 3H), 6,83 (dt, J=8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,81 (d, J=6,5 Hz, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,40 (s a, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,44-3,31 (m, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,64-2,47 (m, 1H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,17 (d, J=9,8 Hz, 1H), 1,99 (s, 1H), 1,92-1,85 (m, 1H), 1,33 (d, J=7,0 Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 10 % de disolvente B de partida): TR = 12,8 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 5044 nM.

Ejemplo 69

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((1R,4R)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl



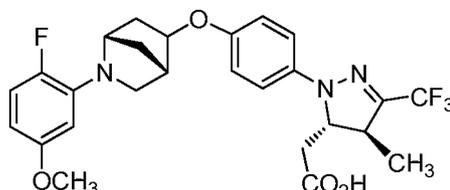
69A. (1R,4R)-2-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-ol: A una solución de (1R,4S)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-3-ona (preparada siguiendo el procedimiento para el ejemplo 67) (110 mg, 0,44 mmol) en LiAlH₄ en THF (1M, 2,2 ml, 2,2 mmol) a 23 °C se le añadió LiAlH₄ en THF (2,2 ml, 2,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 1 h. La reacción se monitoreó mediante CLEM y se encontró la masa deseada. Después, se añadió lentamente durante 10 min a la mezcla de reacción a 0 °C tartrato de sodio potasio acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo después con EtOAc (2x30 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio (1R,4R)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-ol (20 mg, 0,084 mmol, 19,25 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₁₃H₁₆FNO₂ 237,12, encontrado [M+H] 238,1.

El ejemplo 69 (aceite de color amarillo ligero, 1,8 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 67. El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₂₇F₄O₄ 521,19, encontrado [M+H] 522,1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,17 (dd, J=12,3, 9,0 Hz, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,96-6,89 (m, 2H), 6,81 (dd, J=6,8, 2,8 Hz, 1H), 6,76-6,69 (m, 1H), 4,55 (d, J=5,8 Hz, 1H), 4,44 (s a, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,40-3,29 (m, 2H), 2,90 (s a, 1H), 2,74 (dd, J=16,6, 3,0 Hz, 2H), 2,51 (dd, J=16,3, 9,5 Hz, 2H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,33 (d, J=7,0 Hz, 3H). HPLC Analítica (método

ortogonal (columna 2), 10 % de disolvente B de partida): TR = 11,3 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 847 nM.

Ejemplo 70

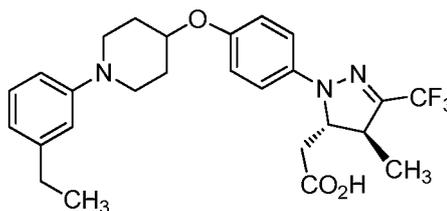
- 5 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((1S,4S)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl**



- 10 El ejemplo 70 (sólido de color gris, 1,5 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 67. El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₂₇F₄O₄ 521,19, encontrado [M+H] 522,2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,32-7,21 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 2H), 7,01 (dd, J=6,5, 3,0 Hz, 1H), 6,97-6,85 (m, 3H), 4,60 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,50 (s a, 1H), 4,48-4,41 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (dd, J=4,1, 2,1 Hz, 1H), 3,48 (d, J=11,5 Hz, 3H), 3,41-3,28 (m, 1H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,58-2,46 (m, 2H), 2,34-2,14 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,33 (d, J=7,0 Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal
- 15 (columna 2), 10 % de disolvente B de partida): TR = 12,6 min, HI: 90 %. hGPR40 EC₅₀ = 1001 nM.

Ejemplo 71

- 20 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-etilfenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl**

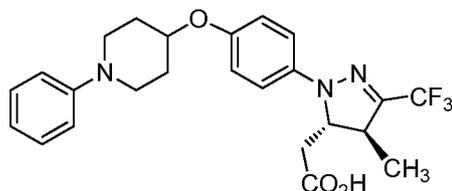


- 25 El ejemplo 71 (sólido de color gris, 29 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 32. El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₃₀F₃N₃O₃ 489,2, encontrado [M+H] 490,0. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,98-7,67 (m, 2H), 7,49 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,18-7,04 (m, 3H), 4,74 (s a, 1H), 4,54-4,42 (m, 2H), 3,80 (s a, 2H), 3,46 (s a, 2H), 3,38-3,28 (m, 2H), 2,86-2,66 (m, 5H), 2,53 (dd, J=16,6, 9,5 Hz, 2), 1,33 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,27 (t, J=7,5 Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal (columna 2), 10 % de disolvente B de partida): TR = 10,1 min, HI: 90 %. hGPR40 EC₅₀ = 1182 nM. hGPR40 IPI EC₅₀ = 224 nM.

30

Ejemplo 72

- 35 **Ácido 2-((4S,5S)-4-metil-1-(4-((1-fenilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl**



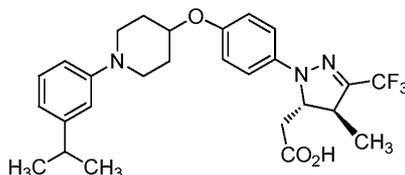
- 40 El ejemplo 72 (espuma ligeramente amarilla, 46 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 58. El análisis CL-EM calculado para C₂₄H₂₆F₃N₃O₃ 461,48, encontrado [M+H] 462,1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,95 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,70-7,46 (m, 3H), 7,22-6,94 (m, 4H), 4,72 (s a, 1H), 4,53-4,39 (m, 1H), 3,78 (s a, 2H), 3,49 (s a, 1H), 3,36 (td, J=5,6, 1,3 Hz, 1H), 2,92-2,69 (m, 3H), 2,53 (dd, J=16,6, 9,5 Hz, 3H), 2,23 s a, 1H), 1,32 (d, J=7,0 Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 6,3 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 1932 nM.

45

Ejemplo 73

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-isopropilfenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl

5

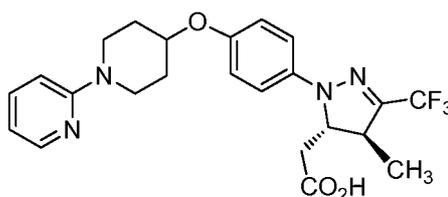


El ejemplo 73 (sólido de color gris, 29 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 32. El análisis CL-EM calculado para $C_{27}H_{32}F_3N_3O_3$ 503,24, encontrado [M+H] 504,1. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 2H), 7,06 (s a, 2H), 4,72 (s a, 1H), 4,53-4,38 (m, 1H), 3,77 (d, $J=3$ Hz, 2H), 3,48 (s a, 2H), 3,36 (td, $J=5,7, 1,4$ Hz, 1H), 3,11-2,96 (m, 1H), 2,76 (dd, $J=16,4, 3,1$ Hz, 2H), 2,52 (dd, $J=16,6, 9,5$ Hz, 2H), 2,33-2,15 (m, 2H), 1,32 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,29 (d, $J=7,0$ Hz, 6H). HPLC Analítica (método ortogonal, 10 % de disolvente B de partida): TR = 9,5 min, HI: 100 %. hGPR40 EC_{50} = 2121 nM.

15 Ejemplo 74

Ácido 2-((4S,5S)-4-metil-1-(4-((1-(piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl

20

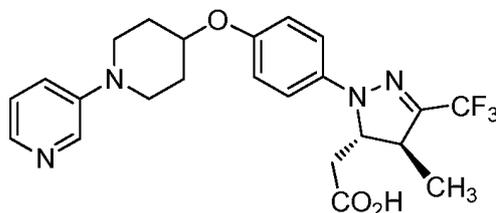


El ejemplo 74 (aceite claro, 2,5 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 58. El análisis CL-EM calculado para $C_{23}H_{25}F_3N_4O_3$ 462,19, encontrado [M+H] 462,9. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8,03-7,88 (m, 1H), 7,20 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,14-7,07 (m, 2H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,90 (t, $J=6,7$ Hz, 1H), 4,64 (tt, $J=6,7, 3,5$ Hz, 1H), 4,51-4,40 (m, 1H), 4,14-3,98 (m, 2H), 3,81 (ddd, $J=13,7, 7,3, 3,8$ Hz, 2H), 3,41-3,29 (m, 2H), 2,76 (dd, $J=16,4, 3,1$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J=16,4, 9,4$ Hz, 1H), 2,22-2,04 (m, 2H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,33 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 4,9 min, HI: 99 %. hGPR40 EC_{50} = 2606 nM.

30 Ejemplo 75

Ácido 2-((4S,5S)-4-metil-1-(4-((1-(piridin-3-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

35



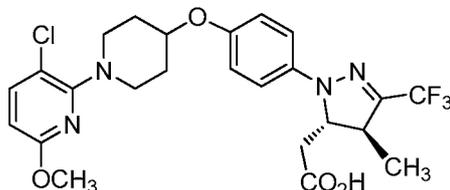
El ejemplo 75 (aceite claro, 2,2 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 58. El análisis CL-EM calculado para $C_{23}H_{25}F_3N_4O_3$ 462,19, encontrado [M+H] 463,1. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 8,21 (d, $J=2,8$ Hz, 1), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,76 (dd, $J=9,0, 5,5$ Hz, 1H), 7,16-7,07 (m, 2H), 7,02-6,94 (m, 2H), 4,65-4,52 (m, 1H), 4,51-4,39 (m, 1H), 3,79-3,66 (m, 2H), 3,49-3,32 (m, 3H), 2,75 (dd, $J=16,4, 3,1$ Hz, 2H), 2,52 (dd, $J=16,4, 9,7$ Hz, 2H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,33 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 5,0 min, HI: 100 %. hGPR40 EC_{50} = 7680 nM.

40

Ejemplo 76

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-cloro-6-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl

5

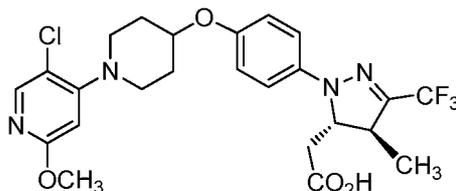


El ejemplo 76 (sólido de color amarillo, 12 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 58. El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{26}ClF_3N_4O_4$ 526,16, encontrado $[M+H]$ 527,0. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,88 (d, $J=8,5$, Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 2H), 7,06-6,99 (m, 2H), 6,94 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,28 (s a, 1H), 4,69 (dt, $J=6,0$, 2,9 Hz, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,76-3,62 (m, 2H), 3,45-3,28 (m, 1H), 2,76 (dd, $J=16,6$, 3,0 Hz, 1H), 2,65-2,47 (m, 3H), 2,36-2,25 (m, 2H), 1,33 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 40 % de disolvente B de partida): TR = 11,8 min, HI: 100 %. hGPR40 EC_{50} = 649 nM.

15 Ejemplo 77

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl

20

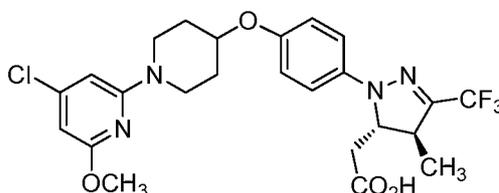


El ejemplo 77 (sólido de color blanco, 4 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 81 (Isómero 2). El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{26}ClF_3N_4O_4$ 526,16, encontrado $[M+H]$ 526,8. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,97 (s, 1H), 7,11 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,04-6,96 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,67-4,58 (m, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,83 (ddd, $J=12,7$, 8,5, 3,6 Hz, 3H), 3,61-3,52 (m, 3H), 3,42-3,32 (m, 2H), 2,76 (dd, $J=16,4$, 3,1 Hz, 1H), 2,52 (dd, $J=16,3$, 9,5 Hz, 1H), 2,26-2,10 (m, 2H), 1,33 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 40 % de disolvente B de partida): TR = 11,3 min, HI: 100 %. hGPR40 EC_{50} = 110 nM. hGPR40 IPI EC_{50} = 20 nM. Tolerancia a la glucosa oral aguda: -38 % a 0,3 mg/kg.

30 Ejemplo 78

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-cloro-6-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl

35

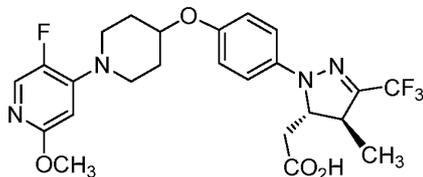


El ejemplo 78 (sólido de color blanco, 1 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 58. El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{26}ClF_3N_4O_4$ 526,16, encontrado $[M+H]$ 526,8. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8,84 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 2H), 4,70 (s a, 1H), 4,46 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,03 (d, $J=11,8$ Hz, 2H), 3,55 (s a, 2H), 3,37 (s a, 2H), 2,76 (dd, $J=16,4$, 3,1 Hz, 2H), 2,62-2,50 (m, 3H), 2,29 (s a, 3H), 1,33 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 40 % de disolvente B de partida): TR = 13,6 min, HI: 98 %. hGPR40 EC_{50} = 1990 nM.

Ejemplo 79

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl

5

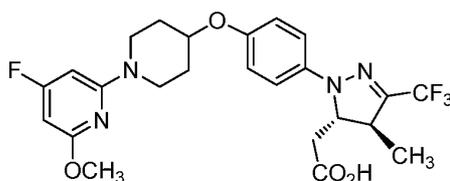


El ejemplo 79 (espuma de color blanco, 5 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 58. El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{26}F_4N_4O_4$ 510,19, encontrado $[M+H]^+$ 511,0. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,83 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J=9,3$ Hz, 2H), 7,03-6,96 (m, 2H), 6,36 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 4,68-4,59 (m, 1H), 4,49-4,42 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,99-3,90 (m, 2H), 3,68 (ddd, $J=13,7, 7,7, 3,5$ Hz, 2H), 3,42-3,32 (m, 1H), 2,76 (dd, $J=16,4, 3,1$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J=16,6, 9,5$ Hz, 1H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,33 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). HPLC (método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 7,6 min, HI: 98 %. hGPR40 EC_{50} = 163 nM. hGPR40 IPI EC_{50} = 94 nM.

10

15 Ejemplo 80

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-fluoro-6-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl



20

El ejemplo 80 (sólido de color blanco, 9 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 58. El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{26}F_4N_4O_4$ 510,19, encontrado $[M+H]^+$ 511,0. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 8,72 (dd, $J=8,4, 2,9$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,17-7,08 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 2H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,59 (d, $J=11,5$ Hz, 2H), 3,37 (ddd, $J=7,0, 4,3, 1,5$ Hz, 2H), 2,76 (dd, $J=16,4, 3,1$ Hz, 1H), 2,63-2,48 (m, 3H), 2,30 (d, $J=13,1$ Hz, 2H), 1,36-1,31 (m, 3H). HPLC (Método ortogonal, 40 % de disolvente B de partida): TR = 12,2 min, HI: 99 %. hGPR40 EC_{50} = 2559 nM.

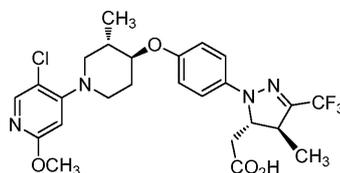
25

Ejemplo 81

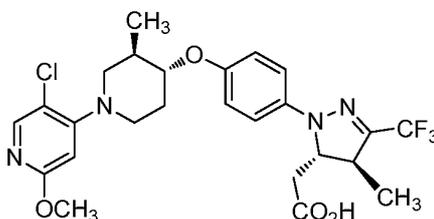
Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

Isómero 1:

35



Isómero 2:



40

81A. 4-Bromo-5-cloropiridin-2-amina. A una solución en agitación de 4-bromopiridin-2-amina (30 g, 173 mmol) en DMF (350 ml) a -20 °C se le añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (24 g, 182 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución fría de NaOH 1M (300 ml) y la mezcla se extrajo con Et₂O (2 x 400 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (3 X 200 ml), salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se recrystalizó a partir de DCM que proporcionó 4-bromo-5-cloropiridin-2-amina en forma de un sólido de color rojo (22 g, 106 mmol, 61 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₅H₄BrClN₂ 205,93, encontrado [M+H] 206,9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,49 (s a, 2H).

81B. 4-Bromo-5-cloro-2-metoxipiridina: A MeOH (390 ml) se le añadió clorotrimetilsilano (49 ml, 386 mmol) a 0 °C, y la solución se calentó a ta y se agitó durante 30 min. A la solución resultante se le añadió 4-bromo-5-cloropiridin-2-amina (20 g, 96 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla de reacción se le añadió nitrito de sodio (2,7 g, 40 mmol) y la solución se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc. El pH de la capa acuosa se ajustó a pH = ~12 por medio de la adición de NaOH 1 N, y la solución se extrajo 3x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron, y el residuo se purificó mediante recrystalización a partir de MeOH y H₂O para dar 4-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina como agujas cristalinas blancas (18 g, 81 mmol, 84 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₆H₅BrClNO 220,92, encontrado [M+H] 223,9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 3,94 (s, 4H).

81C. *rac*-1-Bencil-3-*cis*-metilpiperidin-4-ol: A una solución de 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ona (24,8 g, 122 mmol) en THF (102 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota solución 1 M de I-selectruro (183 ml, 183 mmol) en THF. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h 30 min. A esta solución se le añadieron EtOH (22 ml), agua (55 ml) y NaOH 1 M (55 ml). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se añadió gota a gota H₂O₂ acuoso al 30 % (55 ml). La mezcla de reacción se calentó a ta con agitación durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y el sólido de color blanco insoluble se filtró. El filtrado se lavó con NaHCO₃ saturado, H₂O/salmuera, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar el producto en bruto en forma de un aceite. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio *rac*-(3R,4S)-1-bencil-3-*cis*-metilpiperidin-4-ol en forma de un sólido de color blanco (22,2 g, 88 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,20 (m, 5H), 3,84 (s, 1H), 3,55 s, 2H), 2,60-1,73 (m, 7H), 0,97 (d, 3H).

81D. *rac*-1-Bencil-4-*cis*-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina: A una solución de *rac*-1-bencil-3-*cis*-metilpiperidin-4-ol (21,9 g, 107 mmol) en CH₂Cl₂ (107 ml) y trietilamina (45 ml; 320 mmol) a 0 °C se le añadió trifluorometansulfonato de *tert*-butildimetilsililo (29 ml, 130 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió lentamente a la mezcla de reacción NaHCO₃ acuoso saturado (180 ml). La solución se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio *rac*-1-bencil-4-*cis*-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina en forma de un aceite (32 g, 92 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₁₉H₃₃NOSi 319,56, encontrado [M+H] 320,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33-7,19 (m, 5H), 3,73 (d, J=3,3 Hz, 1H), 3,45 (s a, 2H), 2,44 (s a, 1H), 2,34 (s a, 2H), 2,12 (t, J=9,9 Hz, 1H), 1,84-1,50 (m, 3H), 0,92-0,84 (m, 9H), 0,82 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,00 (s, 6H).

81E. *rac*-*cis*-4-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina: Una mezcla de *rac*-1-bencil-4-*cis*-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina (16 g, 49 mmol) y paladio al 10 % sobre carbono (3,2 g) en MeOH (500 ml) se agitó a ta en una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera, globo) durante 24 h. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró para dar *rac*-4-*cis*-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina en forma de un aceite (11,3 g, 100 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3,80 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,70-2,50 (m, 4H), 1,60-1,50 (m, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,80 (d, 3H), 0,00 (s, 6H).

81F. *rac*-4-*cis*-4-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina: Una mezcla de 4-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina (9,7 g, 44 mmol), *rac*-4-*cis*-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina (10 g, 44 mmol), y K₂CO₃ (12 g, 87 mmol) en DMSO (15 ml) se agitó vigorosamente a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con H₂O, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio *rac*-4-*cis*-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina en forma de un aceite (14,3 g, 77 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₁₈H₃₁ClN₂O₂Si: 370,18, encontrado [M+H] 371,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,83-3,79 (m, 4H), 3,19 (dtd, J=11,7, 3,9, 1,8 Hz, 1H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,78 (t, J=11,0 Hz, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 1H), 0,89-0,82 (m, 12H), 0,00 (s, 6H).

81G. *rac*-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-*cis*-metilpiperidin-4-ol: A una mezcla de *rac*-4-*cis*-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina (10 g, 27 mmol) en THF (27 ml) se le añadió TBAF (81 ml, 81 mmol). La reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. A la mezcla de reacción se le añadió lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ML), y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio *rac*-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-*cis*-metilpiperidin-4-ol en forma de una espuma de color blanco (7 g, 99 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₁₂H₁₇ClN₂O₂ 256,10, encontrado [M+H] 257,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,93 (dd, J=11,5, 10,0 Hz, 1H), 2,08 (qd, J=6,8, 3,1 Hz, 1H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,42 (d, J=3,8 Hz, 1H), 1,06 (d, J=7,0 Hz, 3H).

81H. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-*trans*-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución de 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (1J, 111 mg, 0,35 mmol) y *rac*-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-*cis*-metilpiperidin-4-ol (100 mg, 0,39 mmol) en THF (130 µl) se le añadió trifenilfosfina

(143 mg, 0,55 mmol). El recipiente de reacción se bajó después a un baño de sonicación y se sonicó durante varios minutos (para permitir la mezcla) dando una solución clara y altamente viscosa. Mientras se sonicaba, se añadió gota a gota a la mezcla de reacción diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-dietilo (74 µl, 0,47 mmol), y la mezcla de reacción se sonicó durante 120 min. A la mezcla de reacción se le añadió lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía dio 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-*trans*-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (65 mg, 0,12 mmol, 30 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₃₀ClF₃N₄O₄ 554,19, encontrado [M+H] 555,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,98-6,89 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,41 (d, J=10,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,77-3,71 (m, 4H), 3,54 (dd, J=12,0, 2,4 Hz, 2H), 3,28-3,17 (m, 1H), 2,94-2,64 (m, 3H), 2,43 (dd, J=16,0, 10,2 Hz, 1H), 2,20 (dd, J=8,8, 3,8 Hz, 2H), 1,92-1,77 (m, 1H), 1,36 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,19-1,13 (m, 3H).

Ejemplo 81 (Isómeros 1 y 2): A una solución en agitación de 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (65 mg, 0,12 mmol) en THF (0,53 ml) y agua (53 µl) a ta se le añadió solución de LiOH 1N (350 µl, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de HCl 3N (0,4 ml). La mezcla de reacción se calentó a ta. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en CH₃CN, y se filtró. La purificación mediante HPLC preparativa RP proporcionó una mezcla diastereomérica. Los diastereómeros se separaron mediante SFC preparativa quiral. Las fracciones que contenían producto se evaporaron y el residuo se disolvió en DCM y se trató con HCl 3N (3 ml). La mezcla resultante se concentró para proporcionar el ejemplo 81, isómero 1 e Isómero 2 como estereoisómeros individuales. Ejemplo 81, isómero 1 (espuma de color blanco, 20 mg). El análisis CL-EM calculado para C₂₅H₂₈ClF₃N₄O₄ 540,18, encontrado [M+H] 541,0. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8,02-7,92 (m, 1H), 7,18-7,05 (m, 2H), 7,03-6,92 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,51-4,40 (m, 1H), 4,25 (s a., 1H), 4,16 (td, J=8,5, 4,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,99 (dd, J=13,2, 3,6 Hz, 2H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,16 (dd, J=13,3, 9,5 Hz, 1H), 2,77 (dd, J=16,4, 3,1 Hz, 1H), 2,52 (dd, J=16,4, 9,7 Hz, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,82-1,68 (m, 1H), 1,33 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,13 (d, J=6,8 Hz, 3H). HPLC (Método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 11,9 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 319 nM. Ejemplo 81, isómero 2 (espuma de color blanco, 20 mg). El análisis CL-EM calculado para C₂₅H₂₈ClF₃N₄O₄ 540,18, encontrado [M+H] 541,0. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8,02-7,92 (m, 1H), 7,18-7,05 (m, 2H), 7,03-6,92 (m, 2H), 6,50 (s a., 1H), 6,48 (s, 1H), 4,51-4,40 (m, 1H), 4,16 (td, J=8,5, 4,0 Hz, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,99 (dd, J=13,2, 3,6 Hz, 2H), 3,43-3,32 (m, 2H), 3,16 (dd, J=13,3, 9,5 Hz, 1H), 2,77 (dd, J=16,4, 3,1 Hz, 1H), 2,52 (dd, J=16,4, 9,7 Hz, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,82-1,68 (m, 1H), 1,33 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,13 (d, J=6,8 Hz, 3H). HPLC (método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 11,9 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 71 nM.

81I. (3R,4S)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol: Isómeros de *rac*-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-*cis*-metilpiperidin-4-ol (81G, 9,6 g, 37,5 mmol) se separaron por SFC preparativa quiral para proporcionar (3R,4S)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol (espuma de color blanco, 4 g, 15,6 mmol) como un enantiómero individual. El análisis CL-EM calculado para C₁₂H₁₇ClN₂O₂ 256,10, encontrado [M+H] 257,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,93 (dd, J=11,5, 10,0 Hz, 1H), 2,08 (qd, J=6,8, 3,1 Hz, 1H), 2,02-1,87 (m, 2H), 1,42 (d, J=3,8 Hz, 1H), 1,06 (d, J=7,0 Hz, 3H).

81J. 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato: A una solución de 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (1J, 4,6 g, 15 mmol) y (3R,4S)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol (3,4 g, 13 mmol) en tolueno (166 ml) se le añadió tributilfosfina (5,5 ml, 21 mmol). Mientras se agitaba, se añadió en porciones a la mezcla de reacción (E)-diazen-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (5,4 g, 21 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 120 min. La mezcla se enfrió a ta y se añadieron 150 ml de hexanos a la mezcla y se formó un precipitado blanco. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (4,7 g, 8,5 mmol, 64 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₃₀ClF₃N₄O₄ 554,19, encontrado [M+H] 555,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,00 (s, 1H), 7,15-7,04 (m, 2H), 7,01-6,89 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,49-4,36 (m, 1H), 3,91 (s, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,62-3,49 (m, 2H), 3,28-3,15 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,82 (dd, J=16,2, 3,2 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=12,3, 9,0 Hz, 1H), 2,43 (dd, J=16,1, 10,3 Hz, 1H), 2,26-2,12 (m, 2H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,36 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,16 (d, J=6,6 Hz, 3H).

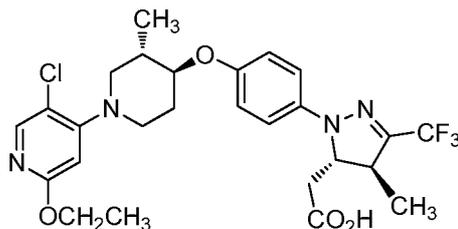
Ejemplo 81, Isómero 2 (forma neutra): A una solución en agitación de 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (5,5 g, 9,9 mmol) en THF (90 ml) y agua (9 ml) a ta se le añadió solución de LiOH 2N (12 ml, 24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, y se añadió HCl 1 N (25 ml, 25 mmol) a 0 °C hasta pH = 4-5. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo 3x con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄; la solución se filtró y se concentró. El residuo se recrystalizó a partir de isopropanol para dar ejemplo 81, isómero 2 (forma neutra) en forma de un sólido de color blanco (4,3 g, 7,7 mmol, 78 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₂₅H₂₈ClF₃N₄O₄ 540,18, encontrado [M+H] 541,0. RMN ¹H (500 DMSO-*d*₆) δ ppm 12,52 (s a., 1H), 8,01 (s, 1H), 7,05

(d, $J=9,1$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,49-4,33 (m, 1H), 4,02 (td, $J=8,8, 4,1$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,56-3,39 (m, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,72-2,66 (m, 1H), 2,64 (dd, $J=16,1, 2,9$ Hz, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H), 2,22-2,05 (m, 1H), 2,01-1,86 (m, 1H), 1,68-1,50 (m, 1H), 1,25 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC (Método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 11,9 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 71 nM.

5 hGPR40 IPI EC₅₀ = 9 nM. Tolerancia a la glucosa oral aguda: -54 % a 0,3 mg/kg.

Ejemplo 82

10 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((3S,4S)-1-(5-cloro-2-etoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl**



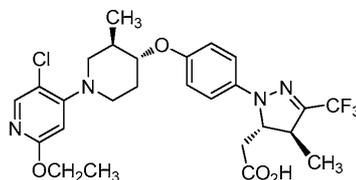
15 El ejemplo 82 (espuma de color blanco, 15 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 81. El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₃₀ClF₃N₄O₄ 554,19, encontrado [M+H] 555,0. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,09 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,30 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,00 (td, $J=9,0, 4,1$ Hz, 1H), 3,61-3,49 (m, 2H), 3,41-3,31 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,79-2,63 (m, 2H), 2,51 (dd, $J=16,6, 9,5$ Hz, 1H), 2,19-1,93 (m, 2H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,37-1,31 (m, 6H), 1,12 (dd, $J=6,5, 4,0$ Hz, 3H), HPLC (Método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 13,5 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 760 nM.

20

Ejemplo 83

25 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-etoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl**

25

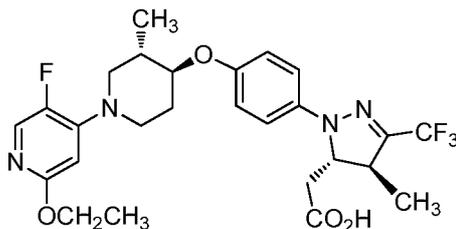


30 El ejemplo 83 (espuma de color blanco, 15 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 81. El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₃₀ClF₃N₄O₄ 554,19, encontrado [M+H] 555,0. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,30 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,01 (td, $J=8,9, 4,3$ Hz, 1H), 3,61-3,49 (m, 2H), 3,40-3,31 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,51 (dd, $J=16,6, 9,5$ Hz, 1H), 2,19-1,93 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,37-1,30 (m, 6H), 1,12 (dd, $J=6,3, 3,5$ Hz, 3H). HPLC (Método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 13,5 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 224 nM.

Ejemplo 84

35 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((3S,4S)-1-(2-etoxi-5-fluoropiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl**

35



40

El ejemplo 84 (espuma de color blanco, 20 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 81. El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₃₀F₄N₄O₄ 538,22, encontrado [M+H] 539,2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,85-7,69 (m, 1H), 7,17-7,04 (m, 2H), 7,02-6,89 (m, 2H), 6,29-6,12 (m, 1H), 4,44 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,26 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,00

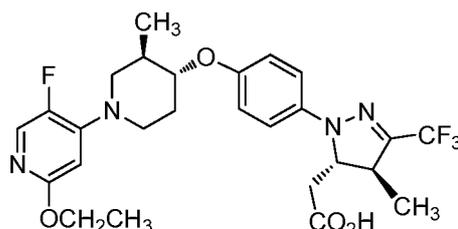
(td, $J=9,0, 3,9$ Hz, 1H), 3,71-3,58 (m, 2H), 3,34 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 3,07-2,93 (m, 2H), 2,86-2,65 (m, 2H), 2,46 (dd, $J=16,2, 9,7$ Hz, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 2,02 (dt, $J=4,8, 2,5$ Hz, 1H), 1,73-1,58 (m, 1H), 1,38-1,29 (m, 6H), 1,09 (d, $J=6,5$ Hz, 3H). HPLC (Método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 7,5 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 2575 nM.

5

Ejemplo 85

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(2-etoxi-5-fluoropiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl

10



El ejemplo 85 (espuma de color blanco, 20 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 81. El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₃₀F₄N₄O₄ 538,22, encontrado [M+H] 539,2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,85-7,69 (m, 1H), 7,17-7,04 (m, 2H), 7,02-6,89 (m, 2H), 6,29-6,12 (m, 1H), 4,44 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,26 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 4,00 (td, $J=9,0, 3,9$ Hz, 1H), 3,71-3,58 (m, 2H), 3,34 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 3,07-2,93 (m, 2H), 2,86-2,65 (m, 2H), 2,46 (dd, $J=16,2, 9,7$ Hz, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 2,02 (dt, $J=4,8, 2,5$ Hz, 1H), 1,73-1,58 (m, 1H), 1,38-1,29 (m, 6H), 1,09 (d, $J=6,5$ Hz, 3H). HPLC (Método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 7,6 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 277 nM.

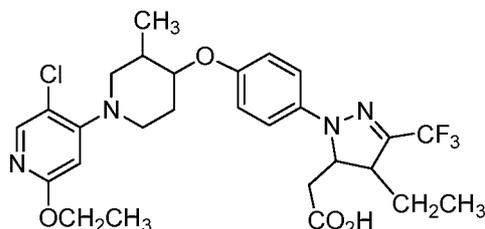
15

20

Ejemplo 86

Ácido 2-(1-(4-(((5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-etil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético (Isómeros 1, 2 y 3)

25



86A. A una suspensión en agitación de 2,2,2-trifluoro-N'-(4-metoxifenil)acetohidrazida: A una suspensión en agitación de (4-metoxifenil)hidracina (6 g, 43,4 mmol) en THF (150 ml) a 0 °C se le añadió TFAA (6,0 ml, 43,4 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La CLEM mostró la conclusión de la reacción. La mezcla se concentró después y se purificó por cromatografía para proporcionar 2,2,2-trifluoro-N'-(4-metoxifenil)acetohidrazida (9 g, 38,4 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rojo. El análisis CL-EM calculado para C₉H₉F₃N₂O₂ 234,06, encontrado [M+H] 235,0.

30

86B. Cloruro de (Z)-2,2,2-trifluoro-N'-(4-metoxifenil)acetohidrazonoilo: A una solución en agitación de 2,2,2-trifluoro-N'-(4-metoxifenil)acetohidrazida (5 g, 21,4 mmol) en EtOAc (100 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de bencensulfonilo (3,4 ml, 25,6 mmol) seguido de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (5,6 ml, 32,0 mmol). La mezcla resultante se calentó después a ta y se agitó a ta durante 12 h. La CLEM mostró la conclusión de la reacción. Después, se añadió lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo después con EtOAc (2x50 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía dio cloruro de (Z)-2,2,2-trifluoro-N'-(4-metoxifenil)acetohidrazonoilo (3 g, 11,9 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un aceite rojo. El análisis CL-EM calculado para C₉H₈ClF₃N₂O 252,03, encontrado [M+H] 251,0.

35

40

86C. 4-Etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo: A una mezcla de cloruro de (Z)-2,2,2-trifluoro-N'-(4-metoxifenil)acetohidrazonoilo (3,4 g, 13,46 mmol) y pent-2-enoato de (E)-metilo (1,5 g, 13,5 mmol) en 1,4-dioxano (27 ml) se le añadió carbonato de plata (3,7 g, 13,5 mmol). La mezcla se purgó con Ar tres veces. Después, la mezcla se calentó a 65 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con DCM. Los filtrados combinados fueron concentrados. La purificación por cromatografía dio 4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (2,1 g, 6,4 mmol, 47 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. El análisis CL-EM calculado para C₁₅H₁₇F₃N₂O₃ 330,12, encontrado [M+H] 331,1.

45

50

86D. 4-Etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metanol: 4-Etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo disuelto (2,3 g, 6,96 mmol) en EtOH (23,2 ml) y THF (11,61 ml) se le añadió NaBH₄ (0,53 g, 13,93 mmol) lentamente en la solución a 23 °C. Después de 1 hora, se añadió lentamente a la mezcla de reacción KHSO₄ al 10 % (10 ml). La mezcla se extrajo después con EtOAc (2x30 ml), y los extractos orgánicos combinado se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice dio 4-etil-4-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metanol (1,8 g, 5,95 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un aceite. El análisis CL-EM calculado para C₁₄H₁₇F₃N₂O₂ 302,12, encontrado [M+H] 303,0.

86E. Metansulfonato de 4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metilo: A una solución de 4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metanol (2,2 g, 7,28 mmol) en diclorometano (14,5 ml) se le añadió trietilamina (5,0 ml, 36,4 mmol) y cloruro de metansulfonilo (1,7 ml, 21,8 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La TLC (1:2, EtOAc:hexanos) mostró que el material de partida se había consumido completamente. Después se añadió lentamente a la mezcla de reacción NaHCO₃ saturado (200 ml). La mezcla se extrajo después con EtOAc (2x200 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio metansulfonato de (4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metilo (2,4 g, 6,31 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. El análisis CL-EM calculado para C₁₅H₁₉F₃N₂O₄S 380,10, encontrado [M+H] 381,0.

86F. 2-(4-Etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo: Una solución de metansulfonato de 4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metilo (1,24 g, 3,26 mmol) en DMSO (6,5 ml) se trató con cianopotasio (0,32 g, 4,89 mmol) y se agitó a 40 °C en Ar. La reacción se monitoreó por LC/EM. Después de 16 h, la CLEM mostró conclusión. Después de enfriar a ta, se diluyó con NaHCO₃ (~200 ml) y EtOAc (200 ml). Después de la separación de las capas, la capa acuosa se extrajo después con EtOAc (3x200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x), salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 2-(4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo en forma de un aceite. El análisis CL-EM calculado para C₁₅H₁₆F₃N₃O 311,13, encontrado [M+H] 312,0.

86G. 2-(4-Etil-1-(4-hidroxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo: A una solución en agitación de 2-(4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo (900 mg, 2,89 mmol) en DCM (14 ml) a -78 °C se le añadió tribromoborano (547 µl, 5,78 mmol). Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min y después se dejó calentar a 0 °C durante un periodo de 2 h. La CLEM no mostró material de partida. La mezcla de reacción se inactivó a 0 °C con MeOH seco (10 ml) y después se dejó calentar a ta. La mezcla se evaporó y el residuo se repartió entre HCl 0,1M (20 ml) y CH₂Cl₂ (40 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x20 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 2-(4-etil-1-(4-hidroxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo (600 mg, 2,02 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. El análisis CL-EM calculado para C₁₄H₁₄F₃N₃O₂ 297,11, encontrado [M+H] 298,0.

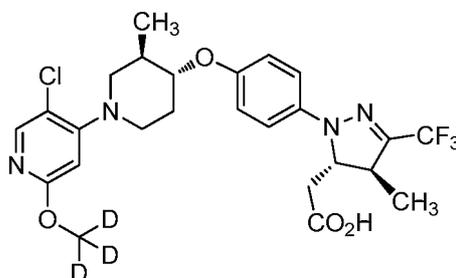
86H. 2-(1-(4-((-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-etil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo: A una solución de 2-(4-etil-1-(4-hidroxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo (174 mg, 0,58 mmol) y (3R,4S)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol (150 mg, 0,58 mmol) en THF (195 µl) se le añadió trifenilfosfina (215 mg, 0,82 mmol). El recipiente de reacción se bajó después a un baño de sonicación y se sonicó durante varios minutos (para permitir la mezcla) dando una solución clara y altamente viscosa. Mientras se sonicaba, diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-di-*tert*-butilo (161 mg, 0,70 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se sonicó durante 120 min. La CLEM mostró la masa deseada del producto. Después se añadió lentamente a la mezcla de reacción NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo después con EtOAc (2x10 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía dio 2-((4S,5S)-1-(4-((-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-etil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo (80 mg, 0,15 mmol, 26 % de rendimiento) en forma de un aceite. El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₂₉ClF₃N₅O₂ 535,20, encontrado [M+H] 536,0.

Ejemplo 86 (Isómeros 1, 2 y 3): A una solución de HCl 3,6 M en MeOH/MeOAc (326 µl, 1,174 mmol) se le añadió a 2-(1-(4-((-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-etil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo (37 mg, 0,069 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetónitrilo y se evaporó para retirar metanol y acetónitrilo. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 100 ml), agua y salmuera. La capa orgánica se secó después (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF (124 µl) y agua (13 µl) a ta se añadió LiOH 2M (345 µl, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y la CLEM no mostró material de partida. Después, se añadió a 0 °C HCl 3 N (0,4 ml) y se calentó a ta. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en CH₃CN, se filtró. La purificación mediante RP-Prep HPLC proporcionó una mezcla diastereomérica. Los diastereómeros se separaron por SFC preparativa quiral para proporcionar ejemplo 86, Isómeros 1, 2 y 3 como estereoisómeros individuales, preparados siguiendo el procedimiento para el ejemplo 81. Ejemplo 86, Isómero 1 (sólido de color blanquecino, 5 mg): El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₃₀ClF₃N₄O₄ 554,19, encontrado [M+H] 555,1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8,00 (s, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,60 (d, J=9,3 Hz, 1H), 4,01 (td,

$J=8,9$, 4,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,59-3,50 (m, 2H), 3,31 (dd, $J=3,5$, 2,3 Hz, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,96-2,66 (m, 2H), 2,52 (dd, $J=16,2$, 9,4 Hz, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,79-1,58 (m, 4H), 1,12 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,95 (t, $J=7,5$ Hz, 3H). HPLC (método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 12,5 min, HI: 98 %. hGPR40 EC_{50} = 73 nM, ejemplo 86, Isómero 2 (sólido de color blanquecino, 5 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{36}H_{30}ClF_3N_4O_4$ 554,19, encontrado [M+H] 551,1. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,89 (s, 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,91-6,83 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,49 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 3,89 (td, $J=8,9$, 4,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,51-3,39 (m, 2H), 3,20 (dd, $J=3,7$, 2,1 Hz, 1H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,64-2,54 (m, 2H), 2,41 (dd, $J=16,3$, 9,5 Hz, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,96 (dd, $J=12,4$, 5,8 Hz, 1H), 1,71-1,48 (m, 3H), 1,01 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 0,87-0,80 (m, 3H). HPLC (método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 12,5 min, HI: 96 %. hGPR40 EC_{50} = 599 nM. Ejemplo 86, Isómero 3 (sólido de color blanquecino, 5 mg): El análisis CL-EM calculado para $C_{26}H_{30}ClF_3N_4O_4$ 554,19, encontrado [M+H] 555,1. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8,00 (s, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 7,01-6,92 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,60 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 4,01 (td, $J=8,8$, 4,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,31 (dd, $J=3,5$, 2,0 Hz, 1H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,52 (dd, $J=16,3$, 9,3 Hz, 1H), 2,25-2,17 (m, 1H), 2,07 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 1,81-1,59 (m, 3H), 1,12 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 0,95 (t, $J=7,5$ Hz, 3H). HPLC (Método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 12,5 min, HI: 95 %. hGPR40 EC_{50} = 1932 nM.

Ejemplo 87

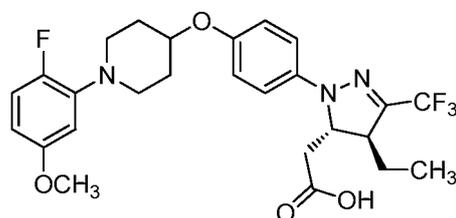
20 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2- d_3 -metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl**



25 El ejemplo 87 (espuma de color blanco, 60 mg) se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo 81. El análisis CL-EM calculado para $C_{25}H_{25}D_3ClF_3N_4O_4$ 543,19, encontrado [M+H] 544,2. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,11 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,54-4,41 (m, 1H), 4,16 (td, $J=8,4$, 4,0 Hz, 1H), 3,98 (dd, $J=12,7$, 3,6 Hz, 2H), 3,43-3,34 (m, 2H), 3,16 (dd, $J=13,2$, 9,7 Hz, 2H), 2,76 (dd, $J=16,3$, 3,0 Hz, 1H), 2,53 (dd, $J=16,3$, 9,5 Hz, 1H), 2,33-2,20 (m, 1H), 2,12 (s a, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,33 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,13 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). HPLC (Método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 11,6 min, HI: 100 %. hGPR40 EC_{50} = 74 nM. hGPR40 IPI EC_{50} = 6 nM.

Ejemplo 88

35 **Ácido 2-((4S,5S)- y (4R,5R)-4-etil-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético (Isómeros 1 y 2)**



40 88A. 2,2,2-Trifluoro- N' -(4-metoxifenil)acetohidrazida: A una suspensión de (4-metoxifenil)hidrazona (6,0 g, 42,1 mmol) en THF (150 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (6,44 ml, 46,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2,5 h y después se añadió gota a gota una cantidad adicional de anhídrido trifluoroacético (2,38 ml, 16,9 mmol). Después de agitar durante 5 min más a 0 °C, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado (6,48 g, 65,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino: CL-EM [M+Na] 257.

45 88B. Cloruro de 2,2,2-trifluoro- N' -(4-metoxifenil)acetohidrazonoilo: A una solución en agitación de 2,2,2-trifluoro- N' -(4-metoxifenil)acetohidrazida (6,48 g, 22,14 mmol) en EtOAc (120 ml) se le añadió cloruro de bencensulfonilo (3,44 ml, 26,6 mmol) a ta. La solución se enfrió a 0 °C, y a la solución se le añadió gota a gota N,N -diisopropiletilamina (5,80 ml, 33,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min, y después se calentó a ta. Después de agitar a ta durante la noche, la mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$

saturado y agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % de EtOAc) para proporcionar el producto deseado (4,22 g, 75 % de rendimiento) como un líquido de color rojizo: CL-EM [M+H] 253, 255.

88C. 4-Etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de (4*S*,5*R*)- y (4*R*,5*S*)-metilo: Una mezcla agitada de cloruro de 2,2,2-trifluoro-*N*'-(4-metoxifenil)acetohidrazonoilo (1,20 g, 4,51 mmol), pent-2-enoato de (*E*)-metilo (1,593 g, 13,54 mmol) y carbonato de plata (2,489 g, 9,03 mmol) en dioxano (20 ml) se sonicó al vacío y se volvió a llenar con argón tres veces. La mezcla se calentó a 65 °C y se agitó a esta temperatura durante la noche. Después, la mezcla se filtró y la torta del filtro se enjuagó con CH_2Cl_2 . Los filtrados combinados se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado (910 mg, 61,1 % de rendimiento) en forma de un aceite de color rojizo: CL-EM [M+H] 331.

88D. ((4*S*,5*R*) y (4*R*,5*S*)-4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metanol: A una solución de 4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de (4*S*,5*R*) y (4*R*,5*S*)-metilo (910 mg, 2,76 mmol) en THF (5,0 ml) y EtOH (10 ml) se le añadió borohidruro de sodio (208 mg, 5,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche y después se inactivó con HCl 1M. La mezcla acuosa se agitó a ta durante 2,5 días. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado (705 mg, 85 % de rendimiento) en forma de un aceite de color rojizo: CL-EM [M+H] 303.

88E. Metansulfonato de ((4*S*,5*R*)- y (4*R*,5*S*)-4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metilo: A una solución en agitación de ((4*S*,5*R*)- y (4*R*,5*S*)-4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metanol (705 mg, 2,146 mmol) en CH_2Cl_2 (10,0 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de metansulfonilo (0,251 ml, 3,22 mmol) y después trietilamina (0,748 ml, 5,36 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche mientras se dejaba que la temperatura alcanzara ta. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 saturado y agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró, y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado (678 mg, 83 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillento: CL-EM [M+H] 381.

88F. 2-((4*S*,5*S*) y (4*R*,5*R*)-4-Etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo: A una solución en agitación de ((4*S*,5*R*)- y metansulfonato de (4*R*,5*S*)-4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metilo (678 mg, 1,782 mmol) se le añadió cianuro de potasio (239 mg, 3,56 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 19 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionó el producto deseado (512 mg, 91 % de rendimiento) en forma de un aceite tipo anaranjado: CL-EM [M+H] 312.

88G. 2-((4*S*,5*S*)- y (4*R*,4*S*)-4-etil-1-(4-hidroxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo: A una solución en agitación de 2-((4*S*,5*S*) y (4*R*,5*R*)-4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo (512 mg, 1,628 mmol) en CH_2Cl_2 (4,0 ml) a -78 °C en argón se le añadió tribromuro de boro (0,308 ml, 3,26 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 10 min, después se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 1 h. En este momento, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH (20 ml), se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado (427 mg, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento: CL-EM [M+H] 298.

88H. 4-Metilbencensulfonato de 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ilo: A una solución en agitación de 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ol (1,25 g, 5,55 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) a ta se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (1,270 g, 6,66 mmol) seguido de piridina (2,244 ml, 27,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche y después se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró, y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado (1,38 g, 65,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: CL-EM [M+H] 380.

88I. 2-((4*S*,5*S*)- y (4*R*, 5*R*)-4-etil-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo: A una mezcla agitada de 4-metilbencensulfonato de 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ilo (390 mg, 1,0 mmol) y 2-((4*S*,5*S*)- y (4*R*,5*R*)-4-etil-1-(4-hidroxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo (430 mg, 1,4 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de cesio (1,0 g, 3,1 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante la noche. Después, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó (Na_2SO_4) y se concentró, y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado (206 mg, 36,5 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillento: CL-EM [M+H] 505.

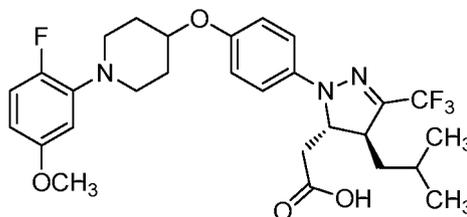
88J. 2-((4*S*,5*S*)- y (4*R*,5*R*)-4-Etil-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: 2-((4*S*,5*S*)- y (4*R*,5*R*)-4-etil-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo se disolvió en solución de HCl/MeOH, MeOAc ~3M [6,85 ml, preparada por la adición de AcCl (1,45 ml) a MeOH (5,4 ml) a 0 °C y después agitando a ta durante 30 min]. La solución resultante se dejó reposar a ta durante 3,5 días y después se evaporó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionó el producto deseado (102 mg, 46,5 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CL-EM [M+H] 538.

Ejemplo 88 (Isómeros 1 y 2): A una solución de 2-((4*S*,5*S*)- y (4*R*,5*R*)-4-etil-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (102 mg, 0,190 mmol) en THF (3,0 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio (9,1 mg, 0,38 mmol) en agua (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a ta

durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y el pH de la mezcla acuosa se ajustó a 1 mediante la adición gota a gota de HCl 1M diluido. La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y el extracto orgánico se secó sobre (Na₂SO₄) y se concentró para dar el producto racémico en forma de un aceite espeso. Los enantiómeros se separaron por SFC preparativa quiral para proporcionar: ejemplo 88, Isómero 1 (sólido de color blanco, 42 mg, 41 % de rendimiento): CL-EM [M+H] 524. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,96 (m, 1H, superpuesto), 6,92 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,70-6,35 (m, 2H), 4,53 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,83 (dd, J=16,0, 3,0 Hz, 1H), 2,46 (dd, J=16,1, 10,3 Hz, 1H), 2,24-1,88 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,37 (t, J=7,0 Hz, 3H). HPLC Analítico (método Zorbax, 50 % de disolvente B de partida): TR = 7,45 min, HI: 96 %. hGPR40 EC₅₀ = 78 nM. hGPR40 IPI EC₅₀ = 18 nM. Ejemplo 88, Isómero 2 (sólido de color blanco, 44 mg, 44 % de rendimiento): CL-EM [M+H] 524. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,05 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,96 (m, 1H, superpuesto), 6,92 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,70-6,35 (m, 2H), 4,53 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 4,53 (d, J=10,0 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 3,00 (m, 2H) 2,83 (dd, J=16,0, 3,0 Hz, 1H), 2,46 (dd, J=16,1, 10,3 Hz, 1H), 2,24-1,88 (m, 4H), 1,75 (m, 1H), 1,65 (m, 1H) 1,37 (t, J=7,0 Hz, 3H). HPLC Analítica (método ortogonal, 0 % de disolvente B de partida): TR = 7,45 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 7454 nM.

Ejemplo 89

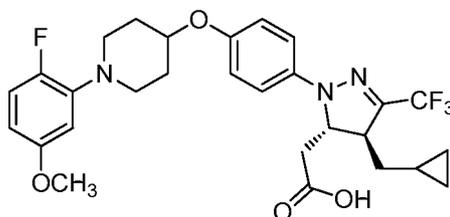
Ácido 2-((4S,5S)- y (4R,5R)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-isobutil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético (Isómeros 1 y 2)



Ejemplo 89, Isómero 1 (sólido de color blanco, 1 mg) e isómero 2 (sólido de color blanco, 16 mg) se prepararon de 5-metilhex-2-enoato de (*E*)-metilo siguiendo el procedimiento para el ejemplo 88. Ejemplo 89, Isómero 1: CL-EM [M+H] 552. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,93 (m, 3H), 6,53 (dd, J= 7,2, 3,1 Hz, 1H), 6,41 (dt, J=8,8, 3,1 Hz, 1H), 4,52 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,95 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,40 (m, 1H) 0,94 (t, J=6,4 Hz, 3H), 0,92 (t, J=6,2 Hz, 3H). HPLC Analítico (método Zorbax, 50 % de disolvente B de partida): TR = 8,18 min, H: 96 %. hGPR40 EC₅₀ = 7962 nM. Ejemplo 89, Isómero 2: CL-EM [M+H] 552. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,93 (m, 3H), 6,53 (dd, J=7,2, 3,1 Hz, 1H) 6,41 (dt, J=8,8, 3,1 Hz, 1H), 4,52 (d, J=8,7 Hz, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,32 (m, 2H); 3,20 (m, 1H), 2,95 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,40 (m, 1H) 0,94 (t, J=6,4 Hz, 3H), 0,92 (t, J=6,2 Hz, 3H). HPLC Analítica (método Zorbax, 50 % de disolvente B de partida): TR = 8,17 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 390 nM.

Ejemplo 90

Ácido 2-((4S,5S)- y (4R,5R)-4-(ciclopropilmetil)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético (Isómeros 1 y 2)

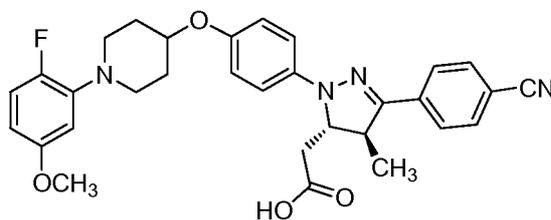


90A. 4-ciclopropilbut-2-enoato de (*E*)-bencilo: A una solución en agitación de hidruro de sodio (0,7 g, 18 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C en argón, se le añadió lentamente una solución de 2-(dimetoxifosforil)acetato de bencilo (3,8 g, 14 mmol) en THF (5,0 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min hasta que se volvió una solución clara y después, se añadió gota a gota una solución de 2-ciclopropilacetaldehído (1,0 g, 12 mmol) en THF (5,0 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOC. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) y se concentró, y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado (1,3 g, 44 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CL-EM [M+Na] 239.

El ejemplo 90, Isómero 1 (sólido de color blanco, 39 mg) e isómero 2 (sólido de color blanco, 45 mg) se prepararon a partir de 4-ciclopropilbut-2-enoato de (*E*)-bencilo siguiendo el procedimiento para el ejemplo 88. Ejemplo 90, Isómero 1: CL-EM [M+H] 550. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 6,92 (m, 3H), 6,54 (dd, *J*=7,2, 3,0 Hz, 1H), 6,41 (dt, *J*=8,7, 3,0 Hz, 1H), 4,77 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,82 (dd, *J*=16,0, 2,5 Hz, 1H), 2,46 (dd, *J*=16,0, 10,3 Hz, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,48 (m, 1H) 0,76 (m, 1H), 0,52 (m, 1H), 0,44 (m, 1H), 0,19-0,08 (m, 2H). HPLC Analítico (método Zorbax, 50 % de disolvente B de partida): TR = 7,89 min, HI: 98 %, hGPR40 EC₅₀ = 1626 nM. Ejemplo 90, Isómero 2: CL-EM [M+H] 550. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 6,9 (m, 3H), 6,54 (dd, *J*=7,2, 3,0 Hz, 1H), 6,41 (dt, *J*=8,7, 3,0 Hz, 1H), 4,77 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,82 (dd, *J*=16,0, 2,5 Hz, 1H), 2,46 (dd, *J*=16,0, 10,3 Hz, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 0,76 (m, 1H), 0,52 (m, 1H), 0,44 (m, 1H), 0,19-0,08 (m, 2H). HPLC Analítico (método Zorbax, 50 % de disolvente B de partida): TR = 7,87 min, HI: 97-5, hGPR40 EC₅₀ = 156 nM.

Ejemplo 91

Ácido 2-((4*S*,5*S*)-3-(4-cianofenil)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acético, TFA



91A. 4-((2-(4-Metoxifenil)hidrazono)metil)benzonitrilo: A una solución de clorhidrato de 4-metoxifenihidrazina (626 mg, 3,51 mmol) y 4-cianobenzaldehído (421 mg, 3,21 mmol) en DMF (3,5 ml) se le añadió trietilamina (1,0 ml, 7,14 mmol). La mezcla se agitó a ta en Ar durante 47 h, se añadió agua (6,8 ml) y se continuó agitando durante 1 h. El sólido que resultó se filtró, se enjuagó con agua (6 ml) y se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml). La solución de CH₂Cl₂ se secó (Na₂SO₄, durante la noche) y se concentró para proporcionar el producto deseado (857 mg, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido de color parduzco: CL-EM [M+H] 252.

91B. Bromuro de 4-ciano-*N*'-(4-metoxifenil)benzohidrazonoilo: *N*-bromosuccinimida (612 mg, 3,41 mmol) se le añadió a una solución en agitación de 4-((2-(4-metoxifenil)hidrazono)metil)benzonitrilo (855 mg, 3,10 mmol) en THF (5,1 ml) a 0 °C en Ar. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2,5 h y después se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionó el producto deseado (650 mg, 56,6 % de rendimiento) en forma de un sólido parduzco: CL-EM [M+H] 330, 332.

91C. 4-((4*S*,5*R*)-1-(4-Metoxifenil)-4-metil-5-((*S*)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-carbonil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)benzonitrilo y 4-((4*R*,5*S*)-1-(4-metoxifenil)-4-metil-5-((*S*)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-carbonil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)benzonitrilo: Un matraz que contenía una solución de bromuro de 4-ciano-*N*'-(4-metoxifenil)benzohidrazonoilo (416 mg, 1,121 mmol) y (*S,E*)-3-(but-2-enoil)-4-feniloxazolidin-2-ona (300 mg, 1,271 mmol) en dioxano (16 ml) se evacuó y se volvió a llenar con Ar. Se añadió a la solución carbonato de plata (877 mg, 3,15 mmol) y la suspensión resultante se agitó y se calentó a 50 °C. Después de agitar a esta temperatura durante 14,5 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró a través de celite. La torta del filtro se enjuagó con EtOAc (120 ml) y el filtrado y enjuague combinados fueron concentrados. El material en bruto se sometió a cromatografía para proporcionar 4-((4*S*,5*R*)-1-(4-metoxifenil)-4-metil-5-((*S*)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-carbonil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)benzonitrilo (152 mg, 28 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: CL-EM [M+H] 481. La elución adicional de la columna de sílice dio una mezcla de los diastereómeros (270 mg, 50 % de rendimiento) seguido de 4-((4*R*,5*S*)-1-(4-metoxifenil)-4-metil-5-((*S*)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-carbonil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)benzonitrilo (18 mg, 3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: CL-EM [M+H] 481.

91D. 4-((4*S*,5*R*)-5-(Hidroximetil)-1-(4-metoxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)benzonitrilo: A una solución de 4-((4*S*,5*R*)-1-(4-metoxifenil)-4-metil-5-((*S*)-2-oxo-4-feniloxazolidin-3-carbonil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)benzonitrilo (171 mg, 0,356 mmol) en THF (6,0 ml) a ta se le añadió una solución de borohidruro de sodio (83 mg, 2,172 mmol) en agua (1,2 ml). Después de agitar a ta durante 4,4 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con KHSO₄ al 10 % (10 ml). La mezcla acuosa resultante se dejó calentar a ta y se agitó durante 2 h. El disolvente orgánico se evaporó principalmente bajo presión reducida y la mezcla acuosa restante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La cromatografía del material en bruto proporcionó el producto deseado (138 mg, 99 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo: CL-EM [M+H] 322.

91E. Metansulfonato de ((4*S*,5*R*)-3-(4-cianofenil)-1-(4-metoxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)metilo: A una solución de 4-((4*S*,5*R*)-5-(hidroximetil)-1-(4-metoxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)benzonitrilo (138 mg, 0,35 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,030 ml, 0,386 mmol) en CH₂Cl₂ (3,1 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (0,078 ml, 0,557 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C y durante 3,2 h mientras se calentaba a ta.

Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x30 ml) y NaCl saturado (20 ml). La solución de EtOAc se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El secado al vacío dio el producto deseado (154 mg, 91 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo: CL-EM [M+H] 400.

91F. 4-((4S,5S)-5-(Cianometil)-1-(4-metoxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzotriazol-2-il)metilo: A una solución de metansulfonato de ((4S,5R)-3-(4-cianofenil)-1-(4-metoxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metilo (154 mg, 0,320 mmol) en DMSO (1,4 ml) se le añadió cianuro de potasio (25 mg, 0,372 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó a esta temperatura durante 12 h, la mezcla se enfrió a ta, se diluyó con 4/1 de EtOAc/Hex (60 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x30 ml), agua (2 x 30 ml) y NaCl saturado (30 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el producto deseado (94 mg, 87 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo: CL-EM [M+H] 331.

91G. 4-((4S,5S)-5-(Cianometil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzotriazol-2-il)metilo: A una solución de 4-((4S,5S)-5-(cianometil)-1-(4-metoxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzotriazol-2-il)metilo (93 mg, 0,28 mmol) en CH₂Cl₂ (0,8 ml) a 0 °C se le añadió complejo de trifluoruro de boro-sulfuro de metilo (0,18 ml, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min y después a ta durante 2,7 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y la reacción se inactivó con MeOH (6,0 ml) seguido de AcCl (0,2 ml). La mezcla se dejó calentar a ta, se agitó durante 1,5 h y se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 5 % (2x25 ml) y NaCl saturado (20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionó el producto deseado (87 mg, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo: CLEM [M+H] 317.

91H. Metansulfonato de 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ilo: A una solución de 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ol (146 mg, 0,62 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,067 ml, 0,86 mmol) en CH₂Cl₂ (6,2 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (0,18 ml, 1,285 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C y durante 5,0 h mientras se calentaba a ta. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 30 ml) y NaCl saturado (20 ml). La solución de EtOAc se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El secado al vacío dio el producto deseado (180 mg, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: LC EM [M+H] 304.

91I. 4-((4S,5S)-5-(Cianometil)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzotriazol-2-il)metilo: A una solución de 4-((4S,5S)-5-(cianometil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzotriazol-2-il)metilo (41 mg, 0,128 mmol) en DMF (0,25 ml) se le añadieron carbonato de potasio (polvo, 30 mg, 0,215 mmol) y metansulfonato de 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ilo (61 mg, 0,195 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C y se agitó a esta temperatura durante 24 h. Después, la mezcla se enfrió a ta, se diluyó con 1/1 de EtOAc/Hex (60 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 5 % (2x30 ml), agua (30 ml) y NaCl saturado (20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. La purificación por dos cromatografías consecutivas (SiO₂, primero 95/5 de CH₂Cl₂/éter y después 7/3 de Hex/EtOAc) proporcionó el producto deseado (23 mg, 32,5 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo: CLEM [M+H] 524.

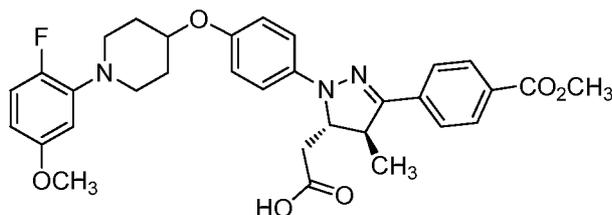
91J. 2-((4S,5S)-3-(4-cianofenil)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo y 4-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzoato de metilo: 4-((4S,5S)-5-(cianometil)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzotriazol-2-il)metilo (22 mg, 0,040 mmol) se disolvieron en solución de HCl/MeOH, MeOAc, CH₂Cl₂ ~3M [6,3 ml, preparada por la adición de AcCl (1,3 ml) a 3/2 de CH₂Cl₂/MeOH (5,0 ml) a 0 °C y después agitando a ta durante 30 min]. La solución resultante se agitó a ta durante 12,0 h, después se diluyó con MeCN (6 ml) y se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 5 % (2x30 ml) y NaCl saturado (20 ml). El material en bruto se purificó mediante RP-HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el componente de movimiento más lento fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ sólido y parcialmente evaporadas a ta para remover la mayoría del MeCN. La mezcla acuosa restante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 ml) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El secado al vacío proporcionó 2-((4S,5S)-3-(4-cianofenil)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (6 mg, 27 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: CL-EM [M+H] 557. Las fracciones que contenían el componente de movimiento más rápido fueron combinadas, basificadas con NaHCO₃ sólido y parcialmente evaporadas a ta para retirar la mayoría del MeCN. La mezcla acuosa restante se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El concentrado se disolvió en 1/1 de CH₂Cl₂/MeOH (4,0 ml) y se dejó reposar a ta durante 7 días para hacer posible la conversión a un derivado de movimiento más lento. La solución se concentró para dar 4-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzoato de metilo (10 mg, 0,015 mmol, 36,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: CL-EM [M+H] 590.

Ejemplo 91: A una solución en agitación de 2-((4S,5S)-3-(4-cianofenil)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (6,0 mg, 10 µmol) en THF (0,4 ml) y agua (0,04 ml) a ta se le añadió hidróxido de litio acuoso 1,0 M (0,03 ml, 0,030 mmol). Después de agitar a ta durante 5,0 h, la mezcla de reacción se evaporó parcialmente para retirar la mayoría del THF. La solución restante se repartió entre agua (30 ml) y Hex (10 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 mediante la adición gota a gota de HCl 1M, y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados (Na₂SO₄) y se concentraron. El material en bruto (5,5 mg) se purificó mediante RP-HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el ácido deseado se combinaron y se evaporaron parcialmente a ta para retirar la mayoría del MeCN. La mezcla acuosa restante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x 30 ml) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El secado al vacío proporcionó

el producto deseado (3,5 mg, 51,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: HPLC-50 % de partida de B (TR 6,75, % de área, 100); CL-EM [M+] 543. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,82 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,14 (m, 2H), 6,96 (m, 3H), 6,69 (m, 1H), 6,50 (dt, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,43 (m, 3H), 3,05 (m, 2H), 2,83 (d, J= 16,2 Hz, 1H), 2,41 (dd, J=16,2, 10,6 Hz, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,32 (d, J=7,2 Hz, 3H). HPLC Analítico (método Zorbax, 50 % de disolvente B de partida): TR = 6,75 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 62 nM:

Ejemplo 92

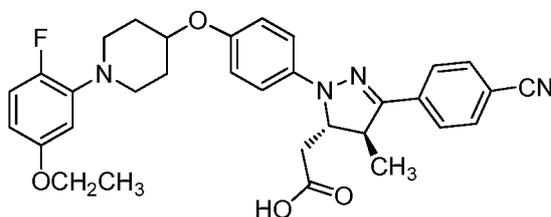
- 10 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, TFA**



- 15 A una solución en agitación de 4-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzoato de metilo (10 mg, 0,015 mmol) en THF (0,5 ml) y agua (0,04 ml) a ta se le añadió hidróxido de litio acuoso 1,0 M (0,03 ml, 0,03 mmol). Después de agitar a ta durante 2,4 h, la mezcla se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl 1M (0,04 ml). La mezcla acuosa se repartió entre CH₂Cl₂ (40 ml) y agua (15 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 2 mediante la adición gota a gota de HCl 1M y la mezcla bifásica fue agitada. La capa orgánica se recogió y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El material en bruto (8 mg) se purificó mediante RP-HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el ácido deseado se combinaron y se evaporaron parcialmente a ta para retirar gran parte del MeCN. La mezcla acuosa restante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 ml) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El secado al vacío proporcionó ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, TFA (5,0 mg, 49,0 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: CL-EM [M+H] 576. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,03 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,81 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,15 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,01 (dd, J=12,1, 9,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,58 (dt, J=9,0, 3,0 Hz, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,83 (dd, J=16,3, 2,8 Hz, 1H), 2,40 (dd, J=16,3, 10,4 Hz, 1H), 2,23 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,33 (d, J=7,1 Hz, 3H). HPLC Analítico (método Zorbax, 50 % de disolvente B de partida): TR = 7,28 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 139 nM.

Ejemplo 93

- 35 **Ácido 2-((4S,5S)-3-(4-cianofenil)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético**



- 40 93A. 1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-ol: Una mezcla de piperidin-4-ol (607 mg, 5,88 mmol), 4-etoxi-1,2-difluorobenceno (0,4 ml, 2,83 mmol), piridina (0,6 ml) y DMSO (1,2 ml) se calentó a 160 °C en un reactor de microondas durante 20 h. Después, la mezcla se repartió entre 1/4 de Hex/EtOAc (50 ml) y 2 % de NaHCO₃ (30 ml). La capa orgánica se lavó con 2 % de NaHCO₃ (2x20 ml) y NaCl saturado (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (3/2 de Hex/EtOAc) dio el producto deseado (222 mg, 32,1 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CLEM [M+H] 240.
- 45 93B. 4-((4S,5S)-5-(Cianometil)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-florofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo: A una solución en agitación de 4-((4S,5S)-5-(cianometil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (310 mg, 0,970 mmol), 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-ol (368 mg, 1,492 mmol) y trifetilfosfina (420 mg, 1,585 mmol) en THF (5,8 ml) a ta se le añadió di-*terc*-butilazodicarboxilato (375 mg, 1,596 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 25 h y después se evaporó. El residuo se purificó mediante dos cromatografías consecutivas (SiO₂), primero 95/5 de CHCl₃/éter y después 4/1 a 3/2 de

Hex/EtOAc) para dar el producto deseado (390 mg, 74,0 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo: CL-EM [M+H] 538.

93C. 2-((4S,5S)-3-(4-Cianofenil)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: 4-((4S,5S)-5-(cianometil)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzoniitrilo (389 mg, 0,716 mmol) se disolvió en una solución de HCl/MeOH, MeOAc, CH₂Cl₂ ~2,5 M [36,6 ml, preparada por la adición de AcCl (6,6 ml) a 3/2 CH₂Cl₂/MeOH (30,0 ml) a 0 °C y después agitación a ta durante 30 min]. La solución resultante se agitó a ta durante 6,5 h y después se evaporó hasta un volumen de aproximadamente 5 ml. El remanente aceitoso se eliminó de MeOH (2x20 ml), se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con 5 % de NaHCO₃ (2x50 ml) y NaCl saturado (40 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionó el producto deseado (75 mg, 18 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo: CL-EM [M+H] 571.

Ejemplo 93: A una solución en agitación de 2-((4S,5S)-3-(4-cianofenil)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (17 mg, 0,03 mmol) en THF (0,9 ml) y agua (0,09 ml) a ta se le añadió hidróxido de litio acuoso 1,0 M (0,09 ml, 0,09 mmol). Después de agitar a ta durante 4,5 h, la mezcla de reacción se evaporó parcialmente para retirar la mayoría del THF. La mezcla restante se repartió entre agua (50 ml) y Hex (15 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 mediante la adición gota a gota de HCl 1M, y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (16,7 mg, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: CL-EM [M+H] 557. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,48 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,97 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,85 (dd, J = 16,3, 2,8 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 16,3, 10,5 Hz, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 7,2 Hz, 3H). HPLC Analítica (método de Zorbax, 0 % de disolvente B de partida): TR = 8,23 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 82 nM. hGPR40 IPI EC₅₀ = 7 nM. Tolerancia a glucosa oral aguda: -56 % a 0,3 mg/kg.

Ejemplo 94

Ácido 2-((4S,5S)-3-(4-ciano-2-fluorofenil)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



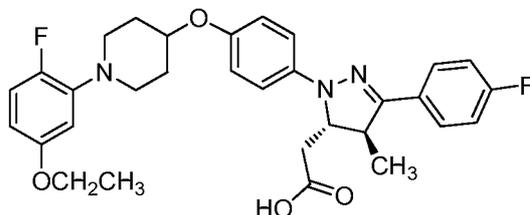
94A. 4-((4S,5S)-5-(Cianometil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-3-fluorobenzoniitrilo se preparó a partir de 3-fluoro-4-formilbenzoniitrilo siguiendo el procedimiento para la preparación de 4-((4S,5S)-5-(cianometil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzoniitrilo (91G): CL-EM [M+H] 335.

Ejemplo 94 (sólido de color amarillo, 11,7 mg) se preparó a partir de 4-((4S,5S)-5-(cianometil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-3-fluorobenzoniitrilo siguiendo el procedimiento para el ejemplo 93 pero la purificación del ácido final se logró mediante acidificación de la mezcla de reacción, extracción con CH₂Cl₂ y cromatografía (SiO₂, 95/5 CHCl₃/MeOH). CL-EM [M+H] 575. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 8,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 11,2, 1,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,95 (dd, J = 12,4, 8,8 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,44 (dt, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 10,3, 2,6 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,89 (dd, J = 16,3, 2,9 Hz, 1H), 2,49 (dd, J = 16,3, 10,3 Hz, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 7,2 Hz, 3H). HPLC Analítico (método Zorbax, 0 % de disolvente B de partida): TR = 8,16 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 59 nM.

Ejemplo 95

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

5



95A. 2-((4S,5S)-1-(4-Bromofenil)-3-(4-fluorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo se preparó a partir de 4-fluorobenzaldehído y (4-bromofenil)hidrazina siguiendo el procedimiento para la preparación de 4-((4S,5S)-5-(cianometil)-1-(4-metoxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (ejemplo 91G). CL-EM [M+H] 372, 374.

95B. 2-((4S,5S)-3-(4-fluorofenil)-4-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo: A una solución en agitación de 2-((4S,5S)-1-(4-bromofenil)-3-(4-fluorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo (511 mg, 1,373 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (558 mg, 2,196 mmol), acetato de potasio (404 mg, 4,12 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) y diclorometano (56,5 mg, 0,069 mmol). La mezcla de reacción resultante se purgó con argón tres veces y después se calentó a 80 °C. Después de agitar a esta temperatura durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl saturado, se secaron (Na₂SO₄) y se purificaron por medio de cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado (447 mg, 72,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento. CL-EM [M+H] 420.

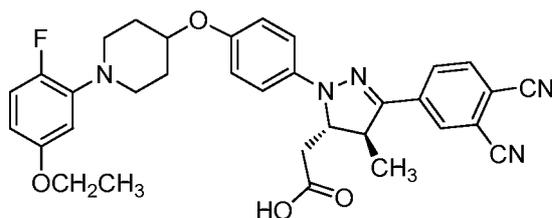
95C. 2-((4S,5S)-3-(4-Fluorofenil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo: A una solución en agitación de 2-((4S,5S)-3-(4-fluorofenil)-4-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo (447 mg, 0,991 mmol) en acetato de etilo (10,0 ml) a ta se le añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (3,04 ml, 29,7 mmol) durante 2 min. La solución resultante se agitó a ta durante 5 h. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición lenta de solución acuosa de sulfito de sodio. La mezcla acuosa se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico combinado se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 60 % de EtOAc/Hex) para proporcionar el producto deseado (226 mg, 73,7 % de rendimiento) en forma de un sólido oscuro: LC EM [M+H] 310.

El ejemplo 95 (sólido de color amarillento, 10 mg) se preparó a partir de 2-((4S,5S)-3-(4-fluorofenil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo siguiendo el procedimiento para el ejemplo 93. La sal TFA resultante se trató con una cantidad equivalente de LiOH, se diluyó con agua y el pH de la mezcla acuosa se ajustó a 2 mediante la adición gota a gota de HCl 1M. La mezcla cosa se extrajo con CH₂Cl₂ y el extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) y concentró. CL-EM [M+H] 550. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (m, 2H), 7,09 (m, 4H), 6,92 (m, 3H), 6,55 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 3,99 (q, J= 7,0 Hz, 2H), 3,36 (m, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,84 (dd, J=16,0, 2,9 Hz, 1H), 2,36 (dd, J=16,0, 10,5 Hz, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,40 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 1,32 (d, J=7,1 Hz, 3H). HPLC Analítico (método Zorbax, 0 % de disolvente B de partida): TR = 8,81 min, HI: 97 % hGPR40 EC₅₀ = 108 nM.

Ejemplo 96

Ácido 2-((4S,5S)-3-(3,4-dicianofenil)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

45



96A. 4-((4S,5S)-1-(4-Bromofenil)-5-(cianometil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)ftalonitrilo se preparó a partir de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo y (4-bromofenil)hidrazina siguiendo el procedimiento para la preparación de 4-((4S,5S)-5-(cianometil)-1-(4-metoxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (ejemplo 91G) pero se usaron 3 equivalentes de cianuro de potasio en la última etapa. CL-EM [M+H] 404, 406.

50

96B. 2-((4S,5S)-1-(4-Bromofenil)-3-(3,4-dicianofenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: 4-((4S,5S)-1-(4-bromofenil)-5-(cianometil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)ftalonitrilo (2,10 g, 5,19 mmol) se disolvió en solución de HCl/CH₂Cl₂, MeOH, MeOAc ~3,0M [42 ml, preparada mediante la adición de AcCl (9,0 ml) a 6/5 CH₂Cl₂/MeOH (33 ml) a 0 °C y después agitando a ta durante 30 min]. La solución resultante se agitó a ta durante la noche y después se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado y agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionó el producto deseado (800 mg, 35 % de rendimiento) en forma de un sólido anaranjado: CL-EM [M+H] 437, 439.

96C. 2-((4S,5S)-3-(3,4-Dicianofenil)-4-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución en agitación de 2-((4S,5S)-1-(4-bromofenil)-3-(3,4-dicianofenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (800 mg, 1,829 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (743 mg, 2,93 mmol), acetato de potasio (539 mg, 5,49 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), diclorometano (151 mg, 0,183 mmol). La mezcla de reacción resultante se purgó con argón tres veces y después se calentó a 80 °C. Después de agitar a esta temperatura durante la noche, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl saturado, se secaron (Na₂SO₄) y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 50 % de EtOAc/Hex) para proporcionar el producto deseado (777 mg, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color anaranjado: CL-EM [M+H] 485.

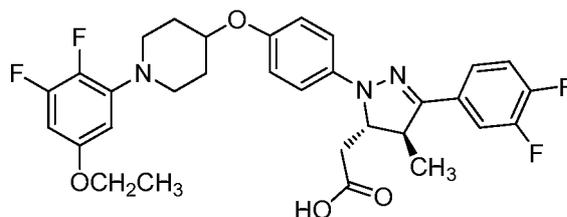
96D. 2-((4S,5S)-3-(3,4-dicianofenil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución en agitación de 2-((4S,5S)-3-(3,4-dicianofenil)-4-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (820 mg, 1,7 mmol) en acetato de etilo (10 ml) a ta se le añadió peróxido de hidrógeno al 305 (5,2 ml, 51 mmol) durante 2 min. La solución resultante se agitó a ta durante 3 h. En este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición lenta de solución acuosa de sulfito de sodio. La mezcla acuosa se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico combinado se secó (Na₂SO₄), se concentró y purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado (538 mg, 85 % de rendimiento) en forma de un aceite de color rojizo oscuro: CL-EM [M+H] 375.

96E. 2-((4S,5S)-3-(3,4-Dicianofenil)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución en agitación de 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-ol (54 mg, 0,22 mmol), 2-((4S,5S)-3-(3,4-dicianofenil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (70 mg, 0,187 mmol) y trifenilfosfina (74 mg, 0,280 mmol) en THF (1,5 ml) a ta se le añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (65 mg, 0,280 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante la noche y después se evaporó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice seguida por RP-HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y trataron con NaHCO₃ saturado. La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y el extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el producto deseado (17 mg, 15 % de rendimiento) en forma de un sólido tipo anaranjado: CL-EM [M+H] 596.

Ejemplo 96: A una solución de 2-((4S,5S)-3-(3,4-dicianofenil)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (62 mg, 0,104 mmol) en THF (2,0 ml) se le añadió hidróxido de litio 1M (0,42 ml, 0,42 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche y después se diluyó con agua. El pH de la mezcla acuosa resultante se ajustó a 2 mediante la adición gota a gota de HCl 1M, y la mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄), y se concentró para proporcionar el producto deseado (3 mg, 5 % de rendimiento) en forma de un sólido naranja: CL-EM [M+H] 582. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ picos seleccionados) δ 8,11 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,93 (dd, J=8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,98 (m, 1H), superpuesto), 6,97 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,81-6,30 (m, 2H) 4,53 (m, 1H), 3,99 (m, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,87 (dd, J= 16,4, 2,9 Hz, 1H), 2,40 (dd, J=16,4, 10,5 Hz, 1H), 1,40 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,33 (d, J=7,1 Hz, 3H). HPLC Analítico (método Zorbax, 50 % de disolvente B de partida): TR = 7,54 min, HI: 98 % hGPR40 EC₅₀ = 1575 nM.

Ejemplo 97

Ácido 2-((4S,5S)-3-(3,4-difluorofenil)-1-(4-((1-(5-etoxi-2,3-difluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



97A. 2-((4R,5R)-1-(4-Bromofenil)-3-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo se preparó a partir de 3,4-difluorobenzaldehído y (4-bromofenil)hidrazina siguiendo el procedimiento para la preparación de 4-((4S,5S)-5-(cianometil)-1-(4-metoxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (ejemplo 90G). CL-EM [M+H] 390, 392.

97B. 2-((4*R*,5*R*)-3-(3,4-Difluorofenil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acetonitrilo se preparó a partir de 2-((4*R*,5*R*)-1-(4-bromofenil)-3-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acetonitrilo siguiendo el procedimiento para la preparación de 2-((4*S*,5*S*)-3-(4-fluorofenil)-1-(4-hidroifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acetonitrilo (ejemplo 95B). CL-EM [M+H] 328.

97C. 4-Metilbencensulfonato de 1-(5-etoxi-2,3-difluorofenil)piperidin-4-ilo: A una solución en agitación de 1-(5-etoxi-2,3-difluorofenil)piperidin-4-ol (0,911 g, 3,54 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo (0,81 g, 4,25 mmol) y piridina (1,43 ml, 17,7 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante la noche y después se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionó el producto deseado (1,06 g, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: CL-EM [M+H] 412, 414.

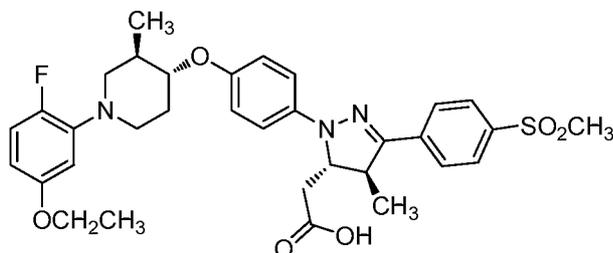
97D. 2-((4*R*,5*R*)-3-(3,4-Difluorofenil)-1-(4-((1-(5-etoxi-2,3-difluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acetonitrilo: A una solución en agitación de 2-((4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluorofenil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acetonitrilo (84 mg, 0,218 mmol) en DMF (3,0 ml) se le añadió 4-metilbencensulfonato de 1-(5-etoxi-2,3-difluorofenil)piperidin-4-ilo (108 mg, 0,262 mmol) y carbonato de cesio (213 mg, 0,654 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó a esta temperatura durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió después a ta, se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄), se concentró y el material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado (68 mg, 48 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo: CL-EM [M+H] 567.

97E. 2-((4*R*,5*R*)-3-(3,4-Difluorofenil)-1-(4-((1-(5-etoxi-2,3-difluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acetato de metilo: 2-((4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluorofenil)-1-(4-((1-(5-etoxi-2,3-difluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acetonitrilo (62 mg, 0,104 mmol) se disolvió en solución de HCl/CH₂Cl₂, MeOH, MeOAc ~3,0M [6,9 ml, preparada por la adición de AcCl (1,4 ml) a 9/2 de CH₂Cl₂/MeOH (5,5 ml) a 0 °C y después agitando a ta durante 1 h]. La solución resultante se dejó reposar a ta durante la noche y después se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto deseado (38 mg, 0,056 mmol, 53,5 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo: CL-EM [M+H] 600.

Ejemplo 97: A una solución en agitación de 2-((4*R*,5*R*)-3-(3,4-difluorofenil)-1-(4-((1-(5-etoxi-3-difluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acetato de metilo (62 mg, 0,103 mmol) en THF (2,0 ml) se le añadió hidróxido de litio acuoso 0,5M (=42 ml, 0,21 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h y después se diluyó con agua. El pH de la mezcla acuosa resultante se ajustó a 2 mediante la adición gota a gota de HCl 1M y se extrajo con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se concentró y el residuo se purificó mediante RP-HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el ácido deseado se combinaron y extrajeron con CH₂Cl₂. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. La sal TFA resultante se trató con una cantidad equivalente de LiOH, se diluyó con agua y el pH de la mezcla acuosa se ajustó a 2 mediante la adición gota a gota de HCl 1M. La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y el extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar ácido 2-((4*S*,5*S*)-3-(3,4-difluorofenil)-1-(4-((1-(5-etoxi-2,3-difluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acético (5,0 mg, 7,8 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: CL-EM [M+H] 586. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,10 (d, J=9,1 Hz, 2H), 6,93 (d, J=9,1 Hz, 2H), 6,70-6,25 (m, 2H), 4,41 (m, 2H), 3,96 (q, J=7,1 Hz, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,84 (dd, J=16,2, 3,0 Hz, 1H), 2,36 (dd, J=16,2, 10,7 Hz, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,39 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,32 (d, J=7,1 Hz, 3H). HPLC Analítico (método Zorbax, 0 % de disolvente b de partida): TR = 9,25 min, HI: 95 %. hGPR40 EC₅₀ = 3141 nM.

Ejemplo 98

Ácido 2-((4*S*,5*S*)-1-(4-(((3*R*,4*R*)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acético



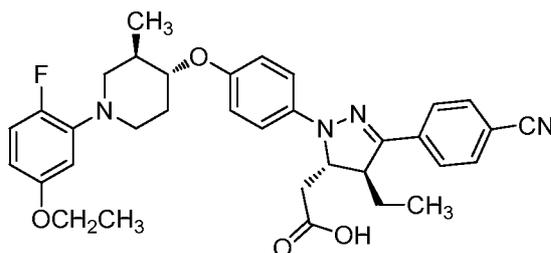
98A. 2-((4*S*,5*S*)-1-(4-Hidroxifenil)-4-metil-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acetonitrilo se preparó a partir de 4-(metilsulfonil)benzaldehído siguiendo el procedimiento para la preparación de 4-((4*S*,5*S*)-5-(cianometil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)benzonitrilo (ejemplo 91G): CL-EM [M+H] 370.

El ejemplo 98 (sólido de color amarillo, 27 mg) se preparó a partir de 4-((4*S*,5*S*)-5-(cianometil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)-3-fluorobenzonitrilo y (3*R*,4*S*)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ol siguiendo el procedimiento para el ejemplo 93 pero ninguna purificación por RP-HPLC preparativa fue necesaria: CL-EM [M+H]

624. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,89 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,14 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,95 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,91 (m, 1H, superpuesto), 6,53 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 4,48 (d, J= 10,6 Hz, 1H), 3,98 (q, J= 7,1 Hz, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,44 (m, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,87 (dd, J= 16,4, 2,9 Hz, 1H), 2,80 (m, 1H, superpuesto), 2,58 (t, J= 10,7 Hz, 1H), 2,39 (dd, J=16,4, 10,6 Hz, 1H), 2,19 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,34 (d, J= 7,2 Hz, 3H), 1,13 (d, J= 6,8 Hz, 3H). HPLC Analítico (método Zorbax, 50 % de disolvente B de partida): TR = 7,22 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 83 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 25 nM.

Ejemplo 99

10 **Ácido 2-((4S,5S)-3-(4-cianofenil)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-etil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético**



15 99A. Anhídrido (*E*)-pent-2-enoico. A una solución en agitación de ácido (*E*)-pent-2-enoico (5 g, 48,9 mmol) en CH₂Cl₂ 50 ml se le añadió trietilamina (6,82 ml, 48,9 mmol). La solución resultante se purgó con argón y después se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente en porciones trifosgeno (2,90 g, 9,79 mmol) y después de la conclusión de la adición, la mezcla resultante se dejó calentar a ta y se agitó en argón durante la noche. El disolvente se retiró al soplar nitrógeno en la mezcla de reacción y el sólido residual de color blanco se recogió en EtOAc (20 ml). La suspensión resultante se filtró y la torta de filtro se enjuagó con Et₂O. Los filtrados combinados se concentraron para proporcionar el producto deseado (5,10 g, rendimiento cuantitativo) como un líquido de color naranja: CL-EM [M+Na] 205.

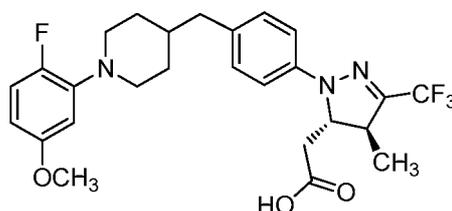
20 99B. (*S,E*)-3-(Pent-2-enoil)-4-feniloxazolidin-2-ona: A una suspensión clara de (*S*)-4-feniloxazolidin-2-ona (3,8 g, 23 mmol), cloruro de litio (1,017 g, 24 mmol) y trietilamina (4,32 ml, 31 mmol) en THF (50 ml) a -20 °C, se le añadió gota a gota anhídrido (*E*)-pent-2-enoico (5,09 g, 27,9 mmol). Después de la conclusión de la adición, el baño frío se retiró y la mezcla se dejó calentar a ta. La mezcla se agitó a ta durante 2,5 días y la suspensión espesa resultante se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó secuencialmente con HCl 0,2 M, NaHCO₃ saturado, agua y NaCl saturado. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar un líquido anaranjado que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado (4,37 g, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: CL-EM [M+H] 246.

30 99C. 4-((4S,5S)-5-(Cianometil)-4-etil-1-(4-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzocnitrilo se preparó a partir de (*S,E*)-3-(pent-2-enoil)-4-feniloxazolidin-2-ona siguiendo el procedimiento para la preparación de 4-((4S,5S)-5-(cianometil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzocnitrilo (ejemplo 91G): CL-EM [M+H] 331.

35 El ejemplo 99 (sólido de color amarillo, 5,0 mg) se preparó a partir de 4-((4S,5S)-5-(cianometil)-4-etil-1-(4-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzocnitrilo y (3R,4S)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ol siguiendo el procedimiento para el ejemplo 93 pero no se requirió purificación por RP-HPLC preparativa: CL-EM [M+H] 585. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃, picos seleccionados) δ 7,80 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,64 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,13 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,94 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,91, 1H, superpuesto, 6,53 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,98 (q, J=7,0 Hz, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,44 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 2,87 (dd, J=15,8, 3,0 Hz, 1H), 2,81 (m, 1H, superpuesto), 2,39 (dd, J=15,8, 10,4 Hz, 1H), 1,40 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,13 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,97 (t, J=7,3 Hz, 3H). Método analítico (Método Zorbax, 50 % de disolvente B de partida): TR = 8,47 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 25 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 20 nM.

Ejemplo 100

45 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético**



100A. 8-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decano: Una mezcla de 3,4-difluoroanisol (0,4 ml, 3,31 mmol), 1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decano (0,85 ml, 6,50 mmol), carbonato de potasio (457 mg, 3,31 mmol) y DMSO (1,8 ml) se calentó a 140 °C durante 45 h en un reactor de microondas. Después de este tiempo, la mezcla se repartió entre 4/1 de Hex/EtOAc (60 ml) y 5 % de NaHCO₃ (30 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5 % (2x30 ml) y NaCl saturado (30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el producto deseado (261 mg, 26 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CL-EM [M+H] 268.

100B. 1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ona: A una solución en agitación de 8-(2-fluoro-5-metoxifenil)-1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decano (541 mg, 2,024 mmol) en THF (2,0 ml) a ta se le añadió ácido sulfúrico 1,78M (5,7 ml, 10,15 mmol) y la solución resultante se calentó a 66 °C. Después de agitar a esta temperatura durante 11 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y después se inactivó mediante la adición gota a gota de NaHCO₃ saturado (10 ml) seguido de exceso de NaHCO₃ saturado (30 ml). La mezcla se agitó durante 15 min y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl saturado (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice del material en bruto dio el producto deseado (352 mg, 1,42 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CL-EM [M+H] 224.

100C. 1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-4-metilpiperidina: A una suspensión de yoduro de metiltrifilfosfonio (970 mg, 2,352 mmol) en THF (9,7 ml) a 0 °C se le añadió butillitio/tolueno 2,5M (0,94 ml, 2,350 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución de 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ona (434 mg, 1,750 mmol) en THF (2,4 ml), y la suspensión resultante se dejó calentar a ta durante 3,0 h. El rxn se inactivó con NH₄Cl saturado (20 ml) y se diluyó con EtOAc (40 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El material en bruto se sometió a cromatografía para proporcionar el producto deseado (269 mg, 1,118 mmol, 63,9 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CL-EM [M+H] 222.

100D. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetoneitrilo: Se añadió 9-borabencilo[3,3.1]nonano/THF 0,5 M (1,3 ml, 0,650 mmol) a una solución de 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-metilpiperidina (118 mg, 0,491 mmol) en THF (1,5 ml) y la solución resultante se calentó a 65 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a ta, la solución se añadió a una mezcla vigorosamente agitada de 2-((4S,5S)-1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetoneitrilo (191 mg, 0,546 mmol), [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano (22 mg, 0,027 mmol), DMF (1,9 ml), agua (0,2 ml) y carbonato de potasio (153 mg, 1,107 mmol) en Ar. La mezcla se calentó a 65 °C y se agitó a esta temperatura durante 3,5 h, se enfrió a ta y se vertió en agua (40 ml). El pH de la mezcla acuosa resultante se ajustó a 11 por la adición de NaOH 1M y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3x40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación mediante dos cromatografías consecutivas (SiO₂, primero 4/1 a 7/3 de Hex/EtOAc y después CHCl₃ a 97/3 de CHCl₃/éter) dio el producto deseado (31 mg, 11 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CL-EM [M+H] 489.

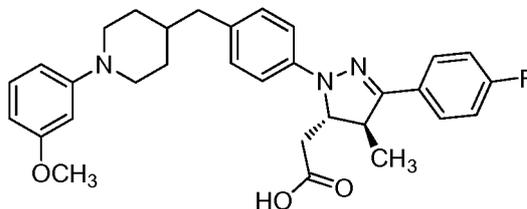
100E. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetoneitrilo 27 mg, 0,054 mmol) se disolvió en una solución de HCl/MeOH, CH₂Cl₂, MeOAc a ~3M [6,3 ml, preparada por la adición de AcCl (1,3 ml) a una solución de 3/3 de CHCl₂/MeOH (5,0 ml) a 0 °C y después agitando a ta durante 20 min]. La solución resultante se dejó reposar a ta durante 15 h y después se evaporó. El material aceitoso restante se evaporó de MeOH (2x4 ml) y se disolvió en una solución de HCl/MeOH, MeOAc ~3M [6,3 ml, preparada mediante la adición de AcCl (1,3 ml) a MeOH (5 ml) a 0 °C y después agitando a ta durante 30 min]. La solución resultante se calentó a 38 °C y se dejó reposar a esta temperatura durante 22 h. En este momento, la solución se enfrió a ta, se diluyó con MeCN (5 ml) y se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 5 % (2x30 ml) y NaCl saturado (20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El material en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂, 4/1 Hex/EtOAc) para proporcionar el producto deseado (26 mg, 91 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CL-EM [M+H] 522.

Ejemplo 100: A una solución en agitación de 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (26 mg, 0,049 mmol) en THF (1,2 ml) y agua (0,12 ml) a ta se le añadió hidróxido de litio acuoso 1,0M (0,12 ml, 0,120 mmol). Después de agitar a ta durante 6,2 h, la mezcla de reacción se evaporó parcialmente para remover la mayoría del THF. La solución restante se repartió entre agua (40 ml) y hexanos (16 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 mediante la adición gota a gota de HCl 1M, y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (26 mg, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: CL-EM [M+H] 508. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,13 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,04 (d, J=8,6 Hz, 2H), 6,89 (dd, J=12,3, 8,9 Hz, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,90 (dd, J=16,6, 3,0 Hz, 1H), 2,57 (m, 4H), 2,50 (dd, J=16,6, 10,3 Hz, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,34 (d, J=7,2 Hz, 3H). Método analítico (Método Zorbax, 0 % de disolvente B de partida): TR = 8,09 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 266 nM.

Ejemplo 101

Ácido 2-((4S,5S)-3-(4-fluorofenil)-1-(4-((1-(3-metoxifenil)piperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

5



101A. 4-(4-((4S,5S)-3-(4-Fluorofenil)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)encil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: 9-Borabiciclo[3,3.1]nonano/THF 0,5M (1,04 ml, 0,520 mmol) se añadió a una solución de N-Boc-4-metilen-piperidina (0,11 ml, 0,541 mmol) en THF (1,7 ml) y la solución resultante se calentó a 65 °C durante 1,5 h. Después de enfriar a ta, la solución se añadió a una mezcla vigorosamente agitada de 2-((4S,5S)-1-(4-bromofenil)-3-(4-fluorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (220 mg, 0,516 mmol), [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (22 mg, 0,027 mmol), DMF (1,7 ml), agua (0,11 ml) y carbonato de potasio (90 mg, 0,651 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C y se agitó a esta temperatura durante 3,0 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2x20 ml) y NaCl saturado (20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice proporcionó el producto deseado (116 mg, 42,5 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillento: CL-EM [M+H] 524.

101B. 2-((4S,5S)-3-(4-Fluorofenil)-4-metil-1-(4-(piperidin-4-ilmetil)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: 4-(4-((4S,5S)-3-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)encil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (115 mg, 0,217 mmol) se disolvió en solución de HCl/MeOH, MeOAc ~1,1M [6,5 ml, preparada por la adición de AcCl (0,5 ml) a MeOH (6,0 ml) a 0 °C y después agitando a ta durante 1,0 h]. La solución resultante se dejó reposar a ta durante 11 h y después se diluyó con MeCN (6 ml) y se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (30 ml); 10 % de Na₂CO₃ (30 ml) y NaCl saturado (20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El secado al vacío proporcionó el producto deseado (92 mg, 100 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillento: CL-EM [M+H] 424.

101C. 2-((4S,5S)-3-(4-Fluorofenil)-1-(4-((1-(3-metoxifenil)piperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: Una suspensión de ácido 3-metoxifenilborónico (55 mg, 0,351 mmol), acetato de cobre(II) monohidratado (7 mg, 0,035 mmol) y tamices moleculares en polvo (4 Å, <5 micras, activado, 185 mg) en diclorometano (1,3 ml) se agitó durante 5 min a ta. A esta suspensión en agitación se le añadió una solución de 2-((4S,5S)-3-(4-fluorofenil)-4-metil-1-(4-(piperidin-4-ilmetil)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (92 mg, 0,217 mmol) en diclorometano (0,7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 30 °C y se agitó a esta temperatura y bajo aire (balón), durante 24 h. La mezcla se filtró a través de celite y la torta del filtro se enjuagó con EtOAc (80 ml): El filtrado y enjuagues combinados se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía para proporcionar el producto deseado (50 mg, 40 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillento: CLEM [M+H] 530.

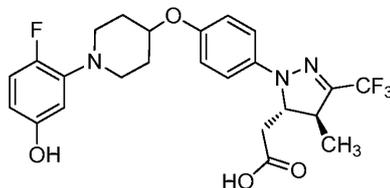
Ejemplo 101: A una solución en agitación de 2-((4S,5S)-3-(4-fluorofenil)-1-(4-((1-(3-metoxifenil)piperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (50 mg, 0,094 mmol) en THF (2,2 ml) y agua (0,22 ml) a ta se le añadió hidróxido de litio acuoso 1,0M (0,28 ml, 0,280 mmol). Después de agitar a ta durante 5,0 h, la mezcla de reacción se evaporó parcialmente para retirar la mayoría del THF. La solución restante se repartió entre agua (50 ml) y Hex (15 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 mediante la adición gota a gota de HCl 1M, y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía seguido de precipitación a partir de éter/Hex para proporcionar el producto deseado (45 mg, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento: CLEM [M+H] 516. RMN ¹H (500MHZ, CD₂Cl₂) δ 7,76 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 7H), 6,52 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,44 (t, J=2,4 Hz, 1H), 6,34 (dd, J=8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,43 (dt, J=10,4, 2,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 2,87 (dd, J=16,6, 3,0 Hz, 1H), 2,64 (dt, J=12,2, 2,4 Hz, 1H), 2,52 (d, J=7,0 Hz, 2H), 2,39 (dd, J=16,3, 10,6 Hz, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 1,30 (d, J=7,2 Hz, 3H). Método analítico (Método Zorbax, 0 % de disolvente B de partida): TR = 6,49 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 281 nM. hGPR40 IP1 EC = 40 nM.

50

Ejemplo 102

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-hidroxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

5

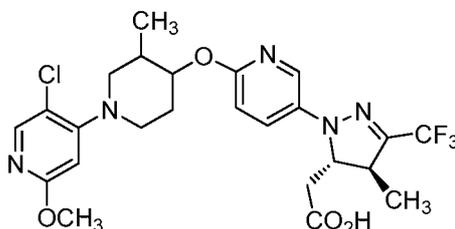


102A. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-Fluoro-5-hidroxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de etilo: A una solución de EtOH (0,86 ml) se le añadió cloruro de acetilo (0,18 ml, 2,6 mmol) para generar HCl anhidro. Después de la adición, la mezcla se calentó a temp. ambiente y se añadió ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético (ejemplo 1, 0,044 g, 0,086 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (0,6 ml) y se enfrió a -78 °C y después se añadió BBr₃ (0,8 ml, 8,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se calentó a -40 °C durante la noche. La solución de reacción se vertió sobre hielo y después de 30 min de agitación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar 85 mg de un aceite de color amarillo que se purificó mediante cromatografía en sílice para dar 25 mg de producto deseado en forma de un aceite claro. Análisis calculado para C₂₆H₂₉F₄N₃O₄: 523,21, CLEM obs. [M+H] = 524,1.

20 Ejemplo 102: A una solución de 2-((4S,5S)-1-((1-(2-fluoro-5-hidroxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de etilo (0,01 g, 0,019 mmol) en acetonitrilo (0,3 ml) y agua (0,2 ml) se le añadió hidróxido de litio (3 mg, 0,1 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y HCl 1N y la mezcla se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa. Las fracciones que contenían producto se evaporaron para retirar acetonitrilo. La capa de agua se extrajo 2x con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y la capa orgánica se decantó. La solución se evaporó para dar 8 mg de una espuma de color blanco que se volvió a disolver en acetonitrilo y HCl 3M (acuoso). La mezcla se agitó durante 5 min, después se evaporó y se puso en la bomba durante la noche para dar 8 mg de ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-hidroxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético en forma de un sólido de color blanco. CLEM Análisis calculado para C₂₄H₂₅F₄N₃O₄: 495,18; encontrado [M+H] = 496,1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,61 (s a, 1H), 7,12-6,89 (m, 2H), 6,84 (d, J=9,1 Hz, 2H), 6,70 (s a, 1H), 4,50 (s a, 1H), 4,28 (d, J=9,6 Hz, 1H), 3,67 (s a, 2H), 3,33 (s a, 2H), 3,18 (s a, 1H), 2,58 (dd, J=16,4, 3,3 Hz, 2H), 2,34 (dd, J=16,4, 9,6 Hz, 4H), 1,15 (d, J=7,3 Hz, 3H). Método analítico (método ortogonal): TR=10,2 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 190 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 131 nM.

35 Ejemplo 103

Ácido 2-((4S,5S)-1-(6-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-diidro-1H-pirazol-5-il)acético 2HCl. Isómero 1 e Isómero 2



40

103A. 1-Bencil-3-metilpiperidin-4-ol: 1-Se disolvió bencil-3-metilpiperidin-4-ona (9 g, 44 mmol) en MeOH (44 ml) y se añadió borohidruro de sodio (3,4 g, 89 mmol) lentamente a la solución a 23 °C. Después de 55 min, la CLEM mostró un nuevo pico polar y ningún pico de material de partida. La TLC (1:1, de EtOAc:Hexanos) mostró que los materiales de partida se habían consumido completamente. Después, se añadió lentamente a la mezcla de reacción KHSO₄ al 10 % (200 ml) y el disolvente orgánico se removió por rotavap. La mezcla se extrajo después con EtOAc (2x500 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, para dar 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ol (9 g, 43,8 mmol, 99 % de rendimiento) en forma de un aceite. El análisis CL-EM calculado para C₁₃H₁₉NO 205,15, encontrado [M+H] 206,1.

50 103B. *rac*-1-Bencil-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina: A una solución de 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ol (9 g, 44 mmol) en DCM (44 ml) y trietilamina (18 ml, 132 mmol) se le añadió trifluorometansulfonato de *terc*-

- butildimetilsililo (12 ml, 53 mmol) a 0 °C. Después de 1 h, la TLC (2:1 de Hexanos:EtOAc) demostró que el material de partida se había consumido completamente. Después se añadió lentamente a la mezcla de reacción NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). La mezcla se extrajo después con EtOAc (2x300 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía dio *rac*-1-bencil-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina (9 g, 28 mmol, 65 % de rendimiento) en forma de un aceite. El análisis CL-EM calculado para C₁₉H₃₃NOSi 319,23, encontrado [M+H] 320,3.
- 103C. *rac*-4-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina: A una solución de *rac*-1-bencil-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina (9,1 g, 28,5 mmol) en MeOH (280 ml) se le añadió Pd sobre carbono (1,5 g, 1,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó en H₂ (1 atmósfera) a ta durante 24 h. Después, la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. La capa orgánica combinadas se concentró al vacío, para dar *rac*-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina (5,6 g, 24 mmol, 86 % de rendimiento) en forma de un aceite. El análisis CL-EM calculado para C₁₂H₂₇NOSi 229,19, encontrado [M+H] 230,2.
- 103D. *rac*-4-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina: Una mezcla de *rac*-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina (500 mg, 2,2 mmol), 4-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina (485 mg, 2,2 mmol) y precatalizador Sphos (14 mg, 0,022 mmol) en THF (4,3 ml) se le purgó con argón y se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (2,6 ml, 2,6 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La CLEM mostró la masa deseada de producto. Después se añadió lentamente a la mezcla de reacción NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo después con EtOAc (2x10 ml), y los restantes orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía dio *rac*-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina (540 mg, 1,46 mmol, 66 % de rendimiento) en forma de un aceite. El análisis CL-EM calculado para C₁₈H₃₁ClN₂O₂Si 370,18, encontrado [M+H] 371,1.
- 103E. *rac*-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol: A una mezcla de *rac*-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina (640 mg, 1,73 mmol) en THF (3,4 ml) se le añadió TBAF (2,0 ml, 2,07 mmol). La reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. La CLEM mostró la masa deseada de producto. Después se añadió lentamente a la mezcla de reacción NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo después con EtOAc (2 x10 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía dio *rac*-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol (320 mg, 1,25 mmol, 72 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. El análisis CL-EM calculado para C₁₂H₁₇ClN₂O₂ 256,10, encontrado [M+H] 257,1.
- 103F. *rac*-5-Cloro-4-(((5-yodopiridin-2-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-2-metoxipiridina: A una solución de *rac*-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol (470 mg, 1,8 mmol) en DMF (1,8 ml) se le añadió hidruro de sodio (110 mg, 2,7 mmol) a 0 °C. Después de 10 min, se añadió 2-fluoro-5-yodopiridina (612 mg, 2,7 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 6 h. CLEM Mostró la conclusión de la reacción. Después se añadió lentamente a la mezcla de reacción NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo después con EtOAc (2x20 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía dio *rac*-5-cloro-4-(((5-yodopiridin-2-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-2-metoxipiridina (660 mg, 1,4 mmol, 78 % de rendimiento) en forma de un sólido ceroso. El análisis CL-EM calculado para C₁₇H₁₉ClN₃O₂ 459,02, encontrado [M+H] 459,8.
- 103G. 1-(6-((1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)hidrazincarboxilato de *rac*-bencilo: A una suspensión de *rac*-5-(cloro-4-(((5-yodopiridin-2-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-2-metoxipiridina (580 mg, 1,2 mmol) en tolueno (2,5 ml) se le añadió N₁,N₂-dimetiletan-1,2-diamina (53 µl, 0,5 mmol) y K₂CO₃ (349 mg, 2,5 mmol). La mezcla se evacuó y se volvió a llenar con N₂ por tres veces. Se añadió yoduro de cobre (I) (48 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 20 h. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio 1-(6-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)hidrazincarboxilato de *rac*-bencilo (530 mg, 1,06 mmol, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido ceroso. El análisis CL-EM calculado para C₂₅H₂₈ClN₅O₄ 497,18, encontrado [M+H] 498,0.
- 103H. 1-(6-((1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazincarboxilato de *rac*-bencilo: a una suspensión en agitación de 1-(6-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)hidrazincarboxilato de *rac*-bencilo (530 mg, 1,1 mmol) en DCM (11 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota TFAA (0,16 ml, 1,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. CLEM Mostró la conclusión de la reacción. La mezcla se concentró después y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 1-(6-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazincarboxilato de *rac*-bencilo (630 mg, 1,1 mmol, 100 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₂₇H₂₇ClF₃N₅O₄ 593,17, encontrado [M+H] 594,1.
- 103I. *rac*-N'-(6-((1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetohidrazoda: A una solución de 1-(6-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoroacetil)hidrazincarboxilato de *rac*-bencilo (630 mg, 1,1 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd sobre carbono (56 mg, 0,053 mmol). La mezcla de reacción se agitó en H₂ (1 atmósfera) a ta durante 14 h. Después la mezcla se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. La capa orgánica combinada se concentró al vacío, dio *rac*-N'-(6-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida (430 mg, 0,94 mmol, 88 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₁₉H₂₁ClF₃N₅O₃ 459,13, encontrado [M+H] 460,0.
- 103J. Cloruro de *rac*-(Z)-N'-(6-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetphidrazonoilo: A una solución en agitación de *rac*-N'-(6-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida (430 mg, 0,94 mmol) en EtOAc (20 ml) a 0 °C se le

- añadió cloruro de bencensulfonilo (0,15 ml, 1,1 mmol) seguido de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,20 ml, 1,1 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se calentó después a ta y se agitó a ta durante 12 h. El CLEM mostró la conclusión de la reacción. Después se añadió lentamente a la mezcla de reacción NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). La mezcla se extrajo después con EtOAc (2x50 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía dio cloruro de *rac*-(Z)-N'-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetohidrazonoilo (200 mg, 0,42 mmol, 45 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₁₉H₂₀Cl₂F₃N₅O₂ 477,10, encontrado [M+H] 478,0.
- 103K. (S)-3-((4S,5R)-1-(6-((1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carbonil)-4-feniloxazolidin-2-ona: Un matraz que contenía una solución de cloruro de *rac*-(Z)-N'-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetohidrazonoilo (200 mg, 0,42 mmol) y N-acrilol oxazolidinona (111 mg, 0,48 mmol) en dioxano (0,8 ml) se evacuó y se volvió a llenar con Ar. Se añadió a la solución carbonato de plata (288 mg, 1,05 mmol) y la suspensión resultante se agitó y calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se filtró a través de celite. La torta de filtro se enjuagó con EtOAc y el filtrado y enjuague combinados fueron concentrados. La purificación por cromatografía dio (S)-3-((4S,5R)-1-(6-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carbonil)-4-feniloxazolidin-2-ona (80 mg, 0,13 mmol, 28 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₃₂H₃₂ClF₃N₆O₅ 673,08, encontrado [M+H] 673,1.
- 103L. (4S,5R)-1-(6-((1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il(metanol: Se disolvió (S)-3-(1-(6-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carbonil)-4-feniloxazolidin-2-ona (80 mg, 0,12 mmol) en THF (2,5 ml) y agua (0,5 ml) y se añadió NaBH₄ (16 mg, 0,71 mmol) lentamente a la solución a 23 °C. Después de 55 min, la CLEM mostró un nuevo pico más polar y ningún pico de material de partida. La TLC (1:1 EtOAc:Hexanos) mostró que el material de partida se había consumido completamente. Después se añadió lentamente a la mezcla de reacción KHSO₄ al 10 % (10 ml). La mezcla se extrajo después con EtOAc (2x30 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio (4S,5R)-1-(6-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metanol (50 mg, 0,097 mmol, 82 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₂₃H₂₇ClF₃N₅O₃ 513,18, encontrado [M+H] 514,1.
- 103M. Metansulfonato de (4S,5R)-1-(6-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metilo: A una solución de (4S,5R)-1-(6-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metanol (60 mg, 0,12 mmol) en THF (1,2 ml) se le añadió trietilamina (80 µl, 0,58 mmol) y cloruro de metansulfonilo (27 µl, 0,35 mmol) a 0 °C y se agitó durante 30 min. La CLEM mostró que la reacción se había completado. La TLC (1:2 EtOAc:hexanos) demostró que los materiales de partida se habían consumido completamente. Después se añadió lentamente a la mezcla de reacción NaHCO₃ saturado (10 ml). La mezcla se extrajo después con EtOAc (2x20 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio metansulfonato de (4S,5R)-1-(6-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metilo (60 mg, 0,10 mmol, 87 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₂₄H₂₉ClF₃N₅O₅S 519,15, encontrado [M+H] 521,1.
- 103N. 2-((4S,5S)-1-(6-((1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetoniitrilo: Una solución de metansulfonato de ((4S,5R)-1-(6-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metilo (60 mg, 0,10 mmol) en DMSO (200 µl) se trató con cianopotasio (13 mg, 0,20 mmol) y se agitó a 40 °C en Ar. La reacción se monitoreó mediante LC/EM. Después de 16 h, la CLEM mostró conclusión. Después de enfriar a ta, se diluyó con NaHCO₃ y EtOAc. Después de la separación de las capas, la capa acuosa se extrajo entonces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x), salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 2-((4S,5S)-1-(6-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetoniitrilo (47 mg, 0,09 mmol, 89 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₂₄H₂₆ClF₃N₆O₂ 522,18, encontrado [M+H] 523,1.
- Ejemplo 103, Isómero 1 e Isómero 2: HCl 3,6 M en MeOH/MeOAc (424 µl, 1,55 mmol) se añadió a 2-((4S,5S)-1-(6-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetoniitrilo (47 mg, 0,09 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetoniitrilo y se evaporó para remover metanol y acetoniitrilo. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera. La capa orgánica después fue secada (Na₂SO₄), filtrada y concentrada. El residuo se disolvió en THF (290 µl) y agua (30 µl) a ta, y se añadió LiOH 2M (440 µl, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y la CLEM no mostró material de partida. Después se añadió HCl 3N (0,4 ml) a 0 °C y se calentó a ta. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en CH₃Cn, y se filtró. La purificación por RP-Prep HPLC proporcionó una mezcla diastereomérica. Los diastereómeros fueron preparados por SFC Prep quiral, para proporcionar ejemplo 103, Isómero 1 e Isómero 2 como enantiómeros individuales. Ejemplo 103, Isómero 1 (sólido de color blanco, 8 mg), El análisis CL-EM calculado para C₂₄H₂₇ClF₃N₅O₄ 541,17, encontrado [M+H] 542,1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8,02 (s, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,59 (dd, J=9,0, 2,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,8 Hz, 1H),

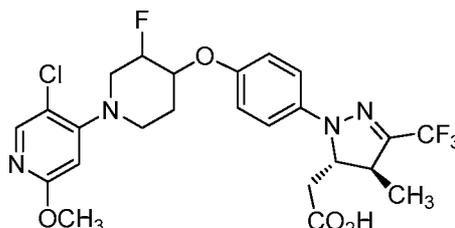
6,42 (s, 1H), 4,84 (td, $J=9,2, 4,3$ Hz, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,69 (d, $J=12,0$ Hz, 2H), 3,14-2,99 (m, 2H), 2,89-2,72 (m, 2H), 2,56 (dd, $J=16,6, 9,0$ Hz, 1H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,82-1,64 (m, 1H), 1,35 (d, $J=7,3$ Hz, 3H), 1,06 (d, $J=6,5$ Hz, 3H). HPLC (método ortogonal, 30 % de disolvente B de partida): TR = 11,1 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 96 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 43 nM.

5

Ejemplo A1 (Isómero 1) e (Isómero 2)

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl

10



A1A. 4-((Trimetilsilil)oxi)-5,6-dihidropiridin-(2H)-carboxilato de bencilo: A una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,3 g, 5,4 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió clorotrimetilsilano (0,8 ml, 6,53 mmol) seguido de trietilamina (1,5 ml, 10,89 mmol). La mezcla heterogénea resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla enfriada se diluyó con hexanos (50 ml), se lavó con NHCO₃ (30 ml) y salmuera (30 ml), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,5 g, 4,91 mmol, 90 % de rendimiento) en forma de un aceite claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22-7,08 (m, 5H), 4,98-4,94 (m, 2H), 4,60 (s a, 1H), 3,77 (q, $J=2,3$ Hz, 2H), 3,42 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 1,94 (s a, 2H), 0,04-0,04 (m, 9H).

15

20

A1B. 3-Fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo: A una solución de 4-((trimetilsilil)oxi)-5,6-dihidropiridin-(2H)-carboxilato de bencilo (1,5 g, 4,98 mmol) en acetonitrilo (31 ml) a ta se le añadió selectfluoro® (2,1 g, 5,97 mmol) en porciones durante 10 min. La mezcla se agitó durante 2 h, después se concentró hasta la sequedad y se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,2 g, 4,78 mmol, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51-7,30 (m, 5H), 5,27-5,16 (m, 2H), 4,97-4,70 (m, 1H), 4,47 (s a, 1H), 4,33-4,18 (m, 1H), 3,59-3,28 (m, 2H), 2,72-2,41 (m, 2H).

25

30

A1C. 3-Fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo: A una solución de 3-fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (880 mg, 3,50 mmol) en MeOH (7 ml) se le añadió borohidruro de sodio (130 mg, 3,50 mmol) lentamente. Después de 1 h, 10 % de KHSO₄ (10 ml) se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x30 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (870 mg, 3,44 mmol, 98 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₁₃H₁₆FNO₃, encontrado [M+H] 253,26 254. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,27 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,75-4,52 (m, 1H), 4,07-3,68 (m, 3H), 3,61-3,04 (m, 2H), 2,22 (d, $J=5,0$ Hz, 1H), 1,93-1,63 (m, 2H).

35

40

A1D. 4-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de bencilo: A una solución de 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (410 mg, 1,62 mmol) en DCM (1,6 ml) y trietilamina (670 µl, 4,86 mmol) se le añadió trifluorometansulfonato de *tert*-butildimetilsililo (390 µl, 1,70 mmol) a 0 °C. Después de 1 h, se añadió lentamente a la mezcla de reacción NHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2x30 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 1,224 mmol, 76 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,20 (m, 5H), 5,05 (s, 2H), 4,43-4,22 (m, 1H), 4,07-3,96 (m, 1H), 3,88-3,62 (m, 2H), 3,59-3,24 (m, 2H), 1,75-1,50 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,02-0,05 (m, 6H).

45

50

A1E. 4-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidina: Una mezcla de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de bencilo (440 mg, 1,20 mmol) y Pd sobre carbono activado (127 mg, 0,120 mmol) en MeOH (12 ml) se purgó con H₂ durante 30 min y se agitó en una atmósfera de H₂ a ta durante 1 h. La mezcla se filtró a través de Celite®, se lavó con EtOAc (30 ml) y MeOH (30 ml) y se concentró para proporcionar el compuesto del título (270 mg, 1,157 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,50-4,27 (m, 1H), 3,97-3,77 (m, 1H), 3,19-3,05 (m, 1H), 2,93 (ddd, $J=13,1, 6,3, 4,1$ Hz, 1H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,62-2,46 (m, 1H), 1,73-1,50 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (d, $J=3,8$ Hz, 6H).

55

A1F. 4-(4-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina: Una mezcla de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidina (194 mg, 0,83 mmol), 4-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina (185 mg, 0,83 mmol) y precatalizador Sphos (6 mg, 8,3 µmol) en THF (1,7 ml) se purgó con argón y se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1M en THF, 1 ml, 1,0 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 2 h, y se añadió lentamente a la mezcla de reacción NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2x10 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secaron (Na₂SO₄) se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía dio 4-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-

fluoropiperidin-1-il)-5 -cloro-2-metoxipiridina (182 mg, 0,49 mmol, 58 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{17}H_{28}ClF_2O_2Si$ 374,16, encontrado [M+H] 374,9.

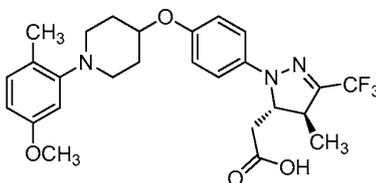
A1G. 1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-fluoropiperidin-4-ol: A una mezcla de 4-(4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina (192 mg, 0,51 mmol) en THF (1,0 ml) se le añadió TBAF (0,6 ml, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 2 h y se añadió lentamente a la mezcla de reacción (NaHCO₃) acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo después con EtOAc (2x10 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía dio el compuesto del título (110 mg, 0,42 mmol, 82 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. El análisis CL-EM calculado para $C_{11}H_{24}ClF_2O_2$ 260,07, encontrado [M+H] 261,0.

A1H. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución de 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (86 mg, 0,27 mmol) y 1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-fluoropiperidin-4-ol (47 mg, 0,18 mmol) en tolueno (2,2 ml) se le añadió tributilfosfina (75 µl, 0,29 mmol). Mientras se agitaba, (E)-diazen-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (73 mg, 0,29 mmol) se añadió en porciones a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 120 min. La mezcla se enfrió a ta y se añadieron 6 ml de hexanos a la mezcla y se formó un sólido de color blanco. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. La purificación mediante cromatografía produjo 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (20 mg, 0,036 mmol, 20 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. El análisis CL-EM calculado para $C_{25}H_{27}ClF_4N_4O_4$ 558,2, encontrado [M+H] 559,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97-7,87 (m, 1H), 7,04-6,97 (m, 2H), 6,93-6,86 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,86-4,61 (m, 1H), 4,31 (ddd, J=10,6, 7,5, 3,6 Hz, 2H), 3,87-3,79 (m, 3H), 3,70-3,58 (m, 4H), 3,41-3,26 (m, 1H), 3,20-3,09 (m, 2H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,72 (dd, J=16,1, 3,1 Hz, 1H), 2,34 (dd, J=16,1, 10,1 Hz, 1H), 2,25-2,13 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,27 (d, J=7,0 Hz, 3H).

Ejemplo A1 (Isómero 1) e (Isómero 2): A una solución en agitación de 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (18 mg, 0,032 mmol) en THF (0,3 ml) y agua (30 µl) a ta se le añadió solución de LiOH (40 µl, 0,081 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Después, HCl 1N (80 µl, 0,081 mmol) se añadió a 0 °C a pH = 4-5, seguido de calentamiento a ta. El disolvente se evaporó y el residuo se extrajo con EtOAc 3 veces. Las porciones orgánicas se secaron sobre N₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Los diastereómeros se separaron mediante SFC preparativa quiral para proporcionar el ejemplo A1, Isómero 1 e Isómero 2 como estereoisómeros individuales. Ejemplo A1, isómero 1: (sólido de color blanco, 5 mg). El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{25}ClF_4N_4O_4$ 544,2, encontrado [M+H] 545,2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 8,03 (s, 1H), 7,20-6,97 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 4,94-4,73 (m, 1H), 4,58-4,41 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,80-3,69 (m, 1H), 3,48-3,30 (m, 2H), 3,19 (dt, J=12,4, 7,3 Hz, 1H), 3,1 1-3,02 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 2H), 1,91-1,79 (m, 2H), 1,36-1,30 (m, 3H). HPLC (Método ortogonal, 50 % de disolvente B de partida): TR = 9,2 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 184 nM. Ejemplo A1, isómero 2: (sólido de color blanco, 5 mg). El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{25}ClF_4$ 404 544,2, encontrado [M+H] 545,2. RMN ¹H(400MHZ, CD₃CN) δ 8,03 (s, 1H), 7,15-6,92 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 4,92-4,58 (m, 1H), 4,47 (s a, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,81-3,66 (m, 1H), 3,46-3,30 (m, 2H), 3,24-3,13 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 2H), 2,08 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,84 (dd, J=8,7, 3,9 Hz, 1H), 1,35-1,30 (m, 3H). HPLC (Método ortogonal, 50 % de disolvente B de partida): TR = 9,1 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 218 nM.

Ejemplo A2

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(1-(5-metoxi-2-metilfenil)piperidin-4-iloxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



A2A. 1-(5-Metoxi-2-metilfenil)piperidin-4-ona: A un matraz de fondo redondo se le añadieron 5-metoxi-2-metilaniolina (265 mg, 1,93 mmol), K₂CO₃ (40 mg, 0,29 mmol) y etanol (2,5 ml). A esta mezcla a 100 °C se le añadió una suspensión de 1-bencil-1-metil-4-oxopiperidin-1-ilo, sal yoduro (960 mg, 2,9 mmol) en agua (1 ml) durante 20 min, y se continuó agitando y calentandodurante 1 h. La solución se enfrió a ta y después se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice para dar 1-(5-metoxi-2-metilfenil)piperidin-4-ona (120 mg, 0,55 mmol, 28 % de rendimiento) en forma de un aceite claro. El análisis CL-EM calculado para $C_{13}H_{17}NO_2$: 219,1, encontrado [M+H] 220,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,69-6,54 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,23 (t, J=6,1 Hz, 4H), 2,63 (t, J=6,1 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H).

A2B. 1-(5-Metoxi-2-metilfenil)piperidin-4-ol: A un matraz de fondo redondo se le añadieron 1-(5-metoxi-2-metilfenil)piperidin-4-ona (110 mg, 0,49 mmol), THF (2 ml) y NaBH₄ (19 mg, 0,49 mmol), y la solución se agitó a

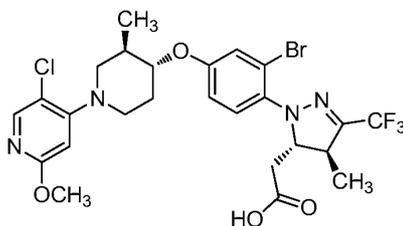
ta durante 30 min. La reacción se inactivó con agua (1 ml), y la mezcla se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en sílice para dar el compuesto del título (95 mg, 0,43 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un aceite claro. El análisis CL-EM calculado para C₁₃H₁₉NO₂: 221,3, encontrado [M+H] 222,2. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,09 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,62 (d, J=2,8 Hz, 1H), 6,55 (dd, J=8,3, 2,5 Hz, 1H), 3,86 (d, J=3,3 Hz, 1H), 3,18-3,06 (m, 2H), 2,79-2,65 (m, 2H), 2,27-2,23 (m, 3H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,75 (dtd, J=12,7, 9,3, 3,7 Hz, 2H), 1,48 (s a, 1H).

A2C. 2-((4S,5S)-1-(4-(1-(5-Metoxi-2-metilfenil)piperidin-4-iloxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A un matraz de fondo redondo se le añadió 1-(5-metoxi-2-metilfenil)piperidin-4-ol (35 mg, 0,16 mmol), 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (50 mg, 0,16 mmol), tolueno (1 ml), BU₃P (0,062 ml, 0,25 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (63,8 mg, 0,253 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C durante 1 h. La solución de reacción se enfrió y se diluyó con heptano. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para dar 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-metoxi-2-metilfenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (45 mg, 0,087 mmol, 55 % de rendimiento) en forma de un aceite claro. El análisis CL-EM calculado para C₂₇H₃₂F₃N₃O₄: 519,2, encontrado [M+H] 520,2.

Ejemplo A2: A un matraz de fondo redondo se le añadió 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-metoxi-2-metilfenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (45 mg, 0,087 mmol), LiOH 2M (0,26 ml, 0,52 mmol) y THF (1 ml). La solución de reacción se agitó a ta durante 1,5 h, y la solución se acidificó con HCl 1 N a pH <4. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), y después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Prep-HPLC para dar ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(1-(5-metoxi-2-metilfenil)piperidin-4-iloxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético (31 mg, 0,062 mmol, 71 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₃₀F₃N₃O₄: 505,2, encontrado [M+H] 506,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,12-7,03 (m, 3H), 6,99 (d, J=9,1 Hz, 2H), 6,59 (s a, 1H), 6,55 (dd, J=8,3, 1,9 Hz, 1H), 4,45 (d, J=3,9 Hz, 2H), 3,72 (s, 4H), 3,39-3,33 (m, 2H), 3,05 (d, J=4,4 Hz, 2H), 2,78 (t, J=9,9 Hz, 2H), 2,66 (dd, J=16,2, 3,0 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (s a, 2H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,27 (d, J=6,9 Hz, 3H). hGPR40 EC₅₀ = 161 nM.

30 Ejemplo A3

Ácido 2-((4S,5S)-1-(2-bromo-4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



A3A. (4S,5R)-1-(4-Bromofenil)-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol: A una solución de ((4S,5R)-1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)methanol (1G, 285 mg, 0,845 mmol) e imidazol (151 mg, 2,198 mmol) en diclorometano (2,7 ml) a ta se le añadió una solución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (171 mg, 1,10 mmol) en CH₂Cl₂ (1,4 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 19 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con EtOAc (70 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x30 ml) y NaCl saturado (20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y evaporó. La cromatografía (SiO₂, 9/1 de Hex/éter) del material en bruto proporcionó (4S,5R)-1-(4-bromofenil)-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (351 mg, 92 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CL-EM [M+H] 451, 453.

A3B. (4S,5R)-5-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol: Un matraz que contenía una suspensión de (4S,5R)-1-(4-bromofenil)-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (351 mg, 0,778 mmol), bis(pinacolato)diboro (230 mg, 0,897 mmol) y acetato de potasio (232 mg, 2,340 mmol) en DMF (1,4 ml) se evacuó y se volvió a llenar con Ar. Se añadió [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (32 mg, 0,039 mmol) a la suspensión y la mezcla se desgasificó por irradiación con ultrasonido en Ar durante 5 min. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 6 h. En este momento, la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta mientras se agitaba durante 12 h más. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta del filtro se enjuagó con EtOAc (80 ml). El filtrado y enjuague combinados se lavaron con Na₂CO₃ al 10 % (2x40 ml), agua (40 ml) and NaCl saturado (40 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. A una solución del residuo e imidazol (116 mg, 1,69 mmol) en CH₂Cl₂ (2,1 ml) a ta se le añadió gota a gota una solución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (132 mg, 0,85 mmol) en CH₂Cl₂ (1,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 14 h y después se diluyó con EtOAc (80 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x40 ml) y NaCl

saturado (40 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El material en bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 , 95/5 a 9/1 de Hex/éter) para proporcionar (4S,5R)-5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (318 mg, 82 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CL-EM [M+H] 499.

5 A3C. 4-((4S,5R)-5-(((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)fenol: A una solución en agitación de (4S,5R)-5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (227 mg, 0,455 mmol) en EtOAc (2,0 ml) a ta se le añadió gota a gota peróxido de hidrógeno al 30 % (0,7 ml, 6,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 21 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con 10 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (11 ml). La
10 mezcla acuosa resultante se agitó a ta durante 2 h y después se extrajo con EtOAc (3x40 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl saturado (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La cromatografía (SiO_2 , 7/3 de Hex/EtOAc) del residuo en bruto proporcionó 4-((4S,5R)-5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)fenol (156 mg, 88 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: CL-EM [M+H] 389.

15 A3D. 3-Bromo-4-((4S,5R)-5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)fenol: A una solución en agitación de 4-((4S,5R)-5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)fenol (44,5 mg, 0,115 mmol) en CH_2Cl_2 (2,3 ml) a 0 °C se le añadió perbromuro de bromuro de piridinio (41 mg, 0,115 mmol) en tres porciones. La solución se volvió de color púrpura después de la adición en porciones y se agitó hasta que se volvió de negra a clara, antes de la adición de la siguiente porción.
20 Después de la adición de la última porción, la mezcla de reacción se agitó hasta la decoloración y después se inactivó con 10 % de $\text{Na}_2\text{SO}_2\text{O}_3$ (4,0 ml). La mezcla acuosa se dejó calentar a ta y se agitó durante 30 min. La mezcla final se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 al 5 % (2x30 ml) y NaCl saturado (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. A una solución del residuo en CH_2Cl_2 (0,5 ml) a ta se le añadió una solución de cloruro de *terc*-butildimetilsililo (32 mg, 0,206 mmol) en CH_2Cl_2 (0,25 ml), gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 7,3 h. En este tiempo, se añadieron imidazol adicional (28 mg, 0,407 mmol) y una solución de cloruro de *terc*-butildimetilsililo (32 mg, 0,206 mmol) en diclorometano (0,25 ml), y la agitación a ta se continuó durante 11 h más. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado (2x20 ml) y NaCl saturado (20 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. A una solución del residuo resultante en DMF (0,45 ml) se le añadió agua (0,05 ml) seguida por carbonato de cesio (30 mg, 0,092 mmol). La solución de color amarillo resultante se agitó a ta durante 26 h. Después de este tiempo, La solución se diluyó con éter (40 ml) y se lavó con NaCl saturado (20 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó, y el material en bruto se sometió a cromatografía (SiCO_2 , 4/1Hex/EtOAc) para dar una mezcla de bromuros de arilo isómericos (30 mg). Esta mezcla isomérica se separó por cromatografía (SiO_2 , 96/4 de CHCl_3 /éter) para proporcionar 3-bromo-4-((4S,5R)-5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)fenol (11 mg, 14,21 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CL-EM [M+H] 467, 469.

35 A3E. 4-((3R,4R)-4-(3-Bromo-4-((4S,5R)-5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)fenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina: A una solución en agitación de 3-bromo-4-((4S,5R)-5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)fenol (10,2 mg, 0,022 mmol), (3R,4S)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol (811, 11 mg, 0,042 mmol) y trifenilfosfina (13 mg, 0,049 mmol) en THF (0,2 ml) a ta se le añadió azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (11 mg, 0,047 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 59 h y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 , 96/4 CHCl_3 /éter) para proporcionar 4-((3R,4R)-4-(3-Bromo-4-((4S,5R)-5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)fenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina (14 mg, 66 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CL-EM [M+H] 705, 707, 709.

45 A3F. ((4S,5R)-1-(2-Bromo-4-((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)methanol: 4-((3R,4R)-4-(3-Bromo-4-((4S,5R)-5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)fenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-cloro-2-

metoxipiridina se disolvió en una solución de HCl/MeOH, MeOAc ~1,1M [3,25 ml, preparada por la adición de AcCl (0,25 ml) a MeOH (3,0 ml) a 0 °C y después agitando a ta durante 30 min]. La solución resultante se dejó reposar a ta durante 12 h. Después de este tiempo, la solución se diluyó con MeCN (4 ml) y se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc (40 ml), se lavó con 5 % de NaHCO_3 (2x20 ml) y NaCl saturado (20 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y concentró. La cromatografía (SiO_2 , 4/1 a 7/3 de Hex/EtOAc) del material en bruto proporcionó ((4S,5R)-1-(2-bromo-4-((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)methanol (9 mg, 82 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CL-EM [M+H] 591, 593.

50 A3G. Metansulfonato de ((4S,5R)-1-(2-bromo-4-((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metilo: A una solución de ((4S,5R)-1-(2-bromo-4-((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metanol (9 mg, 0,016 mmol) y cloruro de metansulfonilo (2 μl , 0,026 mmol) en CH_2Cl_2 (0,3 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (5 μl , 0,036 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C y durante 3 h mientras se calentaba a ta. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaHCO_3 saturado (2x15 ml) y NaCl saturado (15 ml). La solución de EtOAc se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El secado al vacío dio metansulfonato de ((4S,5R)-1-(2-bromo-4-((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metilo (10 mg, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillento: CL-EM [M+H] 669, 671.
65

A3H. 2-((4S,5S)-1-(2-Bromo-4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo: A una solución de metansulfonato de ((4S,5R)-1-(2-bromo-4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metilo (10 mg, 0,015 mmol) en DMSO (0,2 ml) se le añadió cianuro de potasio (2,0 mg, 0,030 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C y se agitó a esta temperatura en Ar durante 8,5 h. En este tiempo, la mezcla se enfrió a ta y se agitó durante 12 h más. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x15 ml), agua (2x15 ml) y NaCl saturado (10 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El material en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂, 7/3 de Hex/EtOAc) para dar 2-((4S,5S)-1-(2-bromo-4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo (7 mg, 78 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CL-EM [M+H] 600, 602.

A3I. 2-((4S,5S)-1-(2-Bromo-4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: 2-((4S,5S)-1-(2-Bromo-4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo (7 mg, 0,012 mmol) se disolvió en una solución de HCl/MeOH, CH₂Cl₂, MeOH de ~3M [3,8 ml, preparada por la adición de AcCl (0,8 ml) a una solución 3/2 de CH₂Cl₂/MeOH (3,0 ml) a 0 °C y después agitando a ta durante 20 min]. La solución resultante se dejó reposar a ta durante 29 h. Después de este tiempo, la solución se evaporó y el material aceitoso restante se evaporó de MeOH (2x4 ml). El residuo se disolvió en solución de HCl/MeOH, MeOAc ~3M [3,8 ml, preparada por la adición de AcCl (0,8 ml) a MeOH (3,0 ml) a 0 °C y después se agitó a ta durante 30 min]. La solución resultante se calentó a 40 °C y se dejó reposar a esta temperatura durante 23 h. Después de este tiempo, la solución se enfrió a ta, se diluyó con MeCN (4 ml) y se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc (40 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x35 ml) y NaCl saturado (30 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El material en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂, 4/1 de Hex/EtOAc) para proporcionar 2-((4S,5S)-1-(2-bromo-4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (7 mg, 89 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CL-EM [M+H] 633, 635.

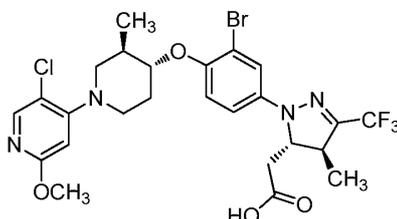
Ejemplo A3: A una solución en agitación de 2-((4S,5S)-1-(2-bromo-4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (6,5 mg, 10,25 μmol) en THF (0,5 ml) y agua (0,04 ml) a ta se le añadió hidróxido de litio acuoso 1,0 (0,04 ml, 0,040 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 13,5 h y después se evaporó parcialmente para remover la mayoría del THF. La solución restante se repartió entre agua (40 ml) y Hex (15 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 mediante la adición gota a gota de HCl 1M, y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se secó al vacío para proporcionar ácido 2-((4S,5S)-1-(2-bromo-4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético (6 mg, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: CL-EM [M+H] 619, 621. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,96 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,99 (dt, J = 4,1, 8,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,66 (dd, J = 12,2, 9,3 Hz, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,41 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H). Método analítico (Método Zorbax, 0 % de disolvente B de partida): TR = 8,69 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 844 nM.

40

Ejemplo A4

Ácido 2-((4S,5S)-1-(3-bromo-4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

45



A4A. 2-((4S,5S)-4-Metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo: Un matraz que contenía una suspensión de 2-((4S,5S)-1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo (11, 645 mg, 1,863 mmol), bis(pinacolato)diboro (560 mg, 2,183 mmol) y acetato de potasio (573 mg, 5,78 mmol) en DMF (3,4 ml) se evacuó y se volvió a llenar con Ar. Se añadió [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano (76 mg, 0,093 mmol) a la suspensión y la mezcla se desgasificó mediante irradiación de ultrasonido en Ar durante 5 min. La mezcla se calentó a 78 °C y se agitó a esta temperatura durante 10,8 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta del filtro se enjuagó con EtOAc (130 ml). El filtrado y enjuague combinados se lavaron con 10 % de Na₂CO₃ (50 ml), NaHCO₃ saturado (70 ml), agua (70 ml) y NaCl saturado (50 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El material en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂, 4/1 a 7/3 de Hex/EtOAc) para proporcionar 2-((4S,5S)-4-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-

55

(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo (642 mg, 88 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CL-EM [M+H] 394.

A4B. 2-((4S,5S)-1-(4-Hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo: A una solución en agitación del 2-((4S,5S)-4-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo (572 mg, 1,455 mmol) en EtOAc (6,4 ml) a ta se le añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (2,3 ml, 22,52 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 22 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con 10 % de Na₂S₂O₃ (35 ml). La mezcla acuosa resultante se agitó a ta durante 2 h y después se extrajo con EtOAc (3x50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl saturado (40 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La cromatografía (SiO₂, 3/2 Hex/EtOAc) del material en bruto proporcionó 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo (391 mg, 94 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillento: CL-EM [M+H] 284.

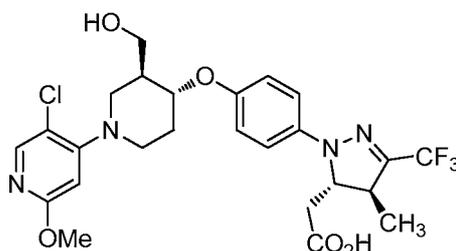
A4C. 2-((4S,5S)-1-(3-Bromo-4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo: A una solución en agitación del 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo (179 mg, 0,489 mmol), (3R,4S)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol (811, 228 mg, 0,881 mmol) y trifenilfosfina (262 mg, 0,988 mmol) en THF (2,9 ml) a ta se le añadió azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (231 mg, 0,984 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 24 h y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂ 230-400 mallas, 96/4 de CHCl₃/éter) para proporcionar 2-((4S,5S)-1-(3-bromo-4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo (257 mg, 87 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CL-EM [M+H] 600, 602.

A4D. 2-((4S,5S)-1-(3-Bromo-4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: 2-((4S,5S)-1-(3-Bromo-4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo (258 mg, 0,425 mmol) se disolvió en solución de HCl/MeOH, CH₂Cl₂, MeOAc ~3M [12,6 ml, preparada por la adición de AcCl (2,6 ml) a 3/2 CH₂Cl₂/MeOH (10,0 ml) a 0 °C y después agitando a ta durante 20 min]. La solución resultante se dejó reposar a ta durante 18 h. La solución se evaporó y el material aceitoso restante se eliminó de MeOH (2x10 ml). El residuo se disolvió en solución de HCl/MeOH, MeOAc ~3M [12,6 ml, preparada por la adición de AcCl (2,6 ml) a MeOH (10,0 ml) a 0 °C y después agitando a ta durante 30 min]. La solución resultante se calentó a 40 °C y se dejó reposar a esta temperatura durante 23 h. Después de este tiempo, la solución se enfrió a ta, se diluyó con MeCN (10 ml) y se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc (60 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x35 ml) y NaCl saturado (30 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El material en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂, 4/1 Hex/EtOAc) para proporcionar 2-((4S,5S)-1-(3-bromo-4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo, 2-((4S,5S)-1-(3-bromo-4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo (247 mg, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: CL-EM [M+H] 633, 635.

Ejemplo A4: A una solución en agitación de 2-((4S,5S)-1-(3-bromo-4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (44 mg, 0,069 mmol) en THF (2,0 ml) y agua (0,2 ml) a ta se le añadió hidróxido de litio acuoso 1,0 M (0,2 ml, 0,200 mmol). Después de agitar a ta durante 4,5 h, la mezcla de reacción se evaporó parcialmente para retirar la mayoría del THF. La solución restante se repartió entre agua (50 ml) y Hex (15 ml). La capa acuosa se acidificó a pH mediante la adición gota a gota de HCl 1M, y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se secó al vacío para proporcionar ácido 2-((4S,5S)-1-(3-bromo-4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético (43 mg, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: CL-EM [M+H] 619, 621. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,97 (s, 1H), 7,36 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J= 9,0, 2,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,02 (dt, J= 3,9, 8,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,84 (dd, J=16,5, 3,1 Hz, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,35 (d, J= 7,1 Hz, 3H), 1,17 (d, J= 6,7 Hz, 3H). Método analítico (Método Zorbax, 50 % de disolvente B de partida): TR = 8,55 min, HI: 100 %. hGPR40 EC50 = 45 nM.

Ejemplo B1

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((3S,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(hidroximetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

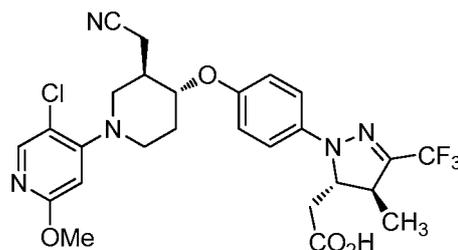


- 5 B1A. 3-Etil-4-hidroxipiperidin-1,3-dicarboxilato de (3R,4S)-1-*terc*-butilo: A un matraz de 1 litro con agua del grifo (240 ml) se le añadió sacarosa (24 g, 11 mmol) y levadura de repostero (24 g, 11,06 mmol). La mezcla se agitó a 32 °C durante 30 min y se añadió 3-etil-4-oxopiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (3 g, 11,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 32 °C durante 60 h, y se filtró a través de celite. Los sólidos se lavaron con CH₂Cl₂ (3x). El filtrado se extrajo con CH₂Cl₂ (3x) y las capas orgánicas se lavaron sucesivamente con agua, se secaron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,22 g, 8,12 mmol, 73,5 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ 4,32-4,25 (m, 1H), 4,19 (d, J=7,3 Hz, 2H), 3,77-3,61 (m, 1H), 3,48-3,36 (m, 1H), 3,33-3,22 (m, 1H), 3,15-3,04 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,65 (s, 1H), 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3H).
- 10 B1B. 4-Hidroxi-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de (3S,4S)-*terc*-butilo: A una solución de 3-etil-4-hidroxipiperidin-1,3-dicarboxilato de (3R,4S)-1-*terc*-butilo (1,48 g, 5,41 mmol) en THF (54,1 ml) a 0 °C se le añadió LAH (0,247 g, 6,50 mmol) en porciones, y la mezcla se calentó posteriormente a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 7 h, después se enfrió a 0 °C. A esta mezcla se le añadió 0,2 ml de agua, 0,2 ml de NaOH al 15 %, y tres porciones de 0,2 ml de agua. Después de agitar durante 0,5 h, la mezcla se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró y se volvió a disolver en EtOAc. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,0 g, 4,3 mmol, 80 % de rendimiento). RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 4,27-4,15 (m, 1H), 3,79 (d, J=5,7 Hz, 2H), 3,64-3,48 (m, 2H), 3,41 (d, J=9,2 Hz, 2H), 3,27-3,15 (m, 1H), 1,93-1,78 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 2H).
- 20 B1C. (3S,4S)-3-(Hidroximetil)piperidin-4-ol, sal TFA: A una solución de 4-hidroxi-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de (3S,4S)-*terc*-butilo (1,0 g, 4,3 mmol) en DCM (22 ml) se le añadió TFA (3,33 ml, 43,2 mmol). La solución de reacción se agitó durante 2 h y se evaporó hasta la sequedad para dar (3S,4S)-3-(hidroximetil)piperidin-4-ol, sal TFA en forma de una espuma incolora (1,7 g, 4,73 mmol, 100 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₆H₁₃NO₂: 131,1, encontrado: [M+H] 132,0.
- 25 B1D. (3S,4S)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(hidroximetil)piperidin-4-ol: A una solución de (3S,4S)-3-(hidroximetil)piperidin-4-ol, sal TFA (1,55 g, 4,32 mmol) y K₂CO₃ (2,69 g, 19,4 mmol) en DMSO (14,4 ml) se le añadió 4-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina (1,01 g, 4,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,68 g, 2,49 mmol, 57,7 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₁₂H₁₇C₁N₂O₃: 272,1, encontrado: [M+H] 273,1.
- 30 B1E. (3S,4S)-3-(((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)metil)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-ol: A una solución de (3S,4S)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(hidroximetil)piperidin-4-ol (0,68 g, 2,493 mmol) en DMF (12,47 ml) se le añadió imidazol (0,25 g, 3,7 mmol) y TBDPS-C1 (0,71 ml, 2,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-ol en forma de un aceite incoloro (0,9 g, 1,76 mmol, 70,6 % de rendimiento). Los isómeros cis fueron sometidos a SFC para separación quiral. El isómero deseado como pico 1 se obtuvo como (3S,4S)-3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-ol (0,34 g, 0,67 mmol, 27 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₂₈H₃₅ClN₂O₃Si: 510,2, encontrado: [M+H] 511,1.
- 35 B1F. 2-((4S,5S)-1-(4-(((3S,4R)-3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución de (3S,4S)-3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-ol (129 mg, 0,25 mmol), 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (80 mg, 0,25 mmol), y BU₃P (100 µl, 0,40 mmol) en tolueno (3,16 ml) se le añadió (E)-diazén-1,2-dilbis(piperidin-1-ilmetanona) (102 mg, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se sonicó durante 2 h, y después se vertió en hexanos (5 ml). La mezcla resultante se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título (143 mg, 0,177 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. El análisis CL-EM calculado para C₄₂H₄₈ClF₃N₄O₅Si: 808,3, encontrado: [M+H] 809,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-d) δ 7,96 (s, 1H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,58-7,49 (m, 2H), 7,46-7,32 (m, 4H), 7,27 (s, 2H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 2H), 6,27-6,22 (m, 1H), 4,43-4,32 (m, 2H), 3,97-3,79 (m, 5H), 3,69 (s, 3H), 3,61-3,53 (m, 1H), 3,52-3,39 (m, 1H), 3,25-3,06 (m, 1H), 2,98-2,69 (m, 3H), 2,40 (dd, J=16,2, 10,2 Hz, 1H), 2,31-2,09 (m, 2H), 1,77 (s, 1H), 1,33 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,09-1,00 (m, 9H).
- 50 B1G. 2-((4S,5S)-1-(4-(((3S,4R)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(hidroximetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución de 2-((4S,5S)-1-(4-(((3S,4R)-3-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (130 mg, 0,161 mmol) en THF (803 µl) se le añadió TBAF/THF 1M (201 µl, 0,201 mmol). La reacción se agitó durante 2,5 h y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (65 mg, 0,114 mmol, 70,9 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₃₀ClF₃N₄O₅: 570,2, encontrado: [M+H] 571,2. RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃-d) δ 7,98 (s, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,96-6,85 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,46-4,35 (m, 1H), 4,31 (td, J=7,9, 4,2 Hz, 1H), 3,98-3,79 (m, 5H), 3,76-3,67 (m, 3H), 3,57 (dt, J=12,2, 1,8 Hz, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,19 (ddd, J=7,0, 3,8, 1,3 Hz, 1H), 2,97-2,84 (m, 2H), 2,79 (dd, J=16,3, 3,1 Hz, 1H), 2,41 (dd, J=16,2, 10,2 Hz, 1H), 2,31-2,11 (m, 3H), 1,89 (dd, J=8,6, 4,2 Hz, 1H), 1,34 (d, J=7,0 Hz, 3H).
- 65

El ejemplo B1 se sintetizó a partir de B1G de acuerdo con el método del ejemplo 1. El análisis CL-EM calculado para $C_{25}H_{28}ClF_3$ 405: 556,2, encontrado: $[M+H]$ 557,2. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,98 (s, 1H), 7,17-7,05 (m, 2H), 7,02-6,86 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,50-4,28 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,76 (d, $J=4,2$ Hz, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,71 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 2,56-2,41 (m, 1H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,09 (s, 1H), 1,82-1,69 (m, 1H), 1,31 (d, $J=7,3$ Hz, 3H). hGPR40 EC_{50} = 2483 nM.

Ejemplo B2

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(cianometil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

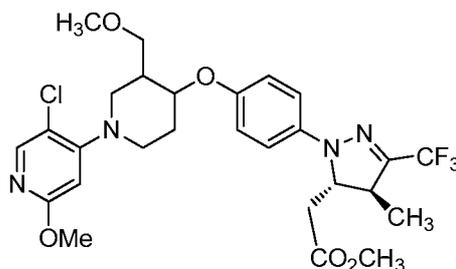


B2A. 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(cianometil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución enfriada (0 °C) de 2-((4S,5S)-1-(4-(((3S,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(hidroximetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (21 mg, 0,037 mmol) en CH_2Cl_2 (306 μ l) TEA (15,38 μ l, 0,110 mmol) y Ms-Cl (5,73 μ l, 0,074 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, después se inactivó con agua, se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con HCl 1N, $NaHCO_3$, salmuera, se secó sobre $Na_2SO_4/MgSO_4$ y se concentró por vacío para dar 2-((4S,5S)-1-(4-(((3S,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-((metilsulfonil)oxi)metil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo en forma de una espuma clara (23 mg, 0,035 mmol, 96 % de rendimiento). Al intermedio, disuelto en DMSO (153 μ l), se le añadió cianuro de sodio (7 mg, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche y se inactivó con agua. La solución se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (23 mg, 0,040 mmol, 108 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{27}H_{29}ClF_3$ 504: 579,2, encontrado: $[M+H]$ 580,2.

El ejemplo B2 (6,5 mg, 35,8 % de rendimiento) se sintetizó a partir de B2B mediante el método del ejemplo 1. El análisis CL-EM calculado para $C_{26}H_{27}ClF_3N_5O_4$: 565,1, encontrado: $[M+H]$ 565,8. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 8,01 (s, 1H), 7,17-7,04 (m, 2H), 7,03-6,92 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,54-4,36 (m, 1H), 4,31-4,15 (m, 1H), 4,01-3,85 (m, 4H), 3,80-3,65 (m, 1H), 3,43-3,27 (m, 1H), 3,19-2,96 (m, 2H), 2,80-2,64 (m, 3H), 2,50 (dd, $J=16,5, 9,7$ Hz, 1H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,25 (dd, $J=13,4, 2,9$ Hz, 1H), 1,76 (d, $J=10,8$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). Método analítico (Método ortogonal): TR = 11,39 min, HI: 96,8 %. hGPR40 EC_{50} = 586 nM. hGPR40 IP1 EC_{50} = 362 nM.

Ejemplo B3, Isómero 1, Isómero 2 e Isómero 3

2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(metoximetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo



B3A. 4-Hidroxi-3-(metoximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de 4-hidroxi-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (230 mg, 1,0 mmol) en THF (3,3 ml) en un baño de hielo se le añadió NaH (56 mg, 1,4 mmol). Después de 10 min, se añadió MeI (75 μ l, 1,2 mmol). Después de agitar durante 2 h, la reacción se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del

título en forma de un aceite incoloro (140 mg, 0,571 mmol, 57,4 % de rendimiento).

B3B. 3-(Metoximetil)piperidin-4-ol, sal TFA: 4-hidroxi-3-(metoximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (140 mg, 0,57 mmol) en DCM (2,85 ml) se le añadió TFA (440 μ l, 5,7 mmol). Después de agitar durante 3 h, la mezcla se evaporó para dar 3-(metoximetil)piperidin-4-ol, sal TFA en forma de un aceite beige (235 mg, 0,630 mmol, 110 %

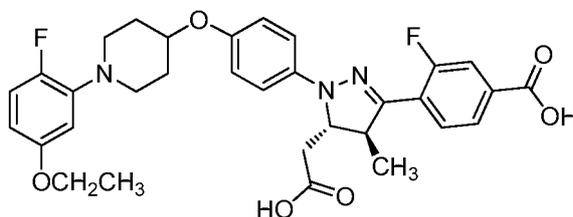
de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_7H_{15}NO_2$: 145,1, encontrado: [M+H] 146,0

B3C. 1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(metoximetil)piperidin-4-ol: A una solución de 3-(metoximetil)piperidin-4-ol, sal TFA (235 mg, 0,630 mmol) y K_2CO_3 (348 mg, 2,52 mmol) en DMSO (2,1 ml) se le añadió 4-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina (140 mg, 0,630 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se lavó sucesivamente con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (120 mg, 0,418 mmol, 66,5 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{13}H_{19}ClN_2O_3$: 286,1, encontrado: [M+H] 287,1.

Ejemplo B3: El compuesto del título se sintetizó a partir de B3C de acuerdo con el método del ejemplo B1 para dar, después de separación quiral por SFC: Isómero 1: (16,5 mg, 24,2 %). El análisis CL-EM calculado para $C_{26}H_{30}ClF_3N_4O_5$: 570,2, encontrado: [M+H] 571,2. RMN 1H (500 MHz, CD_3CN) δ 7,97 (s, 1H), 7,06 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,51-4,35 (m, 1H), 4,29-4,20 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,65-3,47 (m, 3H), 3,47-3,42 (m, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,90 (m, 2H), 2,68-2,57 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,22-2,11 (m, 2H), 1,84-1,68 (m, 2H), 1,30-1,20 (m, 3H). hGPR40 EC_{50} = 352 nM. Isómero 2: (13,7 mg, 20 %). El análisis CL-EM calculado para $C_{26}H_{30}ClF_3N_4O_5$: 570,2, encontrado: [M+H] 571,2. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7,98 (s, 1H), 7,14-7,03 (m, 2H), 7,00-6,91 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,51-4,38 (m, 1H), 4,29 (d, $J=4,2$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75-3,64 (m, 1H), 3,61-3,48 (m, 3H), 3,39-3,30 (m, 1H), 3,29-3,19 (s, 3H), 3,09-2,88 (m, 3H), 2,72 (dd, $J=16,6, 3,2$ Hz, 1H), 2,49 (dd, $J=16,5, 9,5$ Hz, 1H), 2,18 (dd, $J=8,3, 3,9$ Hz, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,30 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). hGPR40 EC_{50} = 768 nM. Isómero 3: (16,2 mg, 23,7 %). El análisis CL-EM calculado para $C_{26}H_{30}ClF_3N_4O_5$: 570,2, encontrado: [M+H] 571,2. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,98 (s, 1H), 7,05 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,08-3,91 (m, 2H), 3,83-3,71 (m, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,41-3,24 (s, 3H), 3,18-2,99 (m, 4H), 2,62 (d, $J=15,4$ Hz, 1H), 2,47-2,27 (m, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,81-1,62 (m, 1H), 1,25 (d, $J=6,3$ Hz, 3H). hGPR40 EC_{50} = 1997 nM.

Ejemplo B4

Ácido 4-((4S,5S)-5-(carboximetil)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-3-fluorobenzoico



B4A. 4-((4S,5S)-5-(Cianometil)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-3-fluorobenzonitrilo: B4A se preparó a partir de 4-((4S,5S)-5-(cianometil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-3-fluorobenzonitrilo (94A) siguiendo el procedimiento para la preparación de 4-((4S,5S)-5-(cianometil)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (93B): CL-EM [M+H] 556.

B4B. 4-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-3-fluorobenzoato de metilo: B4A (7 mg, 0,012 mmol) Se disolvió en una solución de HCl/MeOH, CH_2Cl_2 , MeOAc ~3M [6,3 ml, preparada mediante la adición de AcCl (1,3 ml) a una solución 3/2 de $CHCl_2/MeOH$ (5,0 ml) a 0 °C y después agitando a ta durante 30 min]. La solución resultante se dejó reposar a ta durante 25 h y después se evaporó. El material aceitoso restante se evaporó de MeOH (2x4 ml) y se disolvió en solución de HCl/MeOH, MeOAc ~3M [6,3 ml, preparada por la adición de AcCl (1,3 ml) a MeOH (5 ml) a 0 °C y después agitando a ta durante 30 min]. La solución resultante se calentó a 40 °C y se dejó reposar a esta temperatura durante 23,5 h. En este tiempo, la solución se enfrió a ta, se diluyó con MeCN (4 ml) y se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc (40 ml) y, se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2x20 ml) y NaCl saturado (20 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El material en bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 , 9/1 a 4/1 de Hex/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (5,5 mg, 76 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo: CL-EM [M+H] 622.

Ejemplo B4: A una solución en agitación de 4-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-3-fluorobenzoato de metilo (5,5 mg, 8,76 μ mol) en THF (0,5 ml) y agua (0,04 ml) a ta se le añadió hidróxido de litio acuoso 1,0 M (0,04 ml, 0,040 mmol). Después de agitar a ta durante 6,7 h, la mezcla de reacción se evaporó parcialmente para retirar la mayoría del THF. La solución restante se repartió entre agua (40 ml) y Hex (15 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 mediante la adición gota a gota de HCl 1M, y después se extrajo con CH_2Cl_2 (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se

concentraron. El residuo se secó al vacío para proporcionar el producto deseado (5,3 mg, 99 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: CL-EM [M+H] 594. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 8,09 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J= 12,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,97 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,91 (dd, J=12,2, 9,0 Hz, 1H), 6,56 (a. s, 1H), 6,41 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,39 (a. s, 1H), 3,97 (q, J= 6,8 Hz, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,75 (dd, J= 15,2, 3,0 Hz, 1H), 2,56 (dd, J=15,2, 8,5 Hz, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,37 (t, J= 6,9 Hz, 3H). 1,30 (d, J= 7,0 Hz, 3H). HPLC Analítica (Método Zorbax, 0 % de disolvente B de partida): TR = 8,04 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 4952 nM.

Ejemplo B5, Isómero 1 e Isómero 2

Ácido 2-(3-ciano-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



B5A. Cloruro (4-bromofenil)carbonocianidohidrazónico: A una solución de nitrito de sodio (3,53 g, 49,6 mmol) en agua (21,9 ml) se le añadió a una mezcla agitada de 4-bromoanilina (8,35 g, 47,1 mmol), ácido clorhídrico, 37 % (14,6 ml) y agua (36,5 ml) enfriada a -5 °C. La mezcla resultante se agitó durante 25 min mientras se calentaba hasta 0 °C y después, 2-cloro-3-oxobutanonitrilo (6,34 g, 53,9 mmol), se preparó como se describió en el documento WO2007122241), EtOH (36,5 ml), acetato de sodio (11,7 g, 141 mmol) y agua (146 ml) se añadieron en este orden. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 8,5 h más. Después de este tiempo, la mezcla se filtró y el sólido recolectado se enjuagó cuidadosamente con agua. El sólido se secó por succión seguido de almacenamiento al vacío. El sólido se mantuvo bajo vacío durante 48 h para dar el producto deseado (8,76 g, 66,2 % de rendimiento) en forma de un sólido parduzco: CL-EM [M+H] 258, 260.

B5B. 1-(4-Bromofenil)-3-ciano-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo: Un matraz que contenía una solución de cloruro (4-bromofenil)carbonocianidohidrazónico (753 mg, 2,68 mmol) en dioxano (13,0 ml) se evacuó y se volvió a llenar con Ar. Se añadieron crotonato de metilo (0,48 ml, 4,44 mmol) y carbonato de plata (1,780 mg, 6,39 mmol) a la solución y la suspensión resultante se desgasificó mediante irradiación de ultrasonido en Ar durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 43 °C y se agitó a esta temperatura durante 14 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a ta y se filtró a través de celite. La torta del filtro se enjuagó con EtOAc (100 ml) y el filtrado y enjuague combinados fueron concentrados. El material en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂, 4/1 de Hex/EtOAc) para proporcionar el producto deseado (837 mg, 81 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillento: CL-EM [M+H] 320, 322.

B5C. Ácido 1-(4-bromofenil)-3-ciano-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxílico: A una solución en agitación de 1-(4-bromofenil)-3-ciano-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (837 mg, 2,60 mmol) en THF (40 ml) y agua (4,0 ml) a ta se le añadió hidróxido de litio acuoso 1M (5,7 ml, 5,70 mmol). Después de agitar a ta durante 3,5 h, la mayoría del THF se evaporó y la mezcla restante se repartió entre agua (90 ml) y Hex (40 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 mediante la adición gota a gota de HCl 1M, y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El material en bruto se pasó a través de una columna de SiO₂ que eluía con 9/1 de CH₂Cl₂/MeOH para dar el compuesto del título (657 mg, 70,3 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillento: CL-EM [M+H] 306, 308.

B5D. 2-(1-(4-Bromofenil)-3-ciano-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución en agitación de ácido 1-(4-bromofenil)-3-ciano-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxílico (657 mg, 1,535 mmol) en CH₂Cl₂ (6,5 ml) a 0 °C se le añadieron cloruro de oxalilo 2M/CH₂Cl₂ (1,64 ml, 3,28 mmol) y DMF (3 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y después a ta durante 1,5 h. La mezcla final se evaporó al vacío y el residuo se evaporó de CH₂Cl₂ (2x10 ml) para dar el cloruro de acilo en bruto. Se añadió gota a gota a una solución del cloruro de acilo en bruto anterior trimetilsililidiazometano/éter 2M (3,1 ml, 6,20 mmol) en MeCN (6,0 ml) y THF (6,0 ml) a 0 °C en Ar. La mezcla se agitó durante 4,0 h, mientras se calentaba lentamente hasta 6 °C y después durante 1,8 h a ta. En este momento, la mezcla se evaporó al vacío para proporcionar la diazocetona cruda. A una solución de la diazocetona cruda en MeOH (25,0 ml) en Ar se le añadió una solución de benzoato de plata (126 mg, 0,545 mmol) en trietilamina (1,52 ml, 10,85 mmol), durante 5 min mientras la mezcla se sonicaba en un baño de ultrasonido. Después de sonicar durante 2,0 h a ta, la mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite y la torta del filtro se enjuagó con EtOAc (100 ml). El filtrado y enjuague se combinaron y se evaporaron hasta aproximadamente 5 ml de volumen. El residuo se recogió en EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (70 ml), agua (50 ml), HCl 0,5M (2x25 ml), agua (50 ml) y NaCl saturado (30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El material en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂, 4/1 de Hex/EtOAc) para dar el éster metílico deseado contaminado con éster metílico de ácido de partida. Los ésteres se separaron mediante RF-HPLC (MeOH-H₂O-TFA). Las fracciones que contenían

el éster deseado se combinaron, basificaron con NaHCO_3 sólido y se evaporaron parcialmente a *ta* para retirar la mayoría del MeOH. La mezcla acuosa restante se extrajo con CH_2Cl_2 (3x50 ml) y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El secado al vacío proporcionó el compuesto del título (220 mg, 43 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CL-EM [M+Na] 358, 360.

5 B5E. 2-((4S,5S)- y ((4R,5R)-3-Ciano-4-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: Un matraz que contenía una suspensión de 2-(1-(4-bromofenil)-3-ciano-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (212 mg, 0,631 mmol), bis(pinacolato)diboro (184 mg, 0,717 mmol) y acetato de potasio (216 mg, 2,179 mmol) en DMF (1,4 ml) se evacuó y se volvió a llenar con Ar y después se sonicó en un baño de ultrasonido durante 5 min mientras estaba en Ar. [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (26 mg, 0,032 mmol) se añadió y la mezcla se calentó a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 5,5 h y después se dejó enfriar hasta *ta*. Se añadió gota a gota NaHCO_3 saturado (4 ml) seguido de EtOAc (10 ml). La mezcla se filtró a través de celite y la torta del filtro se enjuagó con EtOAc (40 ml). La mezcla bifásica resultante se diluyó con NaHCO_3 al 5 % (10 ml) y se agitó. La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y NaCl saturado (50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. La cromatografía (SiO_2 , 4/1 de Hex/EtOAc) del material en bruto proporcionó el compuesto del título (117 mg, 48,4 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CL-EM [M+H] 384.

10 B5F. 2-(3-Ciano-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución en agitación de 2-(3-ciano-4-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (117 mg, 0,305 mmol) en EtOAc (1,4 ml) a *ta* se le añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (0,47 ml, 4,60 mmol) gota a gota. Después de agitar a *ta* durante 13,0 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con 10 % de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (8 ml). La mezcla acuosa resultante se agitó a *ta* durante 7,0 h y después se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl saturado (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La cromatografía (SiO_2 , 3/2 de Hex/EtOAc) del material en bruto proporcionó el compuesto del título (76,6 mg, 92 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillento: CL-EM [M+H] 274.

20 B5G. 2-(3-Ciano-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución en agitación de 2-(3-ciano-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (29 mg, 0,106 mmol), 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-ol (93 A) (38 mg, 0,157 mmol) y trifenilfosfina (47 mg, 0,177 mmol) en THF (0,65 ml) a *ta* se le añadió azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (41 mg, 0,174 mmol). La solución resultante se agitó a *ta* durante 18 h y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 , 4/1 de Hex/EtOAc) para dar el éter alquilarílico deseado contaminado con subproducto de reducción con DBAD. La purificación adicional por cromatografía (SiO_2 , 96/4 de CHCl_3 /éter) proporcionó el producto racémico. Los enantiómeros se separaron mediante SFC preparativa quiral para proporcionar: Isómero 1 (sólido de color amarillento, 15,0 mg, 29 % de rendimiento): CL-EM [M+H] 495. Isómero 2 (sólido de color amarillento, 16,6 mg, 32 % de rendimiento): CL-EM [M+H] 495.

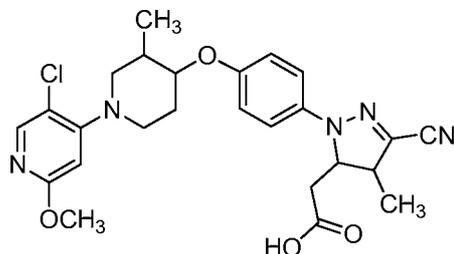
35 Ejemplo B5 Isómero 1 : A una solución en agitación de 3-ciano-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (B5G Isómero 1, 15,0 mg, 0,030 mmol) en THF (0,9 ml) y agua (0,09 ml) a *ta* se le añadió hidróxido de litio acuoso 1,0 M (0,09 ml, 0,090 mmol). Después de agitar a *ta* durante 4,5 h, la mezcla de reacción se evaporó parcialmente para retirar la mayoría del THF. La solución restante se repartió entre agua (40 ml) y Hex (15 ml). La capa acuosa se recolectó, se acidificó a pH mediante la adición gota a gota de HCl 1M y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título (14,5 mg, 0,030 mmol, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento: CL-EM [M+H] 481. RMN ^1H (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,10 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 6,96 (dd, *J* = 12,4, 9,1 Hz, 1H, superpuesto), 6,54 (m, 1H) 6,41 (m, 1H), 4,40 (dt, *J* = 10,2, 3,6 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,97 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,96 (m, 2H) 2,89 (dd, *J* = 16,6, 2,9 Hz, 1H), 2,53 (dd, *J* = 16,6, 10,2 Hz, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, superpuesto), 1,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). Método analítico (Método Zorbax, 0 % de disolvente B de partida): TR = 7,56 min, HI: 99 %. hGPR40 EC50 = 389 nM.

50 Ejemplo B5, Isómero 2: A una solución en agitación del 3-ciano-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (B5G Isómero 2, 16,4 mg, 0,033 mmol) en THF (1,0 ml) y agua (0,1 ml) a *ta* se le añadió hidróxido de litio acuoso 1,0M (0,1 ml, 0,100 mmol). Después de agitar a *ta* durante 5,0 h, la mezcla de reacción se evaporó parcialmente para retirar la mayoría del THF. La solución restante se repartió entre agua (40 ml) y Hex (15 ml). La capa acuosa se recolectó, se acidificó a pH 2 mediante la adición gota a gota de HCl 1M y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (15,9 mg, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento: CL-EM [M+H] 481. RMN ^1H (500MHz, CD_2Cl_2) δ 7,10 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 6,96 (dd, *J* = 12,4, 9,1 Hz, 1H, superpuesto), 6,54 (m, 1H) 6,41 (m, 1H), 4,40 (dt, *J* = 10,2, 3,6 Hz, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,97 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,22 (m, 1H), 2,96 (m, 2H) 2,89 (dd, *J* = 16,6, 2,9 Hz, 1H), 2,53 (dd, *J* = 16,6, 10,2 Hz, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,37 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, superpuesto), 1,35 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). Método analítico (Método Zorbax, 0 % de disolvente B de partida): TR = 7,56 min, HI: 98 %. hGPR40 EC50 = 4952 nM.

Ejemplo B6 (Isómero 1) e (Isómero 2)

Ácido 2-(1-(4-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-3-ciano-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

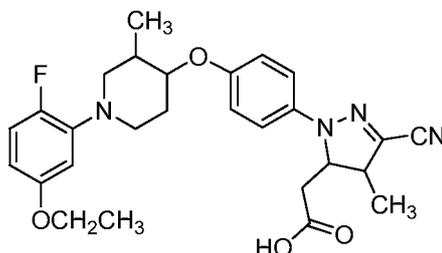
5



El ejemplo B6, Isómero 1 (sólido de color amarillento, 8,3 mg) e Isómero 2 (sólido de color amarillento, 9,6 mg) se prepararon a partir de 1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol (811) siguiendo el procedimiento para el ejemplo B5. Ejemplo B6, Isómero 1: CL-EM [M+H] 498, 500. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,97 (s, 1H), 7,10 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,48 (dt, J= 10,3, 3,4 Hz, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,89 (m, 2H) 2,66 (m, 1H), 2,52 (dd, J=16,6, 10,3 Hz, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,35 (d, J= 7,2 Hz, 3H), 1,12 (d, J= 6,8 Hz, 3H). Método analítico (Método Zorbax, 0 % de disolvente B de partida): TR = 7,81 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 303 nM. Ejemplo B6, Isómero 2: CL-EM [M+H] 498, 500. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,97 (s, 1H), 7,10 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,48 (dt, J= 10,2, 3,5 Hz, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,89 (m, 2H) 2,66 (m, 1H), 2,52 (dd, J=16,6, 10,3 Hz, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,35 (d, J= 7,0 Hz, 3H), 1,12 (d, J= 6,8 Hz, 3H). Método analítico (Método Zorbax, 0 % de disolvente B de partida): TR = 7,82 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 4854 nM.

20 Ejemplo B7, Isómero 1 e Isómero 2

Ácido 2-(3-ciano-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



25

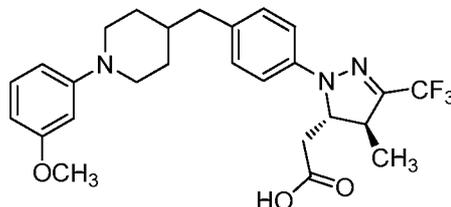
El ejemplo B7, Isómero 1 (sólido de color amarillento, 16,0 mg) e Isómero 2 (sólido de color amarillento, 15,2 mg) se prepararon a partir de 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ol (29E) siguiendo el procedimiento para el ejemplo B5. Ejemplo B7, Isómero 1: CL-EM [M+H] 495. RMN ¹H (500MHz, CD₂Cl₂) δ 7,09 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,91 (dd, J=12,4, 8,8 Hz, 1H), 6,51 (dd, J=7,3, 3,0 Hz, 1H) 6,41 (dt, J=8,8, 3,0 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,97 (q, J= 6,9 Hz, 2H), 3,88 (dt, J= 4,2, 9,0 Hz, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,89 (dd, J= 16,6, 3,0 Hz, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,37 (t, J= 6,9 Hz, 3H), 1,35 (d, J= 7,1 Hz, 3H), 1,10 (d, J= 6,7 Hz, 3H). Método analítico (Método Zorbax, 0 % de disolvente B de partida): TR = 7,90 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 394 nM. Ejemplo B7, Isómero 2: CL-EM [M+H] 495. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,10 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J= 9,0 Hz, 2H), 6,91 (dd, J=12,4, 8,8 Hz, 1H), 6,52 (dd, J=7,3, 3,0 Hz, 1H) 6,40 (dt, J=8,8, 3,0 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,97 (q, J= 6,9 Hz, 2H), 3,88 (dt, J= 4,2, 9,0 Hz, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 2,90 (d, J= 16,3 Hz, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,37 (t, J= 6,8 Hz, 3H), 1,35 (d, J= 6,9 Hz, 3H), 1,10 (d, J= 6,7 Hz, 3H). Método analítico (Método Zorbax, 0 % de disolvente B de partida): TR = 7,90 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 5787 nM.

40

Ejemplo B8

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-Metoxifenil)piperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

5



B8A. 2-((4S,5S)-4-Metil-1-(4-(piperidin-4-ilmetil)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: B8A se preparó siguiendo el procedimiento para 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (100E) pero reemplazando 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-metilenpiperidina (100C) por N-Boc-4-metilenpiperidina: CL-EM [M+H] 398.

10

B8B. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-Metoxifenil)piperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: Una suspensión de ácido 3-metoxifenilborónico (26 mg, 0,166 mmol), acetato de cobre(II) monohidratado (5,0 mg, 0,025 mmol) y tamices moleculares en polvo (4A, <5 micras, activados, 96 mg) en CH₂Cl₂ (0,6 ml) se agitó durante 6 min a ta. A esta suspensión en agitación se le añadió una solución de 2-((4S,5S)-4-metil-1-(4-(piperidin-4-ilmetil)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (41 mg, 0,097 mmol) en CH₂Cl₂ (0,3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 30 °C y se agitó bajo aire (balón) durante 28 h. Después de este tiempo, la mezcla se filtró a través de celite y la torta de filtro se enjuagó con EtOAc (80 ml). El filtrado y enjuague combinados se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía (SiO₂, 7/3 de Hex/EtOAc) para dar 20 mg de producto contaminado que se purificó más mediante RP-HPLC (MeOH-H₂O-TFA). Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron, basificaron con NaHCO₃ sólido parcialmente evaporaron para remover la mayoría del MeOH. La mezcla acuosa restante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 ml) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El secado al vacío proporcionó el compuesto del título (14,0 mg, 28,7 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CL-EM [M+H] 504.

15

20

25

Ejemplo B8: A una solución en agitación de 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-metoxifenil)piperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (13,6 mg, 0,027 mmol) en THF (0,8 ml) y agua (0,08 ml) a ta se le añadió hidróxido de litio acuoso 1,0M (0,08 ml, 0,080 mmol). Después de agitar a ta durante 5,0 h, la mezcla de reacción se evaporó parcialmente para retirar la mayoría del THF. La solución restante se repartió entre agua (40 ml) y Hex (15 ml). La capa acuosa se recolectó, se acidificó a pH 2 mediante la adición gota a gota de HCl 1M y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (13,0 mg, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: CL-EM [M+H] 490. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,13 (m, 3H), 7,04 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,56 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,39 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 2,89 (dd, J= 16,6, 2,7 Hz, 1H), 2,67 (t, J= 1 1,8 Hz, 2H), 2,54 (d, J= 7,1 Hz, 2H), 2,48 (dd, J=16,5, 10,4 Hz, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,34 (d, J= 7,0 Hz, 3H). Método analítico (Método Zorbax, 0 % de disolvente B de partida): TR = 5,90 min, HI: 100 %. hGPR40 EC50 = 761 nM.

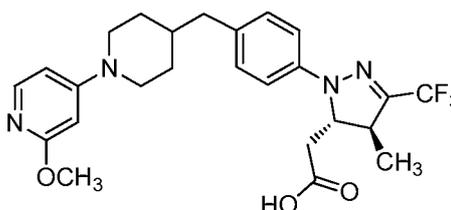
30

35

Ejemplo B9

40

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



45

B9A. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-Metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución en agitación de 4-bromo-2-metoxipiridina (20 mg, 0,106 mmol) y 2-((4S,5S)-4-metil-1-(4-(piperidin-4-ilmetil)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (24,2 mg, 0,057 mmol) en DMSO (0,2 ml) se le añadió carbonato de potasio (31 mg, 0,222 mmol). La mezcla se calentó a 93 °C y se agitó a esta temperatura durante 20,8 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a ta y se trató con una solución de HCl/MeOH, MeOAc ~1,1M [6,5 ml, preparada por la adición de AcCl (0,5 ml) a

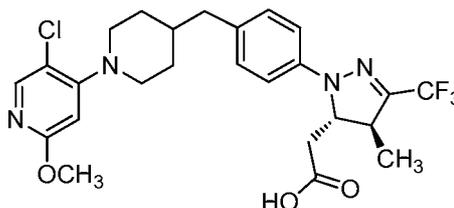
50

MeOH (6,0 ml) a 0 °C y después agitando a ta durante 20 min]. La solución resultante se dejó reposar a ta durante 16 h, y después se diluyó con MeCN (6 ml) y se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x30 ml), agua (2x40 ml) y NaCl saturado (30 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró, y el material en bruto resultante se purificó mediante RP-HPLC (MeOH-H₂O-TFA). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, basificaron con NaHCO₃ sólido y se evaporaron parcialmente a ta para retirar gran parte del MeOH. La mezcla acuosa restante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 ml) y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El secado al vacío proporcionó el compuesto del título (7,0 mg, 24,24 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CL-EM [M+H] 505.

10 Ejemplo B9: A una solución en agitación de 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (6,5 mg, 0,013 mmol) en THF (0,6 ml) y agua (0,05 ml) a ta se le añadió hidróxido de litio acuoso 1,0M (0,05 ml, 0,050 mmol). Después de agitar a ta durante 5,5 h, la mezcla de reacción se evaporó parcialmente para retirar la mayoría del THF. La solución restante se repartió entre agua (40 ml) y Hex (15 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 mediante la adición gota a gota de HCl 1M, y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (6,2 mg, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: CL-EM [M+H] 491. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,92 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,09 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,41 (dd, J=7,1, 2,1 Hz, 1H), 6,39 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,29 (m, 2H) 3,93 (s, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,79 (dd, J= 16,6, 3,4 Hz, 1H), 2,54 (m, 2H), 2,40 (dd, J=16,6, 9,6 Hz, 1H), 1,83 (m, 3H), 1,33 (m, 2H, superpuesto), 1,31 (d, J= 7,0 Hz, 3H). Método analítico (Método ortogonal, 10 % de disolvente B de partida): TR = 8,05 min, HI: 95 %. hGPR40 EC₅₀ = 2660 nM

Ejemplo B10

25 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético**



30 B10A. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato: A una solución en agitación de 2-((4S,5S)-4-metil-1-(4-(piperidin-4-ilmetil)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (25 mg, 0,059 mmol) y 4-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina (81B, 20 mg, 0,090 mmol) en DMSO (0,3 ml) en Ar se le añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (0,041 ml, 0,237 mmol). La mezcla se calentó a 92 °C y se agitó a esta temperatura durante 19,5 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a ta y se trató con solución de HCl/MeOH, MeOAc ~1,1M [6,5 ml, preparada por la adición de AcCl (0,5 ml) en MeOH (6,0 ml) a 0 °C y después agitando a ta durante 20 min]. La solución resultante se dejó reposar a ta durante 7,5 h, y después se diluyó con MeCN (10 ml) y se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x30 ml), agua (2x40 ml) y NaCl saturado (30 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El material en bruto (38,3 mg) se purificó mediante cromatografía (SiO₂, 9/1 a 4/1 de Hex/EtOAc) para dar el compuesto del título (10,8 mg, 33,2 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: CL-EM [M+H] 539, 541.

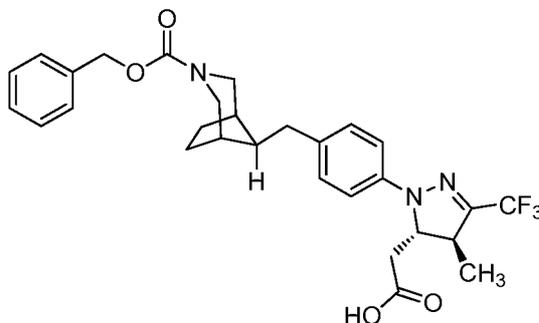
Ejemplo B10: A una solución en agitación del 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (10,8 mg, 0,020 mmol) en THF (0,8 ml) y agua (0,08 ml) a ta se le añadió hidróxido de litio acuoso 1,0M (0,08 ml, 0,080 mmol). Después de agitar a ta durante 6,3 h, la mezcla de reacción se evaporó parcialmente para retirar la mayoría del THF. La solución restante se repartió entre agua (50 ml) y Hex (15 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 mediante la adición gota a gota de HCl 1M, y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se secó al vacío para dar el compuesto del título (10,3 mg, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: CL-EM [M+H] 525, 527. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,94 (s, 1H), 7,13 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,05 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,90 (dd, J= 16,5, 2,8 Hz, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 2,50 (dd, J=16,5, 10,3 Hz, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,34 (d, J = 1,1 Hz, 3H). Método analítico (Método Zorbax, 50 % de disolvente B de partida): TR = 8,29 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 517 11M.

55

Ejemplo B11

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((1R,5S,8S)-3-((bencilooxi)carbonil)-3-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

5



10 B11A. 3-Bencil-8-metilen-3-azabicyclo[3,2,1]octano: A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (774 mg, 2,145 mmol) en THF (8,7 ml) a 0 °C se le añadió butillitio/tolueno 2,5M (0,83 ml, 2,075 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 35 min. Se añadió gota a gota una solución de 3-bencil-3-azabicyclo[3,2,1]octan-8-ona (300 mg, 1,393 mmol) en THF (2,90 ml) y la suspensión resultante se dejó calentar a ta durante 3,5 h mientras se agitaba. La reacción se agitó durante 1,0 h adicional a ta y después se inactivó con NH₄Cl saturado (20 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (1x50 ml y después 2x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado (30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El material en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂, 95/5 a 9/1 de CH₂Cl₂/éter) para proporcionar el compuesto del título (302 mg, 98 % de rendimiento) como un líquido incoloro: CL-EM [M+H] 214.

15 B11B. *N*-Cbz 8-metilen-3-azabicyclo[3,2,1]octano: A una solución del 3-bencil-8-metilen-3-azabicyclo[3,2,1]octano (301 mg, 1,355 mmol) en 1,2-DCE (5,4 ml) se le añadió cloroformiato de bencilo (0,41 ml, 2,73 mmol) y la solución resultante se agitó a ta durante 24 h. Después de este tiempo, la mezcla se calentó a 45 °C y se agitó a esta temperatura durante 19 h. La mezcla de reacción se incrementó a 64 °C y se continuó agitando durante 28 h. Se añadió cloroformiato de bencilo (0,15 ml, 0,998 mmol) adicional y la mezcla se agitó a 64 °C durante 14 h más. En este tiempo, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía (SiO₂, 9/1 de Hex/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (333 mg, 94 % de rendimiento) como un líquido incoloro: CL-EM [M+H] 214.

25 B11C. 8-(4-((4S,5S)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)bencil)-3-azabicyclo[3,2,1]octano-3-carboxilato de (1R,5S,8S)-bencilo (aceite incoloro, 11 % de rendimiento) y 2-((4S,5S)-1-(4-(((1R,5S,8S)-3-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (aceite de color amarillento, 64 % de rendimiento) se prepararon siguiendo el procedimiento para 2-((4S,5S)-1-(4-(((1R,5S,8S)-3-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (100E) pero reemplazando 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-4-metilenpiperidina (ejemplo 100C) por *N*-Cbz 8-metilen-3-azabicyclo[3,2,1]octano. La purificación y separación de los productos se lograron por RP-HPLC (MeOH-H₂O-TFA). Las fracciones que contenían los productos se basificaron con Na₂CO₃ sólido y se evaporaron parcialmente ta para retirar la mayoría del MeOH. Las mezclas acuosas restantes se extrajeron cada una con CH₂Cl₂ (3x30 ml) y los extractos se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron: CL-EM [M+H] 558 y CL-EM [M+H] 424, respectivamente.

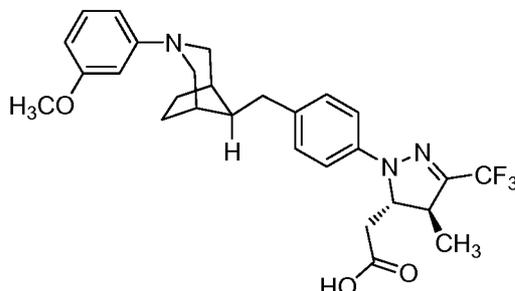
40 Ejemplo B11: A una solución en agitación de 8-(4-((4S,5S)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)bencil)-3-azabicyclo[3,2,1]octan-3-carboxilato de (1R,5S,8S)-bencilo (17,5 mg, 0,031 mmol) en THF (1,0 ml) y agua (0,1 ml) a ta se le añadió hidróxido de litio acuoso 1,0M (0,1 ml, 0,100 mmol). Después de agitar a ta durante 6,0 h, la mezcla de reacción se evaporó parcialmente para retirar la mayoría del THF. La solución restante se repartió entre agua (40 ml) y Hex (15 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 mediante la adición gota a gota de HCl 1M, y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (15,4 mg, 90 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. CL-EM [M+H] 544. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,40-7,28 (m, 5H), 7,17 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,04 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,32 (m, 3H), 2,87 (m, 3H), 2,49 (dd, *J*= 16,5, 10,3 Hz, 1H), 1,98 (m, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,34 (d, *J*= 7,1 Hz, 3H). Método analítico (Método Zorbax, 0 % de disolvente B de partida): TR = 8,67 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 7379 nM.

45

Ejemplo B12

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((1R,5S,8S)-3-(3-metoxifenil)-3-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

5



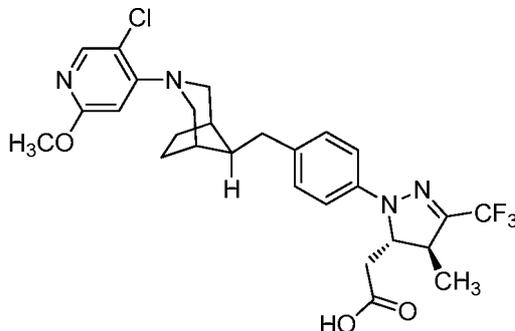
El ejemplo B12 (sólido de color blanco, 11,0 mg) se preparó a partir de 2-((4S,5S)-1-(4-(((1R,5S,8S)-3-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo siguiendo el procedimiento para el ejemplo B8. CL-EM [M+H] 516. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,19 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,13 (t, J= 8,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,45 (dd, J= 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,36 (t, J= 2,3 Hz, 1H), 6,30 (dd, J= 8,2, 2,3 Hz, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,33 (dd, J = 11,3, 2,9 Hz, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,22 (d, J= 11,3 Hz, 2H), 2,91 (dd, J= 16,5, 2,8 Hz, 1H), 2,82 (d, J= 7,9 Hz, 2H), 2,51 (dd, J=16,5, 10,1 Hz, 1H), 2,16 (a. s, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,34 (d, J= 7,1 Hz, 3H). HPLC analítica (método Zorbax, 50 % Disolvente B de partida): TR = 8,64 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 5720 nM.

15

Ejemplo B13

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((1R,5S,8S)-3-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1 H-pirazol-5-il)acético

20



B13A. 2-((4S,5S)-1-(4-(((1R,5S,8S)-3-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución en agitación de 2-((4S,5S)-1-(4-(((1R,5S,8S)-3-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (24 mg, 0,057 mmol) y 4-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina (18 mg, 0,081 mmol) en n-BuOH (0,4 ml) se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (30 µl, 0,173 mmol). La mezcla se calentó a 88 °C y se agitó a esta temperatura durante 23,5 h. En ese momento, la temperatura de reacción se incrementó a 98 °C y se continuó agitando durante 10 h adicionales. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (3x20 ml), agua (20 ml) y NaCl saturado (20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El residuo se disolvió en solución de HCl/MeOH, CH₂Cl₂, MeOAc ~3M [6,3 ml, preparada por la adición de AcC1 (1,3 ml) a una solución 3/2 de CH₂Cl₂/MeOH (5,0 ml) a 0 °C y después agitando a ta durante 20 min]. La solución resultante se dejó reposar a ta durante 16 h. Después de este tiempo, la solución se evaporó y el material aceitoso resultante se evaporó de MeOH (2x6 ml). El residuo se recogió en EtOAc (40 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x20 ml) y NaCl saturado (20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El material en bruto (39 mg) se disolvió en CH₂Cl₂ (0,5 ml) y Et₃N (16 µl, 0,11 mmol) y BOC₂O (12 mg, 0,055 mmol) fueron añadidos. La solución resultante se agitó a ta durante 18 h. La solución final se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x20 ml) y NaCl saturado (20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Este último en bruto (42,2 mg) se sometió a cromatografía (SiO₂, 7/3 de Hex/Éter) para dar el compuesto del título (8,0 mg, 23,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: CL-EM [M+H] 565, 567.

25

30

35

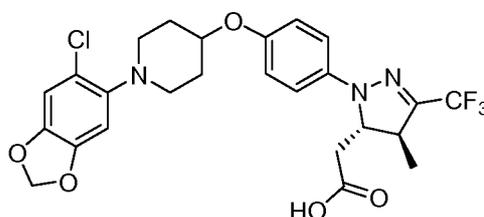
40

Ejemplo B13: A una solución en agitación de 2-((4S,5S)-1-(4-(((1R,5S,8R)-3(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-azabicyclo[3,2,1]octan-8-il)metil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (8 mg,

0,013 mmol) en THF (0,7 ml) y agua (0,06 ml) a la que se le añadió hidróxido de litio acuoso 1,0M (0,06 ml, 0,060 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5,8 h, la mezcla de reacción se evaporó parcialmente para retirar la mayoría del THF. La solución restante se repartió entre agua (40 ml) y Hex (15 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 mediante la adición gota a gota de HCl 1M, y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (6,5 mg, 83 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: CL-EM [M+H]⁺ 551, 553. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,93 (s, 1H), 7,18 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,33 (dd, J=11,6, 3,5 Hz, 2H), 3,27 (m, 1H, superpuesto), 3,23 (d, J= 11,6 Hz, 2H), 2,88 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,08 (a. s, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,34 (d, J= 7,1 Hz, 3H). HPLC analítica (método Zorbax, 50 % Disolvente B de partida): TR = 8,70 min, HI: 95 %. hGPR40 EC₅₀ = 2201 nM.

Ejemplo B14

15 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(6-Clorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl**

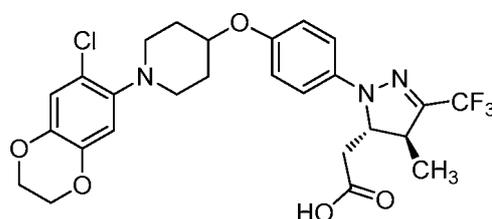


20 B14A. 5-Bromo-6-clorobenzo[d][1,3]dioxol: A 5-bromobenzo[d][1,3]dioxol (2,01 g, 10,0 mmol) en acetonitrilo (25,0 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron ácido trifluoroacético (0,23 ml, 3,0 mmol) y N-clorosuccinimida (1,40 g, 10,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio 5-bromo-6-clorobenzo[d][1,3]dioxol en forma de un sólido de color blanco (2,22 g, 94 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,04 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,00 (s, 2 H).

25 El ejemplo B14 se preparó a partir de B14A siguiendo el procedimiento para el ejemplo 4. El análisis CL-EM calculado para C₂₅H₂₅C₁F₃N₃O₅ 539,14, encontrado [M+H]⁺ 540,10. RMN ¹H (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,88 (s, 1H), 7,13- 7,02 (m, 5H), 6,13 (s, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,46 - 4,45 (m, 1H), 4,03 (s, a, 2H), 3,52 - 3,35 (m, 3H), 2,78 - 2,52 (m, 4H), 2,27 - 2,24 (m, 2H), 1,34 - 1,31 (m, 3H). HPLC analítica (Método ortogonal, 0 % Disolvente B de partida): TR = 11,04 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 569 nM.

Ejemplo B15

35 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(7-cloro-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, TFA**



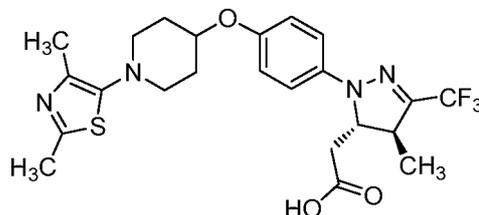
40 El ejemplo B15 (sólido de color amarillo claro, 31 mg) se preparó a partir de 6-bromo-2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxina siguiendo el procedimiento para el ejemplo B14A y Ejemplo 4. El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₂₇C₁F₃N₃O₅ 553,16, encontrado [M+H]⁺ 554,0. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,95 (s, 1H), 7,06 (d, J=9,1 Hz, 2H), 6,97(d, J=9,1 Hz, 2H) 6,94 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,48- 4,36 (m, 2H), 4,26- 4,16 (m, 4H), 3,11- 3,03 (m, 2H), 2,82-2,71 (m, 4H), 2,68- 2,59 (m, 1H), 2,01 (s a, 2H), 1,81- 1,69 (m, 2H), 1,26 (d, J=7,2 Hz, 3H). hGPR40 EC₅₀ = 325 nM.

45

Ejemplo B16

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,4-dimetiltiazol-5-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

5



B16A. 8-(2,4-Dimetiltiazol-5-il)-1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decano: A 5-bromo-2,4-dimetiltiazol (100 mg, 0,52 mmol) y 1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decano (224 mg, 1,56 mmol) en DMF (0,52 ml), se le añadió carbonato de cesio (339 mg, 1,04 mmol). La reacción se calentó a 55 °C durante la noche. Se añadieron 1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decano (224 mg, 1,56 mmol) y diisopropiletamina (0,1 ml) adicionales. La reacción se calentó a 120 °C durante un día y a 130 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio el compuesto del título (55 mg, 42 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₁₂H₁₈SN₂O₂ 254,109, encontrado [M+H] 255,1.

10

15

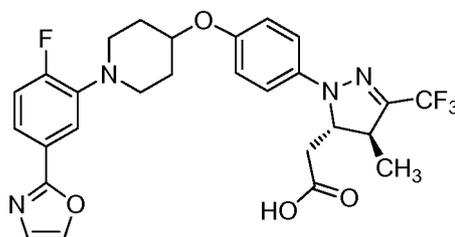
El ejemplo B16 se preparó a partir de B16A siguiendo el procedimiento para el ejemplo 4. El análisis CL-EM calculado para C₂₃H₂₇SF₃N₄O₃ 496,176, encontrado [M+H] 497,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,14- 7,03 (m, 2H), 7,00- 6,96 (m, 2H), 4,45 - 4,42 (m, 2H), 3,00- 2,93 (m, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,77- 2,60 (m, 5H), 2,44- 2,41 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,26 (d, J=6,9 Hz, 3H). hGPR40 EC₅₀ = 1100 nM.

20

Ejemplo B17

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-(oxazol-2-il)fenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

25



B17A. 3-Bromo-N-(2,2-dimetoxietil)-4-fluorobenzamida: A dimetilacetal de aminoacetaldehído (1,62 ml, 15,0 mmol) y trietilamina (2,09 ml, 15,00 mmol) en diclorometano (16,67 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 3-bromo-4-fluorobenzoilo (2,97 g, 12,5 mmol) en diclorometano (8,33 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a ta durante la noche. El disolvente se evaporó. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio un aceite (3,7 g, de rendimiento 97 %). El análisis CL-EM calculado para C₁₁H₁₃BrFNO₃ 306,128, encontrado [M+H] 307,1.

30

35

B17B. 2-(3-Bromo-4-fluorofenil)oxazol: A 3-bromo-N-(2,2-dimetoxietil)-4-fluorobenzamida (2 g, 6,53 mmol) en ácido metansulfónico (15,02 ml, 231 mmol) en argón, se le añadió en porciones pentóxido de sodio (4,64 g, 32,7 mmol). La reacción se calentó a 140 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en hielo, se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos se lavaron con agua (3x), salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio un aceite (790 mg, 50 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₉H₅BrFNO 242,045, encontrado [M+H] 243,8.

40

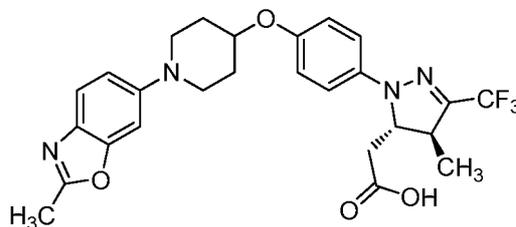
El ejemplo B17 se preparó a partir de B17B siguiendo el procedimiento para el ejemplo 4. El análisis CL-EM calculado para C₂₇H₂₆F₄N₄O₄ 546,189, encontrado [M+H] 547,0. RMN ¹H (500 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 7,85 (s, 1H), 7,71 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,15 (dd, J=12,4, 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,96 (d, J=8,9 Hz, 2H), 4,48- 4,40 (m, 2H), 3,42 (t, J=7,7 Hz, 2H), 3,25 (s a, 1H), 3,11- 3,04 (m, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,40- 2,32 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,34 (d, J=7,4 Hz, 3H). hGPR40 EC₅₀ = 2487 nM.

45

Ejemplo B18

Ácido 2-((4S,5S)-4-metil-1-(4-((1-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-

5



B18A. 1-(2-Metilbenzo[d]oxazol-6-il)piperidin-4-ona: A 2-metilbenzo[d]oxazol-6-amina (200 mg, 1,350 mmol) y yoduro de 1-bencil-1-metil-4-oxopiperidin-1-io (894 mg, 2,70 mmol) en EtOH (3,4 ml) y agua (1,13 ml), se le añadió carbonato de potasio (37 mg, 0,27 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 1,5 h. Se añadieron 10 ml de agua. La mezcla se extrajo con diclorometano. El extracto se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio un sólido de color pardo claro (240 mg, 77 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₁₃H₁₄N₂O₂ 230,106, encontrado [M+H] 231,0.

10

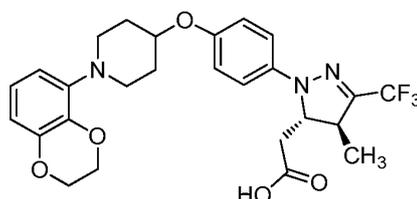
15 El ejemplo B18 se preparó a partir de B18A siguiendo el procedimiento para el ejemplo 4. El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₂₇F₃N₄O₄ 516,198, encontrado [M+H] 517,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,95 (s a, 1H), 7,44 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,20 (s a, 1H), 7,06 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,02- 6,94 (m, 3H), 4,45 (s a, 2H), 3,50 (s a, 3H), 3,07 (t, J=10,3 Hz, 2H), 2,89 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,63 (d, J=16,2 Hz, 1H), 2,53 (s, 1 H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,02 (s a, 2H), 1,73 (d, J=8,8 Hz, 2H), 1,25 (d, J=6,3 Hz, 3H). hGPR40 EC₅₀ = 5200 nM.

20

Ejemplo B19

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

25



B19A. 1-(2,3-Dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)piperidin-4-ona se preparó siguiendo el procedimiento para el ejemplo B18A. El análisis CL-EM calculado para C₁₃H₁₅NO₃ 233,105, encontrado [M+H] 234,0.

30

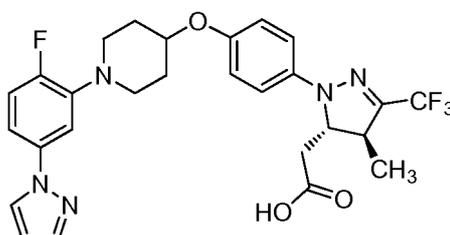
El ejemplo B19 se preparó a partir de B19A siguiendo el procedimiento para el ejemplo 4. El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₂₈F₃N₃O₅ 519,198, encontrado [M+H] 518,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,07 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,97 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,76- 6,68 (m, 1H), 6,51 (dd, J=8,0, 3,3 Hz, 2H), 4,48- 4,37 (m, 2H), 4,23 (dd, J=18,2, 3,9 Hz, 4H), 2,90 - 2,62 (m, 6H), 2,46 - 2,43 (m, 1H), 2,02 (s a, 2H), 1,80-1,69 (m, 2H), 1,27 (d, J=7,2 Hz, 3H). hGPR40 EC₅₀ = 6200 nM.

35

Ejemplo B20

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-(1H-pirazol-1-il)fenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-

40

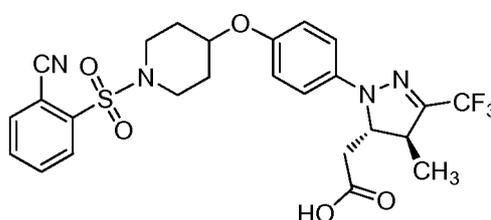


B20A. 1-(3-Bromo-4-fluorofenil)-1H-pirazol: Una mezcla de 2-bromo-1-fluoro-4-yodobenceno (602 mg, 2,0 mmol), 1H-pirazol (150 mg, 2,2 mmol), sym-2-piridinaldoxima (48,9 mg, 0,40 mmol), carbonato de cesio (1,63 g, 5,0 mmol) y óxido cuproso (28,6 mg, 0,20 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se purgó con argón. El frasco de reacción se selló herméticamente y calentó a 80 °C durante 51 h. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO⁴) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice dio un sólido de color gris (273 mg, 57 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₉H₆BrFN₂ 241,06, encontrado [M+H] 242,8.

El ejemplo B20 se preparó a partir de B20A siguiendo el procedimiento para el ejemplo 4. El análisis CL-EM calculado para C₂₇H₂₇F₄N₅O₃ 545,205, encontrado [M+H] 546,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,48 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,52- 7,43 (m, J=7,7, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J=12,1, 8,8 Hz, 1H), 7,12- 7,02 (m, 2H), 6,98 (d, J=9,1 Hz, 2H), 6,52 (d, J=1,7 Hz, 1H), 4,53- 4,38 (m, 2H), 3,02- 2,43 (m, 8H), 2,07 (s a, 2H), 1,84- 1,74 (m, 2H), 1,25 (d, J=6,9 Hz, 3H). hGPR40 EC₅₀ = 4590 nM.

15 Ejemplo B21

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-((2-cianofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



B21A. 2-((4-Hidroxipiperidin-1-il)sulfonyl)benzonitrilo: A piperidin-4-ol (890 mg, 8,80 mmol), diclorometano (10 ml), y trietilamina (3,01 ml, 21,60 mmol) a 0 °C en nitrógeno se les añadió cloruro de 2-cianobencen-1-sulfonylo (1613 mg, 8 mmol) durante 2-3 minutos para producir una suspensión blanquecina. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se dejó calentar después a ta. Después de ocho días a ta la mezcla de reacción se añadió a 10 ml de CH₂Cl₂ y 10 ml de HCl 4N acuoso, se mezcló y se dejó sedimentar. La capa orgánica fue con 2 x 10 ml de HCl 4N adicionales, después 3 x 5 ml de agua, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (espuma oleosa de color ámbar pálido, 430 mg, 20 %). El análisis CL-EM calculado para C₁₂H₁₄N₂O₃S: 266,07, encontrado [M+Na] 267,1.

B21B. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-((2-cianofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución de trifenilfosfina (29,0 mg, 0,111 mmol) y DMF (0,5 ml) se le añadió diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-dietilo (0,015 ml, 0,095 mmol). Después de agitar durante 5 min esta mezcla se añadió al 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo espeso (25 mg, 0,079 mmol) y se agitó durante 5 min. A esta solución de color ámbar se le añadió después 2-((4-hidroxipiperidin-1-il)sulfonyl)benzonitrilo (21,05 mg, 0,079 mmol) y la mezcla se tapó en nitrógeno. La mezcla se puso en un baño de aceite a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar a ta, 1 ml de agua más 1 ml de salmuera y 2 ml de EtOAc se añadieron a la mezcla de reacción, se mezclaron y se dejaron sedimentar. La capa acuosa inferior se retiró y después el material orgánico se lavó con otros dos 2 ml de 50 % de salmuera/agua y después 2 ml de agua. El EtOAc se concentró hasta un aceite y se purificó mediante LC preparativa usando el siguiente sistema para proporcionar producto (aceite de color amarillo, 12 mg, 26,9 %). El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₂₇F₃N₄O₅S: 564,17, encontrado [M+Na] 565,1.

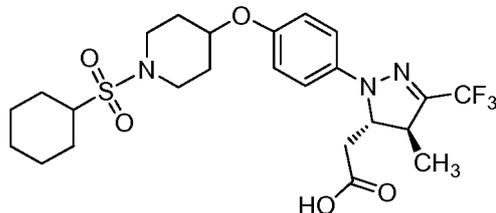
Ejemplo B21: A 2-((4S,5S)-1-(4-((1-((2-cianofenil)sulfonyl)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (12 mg, 0,021 mmol) se le añadieron THE (0,3 ml) y agua (0,030 ml). A esta mezcla se le añadió hidróxido de litio (2 M acuoso) (0,032 ml, 0,064 mmol). Después de agitar durante la noche la mezcla de reacción se añadió a 1 ml de agua y 1 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se agitó y después se dejó sedimentar. Se había formado una emulsión. A esta mezcla se le añadieron tres gotas de HCl acuoso 2 N, causando que la emulsión se partiera. Se retiró la capa inferior de CH₂Cl₂. La capa acuosa se extrajo con un adicional de 2 x 1 ml de CH₂Cl₂ y los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar producto (aceite de color amarillo pálido, 9 mg, 73 %). El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₂₇F₃N₄O₅S: 550,15, encontrado [M+Na] 551,0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,80- 7,76 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,08- 6,99 (m, 2H), 6,89- 6,75 (m, 2H), 4,51- 4,27 (m, 2H), 3,85-3,71 (m, 2H), 3,21 (s a, 1H), 2,82 (d, J=16,2 Hz, 1H), 2,43 (dd, J=16,4, 10,3 Hz, 1H), 2,09- 1,90 (m, 4H), 1,34 (d, J=6,6 Hz, 3H). hGPR40 EC₅₀ = 7952 nM.

Los ejemplos B22-B25 se prepararon usando el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo B21.

Ejemplo B22

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(ciclohexilsulfonil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

5



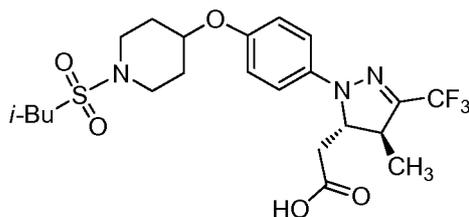
El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{32}F_3N_3O_5S$: 531,20, encontrado $[M+Na]$ 532,2. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,06 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 6,95- 6,85 (m, 2H), 4,53- 4,28 (m, 2H), 3,77 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 3,62- 3,51 (m, 2H), 3,43- 3,35 (m, 2H), 3,23 (s a, 1H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,85 (d, $J=16,2$ Hz, 1H), 2,55- 2,38 (m, 1H), 2,14 (d, $J=12,4$ Hz, 2H), 1,97 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 1,93- 1,83 (m, 4H), 1,72 (d, $J=11,6$ Hz, 1H), 1,52 (q, $J=12,3$ Hz, 2H), 1,36 (d, $J=6,6$ Hz, 2H), 1,33- 1,12 (m, 3H). hGPR40 EC_{50} = 1328 nM.

10

Ejemplo B23

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(isobutilsulfonil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

15



20

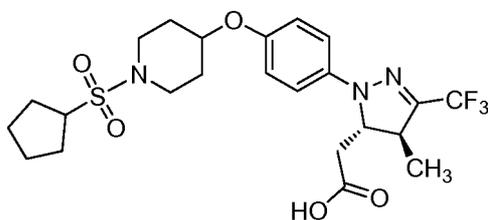
El análisis CL-EM calculado para $C_{22}H_{30}F_3N_3O_5S$: 505,19, encontrado $[M+Na]$ 506,2. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,05 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 4,49- 4,28 (m, 2H), 3,77 (t, $J=6,3$ Hz, 2H), 3,46- 3,39 (m, 1H), 3,36- 3,29 (m, 2H), 3,21 (s a, 1H), 2,83-2,73 (m, 3H), 2,42 (dd, $J=16,4$, 10,3 Hz, 1H), 2,31 (dt, $J=13,4$, 6,6 Hz, 1H), 2,08- 1,94 (m, 3H), 1,90- 1,77 (m, 2H), 1,33 (d, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,13 (d, $J=6,9$ Hz, 6H). hGPR40 EC_{50} = 1995 nM.

25

Ejemplo B24

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(ciclopentilsulfonil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

30



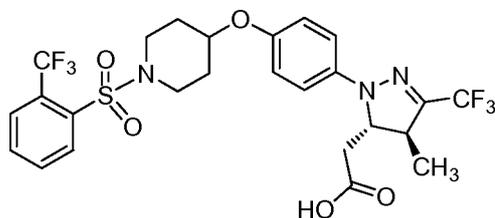
35

El análisis CL-EM calculado para $C_{23}H_{30}F_3N_3O_5S$: 517,19, encontrado $[M+Na]$ 518,2. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,06 (d, $J=9,1$ Hz, 2H), 6,93- 6,65 (m, 2H), 4,58- 4,36 (m, 2H), 3,76 (t, $J=6,5$ Hz, 1H), 3,59- 3,45 (m, 3H), 3,43- 3,30 (m, 2H), 3,27- 3,18 (m, 1H), 2,85 (dd, $J=16,5$, 2,8 Hz, 1H), 2,45 (dd, $J=16,4$, 10,3 Hz, 1H), 2,07- 1,95 (m, 6H), 1,92- 1,79 (m, 4H), 1,70- 1,57 (m, 3H), 1,40- 1,32 (m, 4H), 1,29- 1,17 (m, 3H). hGPR40 EC_{50} = 3600 nM.

Ejemplo B25

Ácido 2-((4S,5S)-4-metil-3-(trifluorometil)-1-(4-((1-((2-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

5

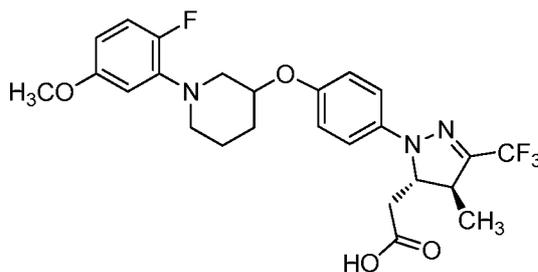


El análisis CL-EM calculado para $C_{25}H_{25}F_6N_3O_5S$: 593,14, encontrado $[M+Na]$ 594,0. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,72 (td, $J=3,6, 1,7$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 6,95- 6,78 (m, 2H), 4,49- 4,30 (m, 2H), 3,51- 3,41 (m, 2H), 3,40- 3,32 (m, 2H), 3,22 (s a, 1H), 2,83 (d, $J=16,2$ Hz, 1H), 2,05- 1,95 (m, 2H), 1,94- 1,80 (m, 4H), 1,35 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). hGPR40 EC₅₀ = 4421 nM.

10

Ejemplo B26

15 Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-3-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, TFA

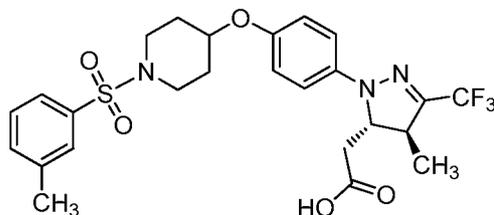


20 El ejemplo B26 (mezcla isomérica) se sintetizó de acuerdo con el método del Ejemplo 1 usando piperidin-3-ol en lugar de piperidi-4-ol. El análisis CL-EM calculado para $C_{25}H_{27}F_4N_3O_4$ 509,19, encontrado $[M+H]$ 510,0. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,87-7,11 (m, 6H), 6,80 (d, $J=8,53$ Hz, 1H), 4,27-4,44 (m, 2H), 3,72-3,84 (m, 5H), 3,64 (d, $J=7,98$ Hz, 1H), 3,153,38 (m, 3H), 2,74-2,89 (m, 3H), 2,36-2,50 (m, 1H), 2,14-2,25 (m, 2H), 2,10 (d, $J=10,73$ Hz, 1H), 1,78-2,00 (m, 2H), 1,53-1,68 (m, 1H), 1,31-1,38 (m, 6H), 0,81-0,97 (m, 7H). HPLC analítica (Método ortogonal, 10 % Disolvente B de partida): TR = 10,67 y 10,87 min, hGPR40 EC₅₀ = 4233 nM.

25

Ejemplo B27

30 Ácido 2-((4S,5S)-4-metil-1-(4-((1-(o-tolilsulfonyl)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



B27A. 2-((4S,5S)-4-Metil-1-(4-((1-(o-tolilsulfonyl)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una mezcla de 2-((4S,5S)-4-metil-1-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (50 mg, 0,088 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan2-amina (0,045 ml, 0,263 mmol) en CH_2Cl_2 (0,3 ml) se le añadió cloruro de 2-metilbencen-1-sulfonylo (33,4 mg, 0,175 mmol) y se agitó a ta durante la noche. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se diluyó con CH_2Cl_2 (5 ml) y el material orgánico se separó y se lavó con H_2O seguido de $NaCl$ acuoso saturado. El material orgánico se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con 0-70 % de EtOAc en hexano dio el compuesto

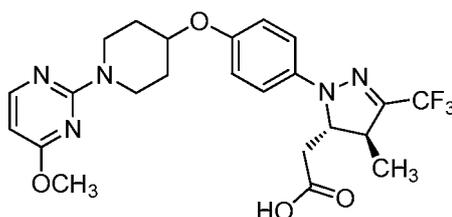
40

del título en forma de un aceite blanco (13 mg, 26,8 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{26}H_{30}F_3N_3O_5S$ 553,19, encontrado $[M+H]$ 554,0.

El ejemplo B27 se preparó siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 1. El análisis CL-EM calculado para $C_{25}H_{28}F_3N_3O_5S$ 539,19, encontrado $[M+H]$ 540,1. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,92 (d, $J=8,25$ Hz, 1H), 7,43-7,53 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 2H), 7,02 (d, $J=9,08$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J=9,08$ Hz, 2H), 4,37 (dd, $J=3,16, 6,46$ Hz, 2H), 3,39 (ddd, $J=3,16, 8,73, 12,31$ Hz, 2H), 3,14-3,30 (m, 3H), 2,82 (dd, $J=2,75, 16,51$ Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,43 (dd, $J=10,18, 16,51$ Hz, 1H), 1,94-2,03 (m, 2H), 1,80-1,92 (m, 2H), 1,33 (d, $J=7,15$ Hz, 3H). HPLC analítica (Método ortogonal, 10 % Disolvente B de partida): TR=11,8 min., hGPR40 EC₅₀ = 4850 nM.

Ejemplo B28

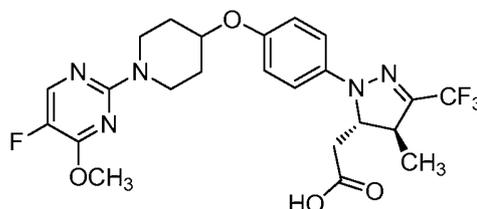
Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(4-metoxipirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



El ejemplo B28 (sólido de color blanco) se preparó siguiendo el mismo procedimiento en el Ejemplo 5. El análisis CL-EM calculado para $C_{23}H_{26}F_3N_5O_4$ 493,4, encontrado $[M+H]$ 494,0. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,06-8,23 (m, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,90 (s, 2H), 6,23 (s, 3H), 4,53-4,64 (m, 1H), 4,33-4,46 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,87-3,98 (m, 2H), 3,153,28 (m, 1H), 2,72-2,86 (m, 1H), 2,35-2,51 (m, 1H), 1,95-2,13 (m, 4H), 1,34 (d, $J=7,15$ Hz, 3H). HPLC analítica (Método ortogonal, 10 % Disolvente B de partida): TR=6,99 min., hGPR40 EC₅₀ = 5269 nM.

Ejemplo B29

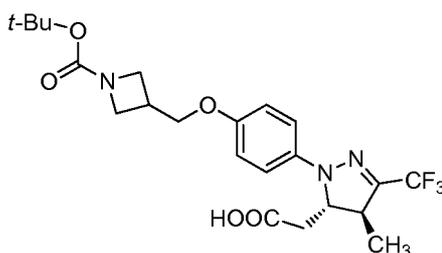
Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-fluoro-4-metoxipirimidin-2-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



El ejemplo B29 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5. El análisis CL-EM calculado para $C_{23}H_{25}F_4N_5O$ 511,1, encontrado $[M+H]$ 512,0. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,15 (d, $J=3,58$ Hz, 1H), 7,01-7,13 (m, 2H), 6,83-6,97 (m, 2H), 4,53 (s a, 1H), 4,40 (d, $J=9,90$ Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,80-4,02 (m, 4H), 3,14-3,30 (m, 1H), 2,83 (dd, $J=3,30, 16,51$ Hz, 1H), 2,44 (dd, $J=9,90, 16,51$ Hz, 2H), 1,98 (s a, 4H), 1,35 (d, $J=6,88$ Hz, 3H). HPLC analítica (Método ortogonal, 10 % Disolvente B de partida): TR=10,57 min., hGPR40 EC₅₀ = 3676 nM.

Ejemplo B30

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)metoxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

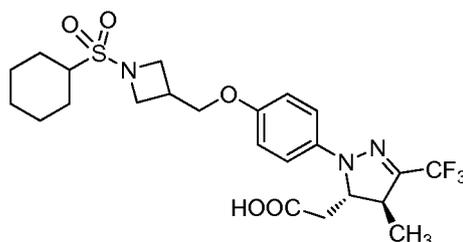


B30A. 3-((4-((4S,5S)-5-(2-Metoxi-2-oxoetil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)fenoxi)metil)azetidín -1-carboxilato de *tert*-butilo: A una mezcla de trifenilfosfina (59,7 mg, 0,228 mmol) y diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-di-*tert*-butilo (52,4 mg, 0,228 mmol) en THE (0,3 ml) se le añadió 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (60 mg, 0,190 mmol) y 3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (35,5 mg, 0,190 mmol) y después la mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. La reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (1 ml), se extrajo con EtOAc (5 ml) y el material orgánico se separó y lavó con H₂O 1x seguido de NaCl acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el producto en bruto. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con 0-100 % de EtOAc en hexano dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (30 mg, 32,6 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₂₃H₃₀F₃N₃O₅ 485,2, encontrado [M+H] 486,0.

El ejemplo B30 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. El análisis CL-EM calculado para C₂₂H₂₈F₃N₃O₅ 471,4, encontrado [M+H] 472,0. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,97-7,07 (m, 2H), 6,86-6,94 (m, 2H), 4,29-4,39 (m, 1H), 4,03-4,11 (m, 3H), 3,89-3,99 (m, 2H), 3,57-3,71 (m, 2H), 3,20-3,26 (m, 1H), 2,85-2,96 (m, 1H), 2,212,31 (m, 1H), 1,77 (d, J=3,03 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,18-1,23 (m, 3H).) HPLC analítica (Método ortogonal, 10 % Disolvente B de partida): TR = 11,48 min. hGPR40 EC₅₀ = 2768 nM.

Ejemplo B31

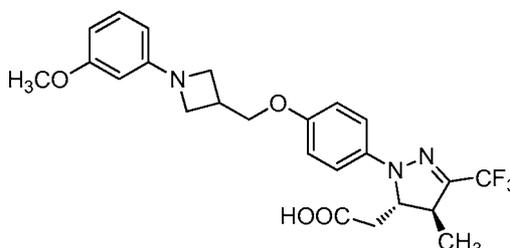
20 **Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(ciclohexilsulfonil)azetidín-3-il)metoxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético**



25 El ejemplo B31 se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo B27 usando 2-((4S,5S)-1-(4-(azetidín-3-ilmetoxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo en lugar de 2-((4S,5S)-4-metil-1-(4-(piperidín-4-iloxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo y cloruro de ciclohexansulfonilo en lugar de cloruro de 2-metilbencen-1-sulfonilo. El análisis CL-EM calculado para C₂₃H₃₀F₃N₃O₅S 517,1, encontrado [M+H] 518,0. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,05 (d, J=8,80 Hz, 2H), 6,88 (d, J=8,80 Hz, 2H), 4,35-4,43 (m, 1H), 4,04-4,14 (m, 3H), 3,83-3,92 (m, 2H), 3,22 (d, J=3,30 Hz, 1H), 2,96-3,07 (m, 1H), 2,76-2,88 (m, 2H), 2,39-2,49 (m, 2H), 2,16 (d, J=11,83 Hz, 2H), 1,88 (d, J=12,93 Hz, 2H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,48 (dq, J=3,16, 12,43 Hz, 2H), 1,35 (d, J=7,15 Hz, 3H), 1,161,31 (m, 3H). HPLC analítica (Método ortogonal, 10 % Disolvente B de partida): TR = 6,04 min. hGPR40 EC₅₀ = 3772 nM.

35 Ejemplo B32

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-metoxifenil)azetidín-3-il)metoxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, TFA



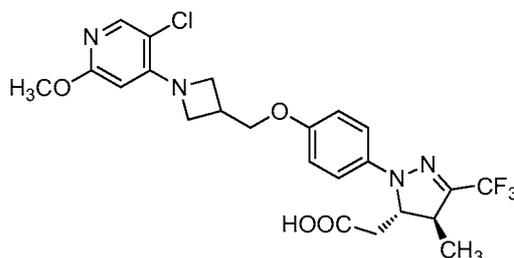
40 B32A. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(3-Metoxifenil)azetidín-3-il)metoxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: La mezcla de ácido (3-metoxifenil)borónico (26,8 mg, 0,176 mmol), diacetoxicobre hidratado (4,14 mg, 0,021 mmol) y tamiz molecular de 4Å se agitó 5 min en CH₂Cl₂ (0,5 ml) antes de que se le añadiera 2-((4S,5S)-1-(4-(azetidín-3-ilmetoxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (40 mg, 0,104 mmol) y se agitó a 30 °C durante 14 h. La reacción se inactivo con NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml). El material orgánico se lavó con H₂O 3x seguido de NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con 0-70 % de EtOAc/hexanos dio el

compuesto del título en forma de un aceite blanco (18 mg, 35 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{25}H_{28}F_3N_3O_4$ 491,2, encontrado $[M+H]$ 492,0.

El ejemplo B32 se preparó siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 1. El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{26}F_3N_3O_4$ 477,1, encontrado $[M+H]$ 478,0. RMN 1H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,33 (t, $J=8,12$ Hz, 1H), 7,04-7,14 (m, 2H), 6,88-6,99 (m, 2H), 6,66-6,79 (m, 2H), 4,47 (t, $J=8,80$ Hz, 2H), 4,25 (t, $J=8,12$ Hz, 2H), 4,15 (d, $J=5,23$ Hz, 2H), 3,85 (s, 4H), 3,74-3,81 (m, 2H), 3,41-3,50 (m, 1H), 3,15-3,30 (m, 1H), 2,83 (dd, $J=3,30, 16,23$ Hz, 1H), 2,47 (dd, $J=9,90, 16,23$ Hz, 1H), 1,38 (d, $J=7,15$ Hz, 3H). HPLC analítica (Método ortogonal, 10 % Disolvente B de partida): TR = 11,0 min. hGPR40 EC_{50} = 1086 nM.

Ejemplo B33

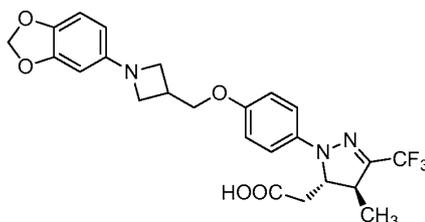
Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)azetidín-3-il)metoxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



El ejemplo B33 se sintetizó de acuerdo con el método del Ejemplo B32. El análisis CL-EM calculado para $C_{23}H_{24}C_1F_3N_4O_4$ 512,1, encontrado $[M+H]$ 513,0. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,79 (s, 1H), 6,88-7,16 (m, 4H), 5,80 (s, 1H), 4,38-4,49 (m, 1H), 4,07-4,33 (m, 5H), 3,97 (dd, $J=5,64, 8,12$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,99-3,14 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,50 (s, 1H), 1,25 (d, $J=6,88$ Hz, 3H). hGPR40 EC_{50} = 713 nM.

Ejemplo B34

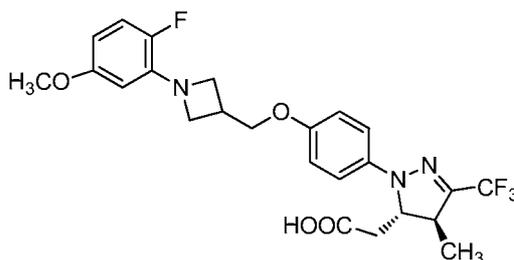
Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)azetidín-3-il)metoxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



El ejemplo B34 se sintetizó de acuerdo con el método de Ejemplo B32. El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{24}F_3N_3O_5$ 491,6, encontrado $[M+H]$ 492,0. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,95 (s, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,93 (d, $J=8,80$ Hz, 2H), 6,63-6,77 (m, 1H), 6,096,22 (m, 1H), 4,35-4,49 (m, 1H), 4,13 (d, $J=6,88$ Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,98-3,14 (m, 1H), 2,89 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 1,25 (d, $J=7,15$ Hz, 3H). hGPR40 EC_{50} = 4763 nM.

Ejemplo B35

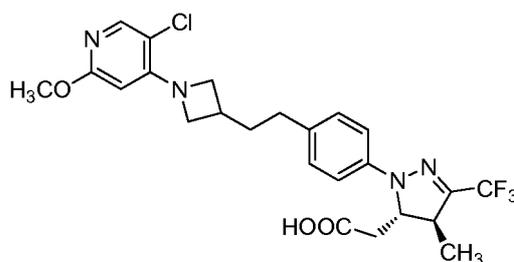
Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)azetidín-3-il)metoxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



El ejemplo B35 se sintetizó de acuerdo con el método del Ejemplo B32. El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{25}F_4N_3O_4$ 495,1, encontrado $[M+H]$ 496,0. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,04 (d, $J=8,80$ Hz, 2H), 6,84-6,96 (m, 3H), 6,18-6,27 (m, 1H), 5,98-6,11 (m, 1H), 4,31-4,46 (m, 1H), 4,15 (d, $J=6,88$ Hz, 2H), 4,03 (d, $J=1,93$ Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,02-3,14 (m, 1H), 1,96-2,07 (m, 1H), 1,23 (d, $J=7,15$ Hz, 6H). hGPR40 EC_{50} = 4763 nM.

Ejemplo B36

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(2-(1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)azetidín-3-il)etil)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, TFA



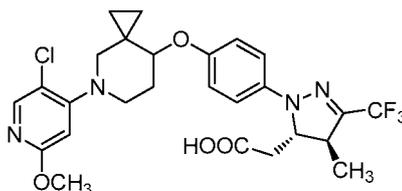
B36A. 3-Vinilazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de bromuro de metiltrifenilfosonio (3,86 g, 10,80 mmol) en THE (6 ml) a -78 °C se le añadió butilitio (1,080 ml, 10,80 mmol) y se agitó durante 20 min antes de agitarse hasta 0 °C y agitarse 1 h antes de que se le añadiera 3-formilazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 5,40 mmol) en THF (3 ml). La reacción se continuó agitando a 0 °C durante 2 h y después a ta durante 3 h. Después de detenerse con NH_4Cl (sat.), la reacción se extrajo con EtOAc (3x) y se lavó con NaCl acuoso saturado. El material orgánico se secó y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con 0-70 % de EtOAc/hexanos dio el compuesto del título en forma de un aceite blanco (0,5 g, 50 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para $C_{10}H_{17}NO_2$ 183,1, encontrado $[M+H]$ 184,0.

B36B. 3-(4-((4S,5S)-5-(Cianometil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)fenil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de 3-vinilazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg, 1,637 mmol) en THF (0,6 ml) se le añadió 9-BBN (3,27 ml, 1,637 mmol) en argón y se agitó a 68 °C durante 1,5 h. Se enfrió a ta, la mezcla resultante se añadió en una mezcla vigorosamente agitada de 2-((4S,5S)-1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo (584 mg, 1,686 mmol), (1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno}dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (66,8 mg, 0,082 mmol) y carbonato de potasio (453 mg, 3,27 mmol) en DMF (2 ml) y H_2O (0,2 ml) y después se agitó a 65 °C durante 3 h. La reacción se vertió en agua y su pH se ajustó >11 , después se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). El material orgánico se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con 0-50 % de EtOAc/hexanos dio el compuesto del título como aceite blanco (400 mg, 54,2 %). El análisis CL-EM calculado para $C_{23}H_{29}F_3N_4O_2$ 450,4, encontrado $[M+H]$ 451,0.

El ejemplo B36 se sintetizó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. El análisis CL-EM calculado para $C_{24}H_{26}C_1F_3N_4O_3$ 510,1, encontrado $[M+H]$ 511,0. RMN 1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,90 (s, 1H), 7,10-7,19 (m, 2H), 6,96-7,08 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,45 (d, $J=9,90$ Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,19-3,32 (m, 2H), 2,76-2,90 (m, 2H), 2,63 (t, $J=7,26$ Hz, 2H), 2,47 (dd, $J=10,12$, 16,51 Hz, 1H), 1,91-2,07 (m, 2H), 1,34 (d, $J=7,04$ Hz, 3H). HPLC analítica (Método ortogonal, 10 % Disolvente B de partida): TR = 7,93 min. hGPR40 EC_{50} = 591 nM.

Ejemplo B37

Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((5-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-5-azaespiro [2,5]octan-8il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



B37A. 8-Oxo-5-azaespiro[2,5]octan-5-carboxilato de *tert*-butilo: A una suspensión de 2-metilpropan-2-olato de potasio (0,732 g, 6,52 mmol) en alcohol *tert*-butílico (5 ml) se le añadió 4-oxopiperidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,3 g, 6,52 mmol) y se agitó durante 15 min antes de que yoduro de (2-cloroetil)dimetilsulfonio (1,483 g, 5,87 mmol) se añadiera en porciones durante un periodo de una h. Después de agitar una h, se añadió otro 1 equiv. (0,338 g, 3,01 mmol) y tBuOH (3 ml), se continuó agitando a ta durante la noche. La reacción se vertió

sobre agua y se extrajo por EtOAc (2 x 30 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía por vaporización (0-40 % de EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite blanco (360 mg, 19,5 % de rendimiento). El análisis CL-EM calculado para C₁₂H₁₉NO₃ 225,1, encontrado [M+H] 226,1. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 3,71-3,85 (m, 2H), 3,56 (s a, 2H), 2,59 (t, J=6,60 Hz, 2H), 1,45-1,53 (m, 9H), 1,26-1,32 (m, 2H), 0,71-0,93 (m, 2H).

5 B37B. 8-Hidroxi-5-azaespiro[2,5]octan-5-carboxilato de *tert*-butilo: A una suspensión de 8-oxo-5-azaespiro[2,5]octan-5-carboxilato de *tert*-butilo (260 mg, 0,808 mmol) en alcohol etílico (3 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (32,2 mg, 0,808 mmol) y se agitó a ta durante 16 h. Después de la concentración al vacío, se añadió CH₂Cl₂ (5 ml) y después se inactivó con 5 ml de H₂O. La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se volvió a extraer con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). El extracto combinado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía por vaporización (0-70 % de EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título como aceite blanco (149 mg, 81 % de rendimiento).

B37C. 8-(4-((4S,5S)-5-(2-Metoxi-2-oxoetil)-4-metil-3(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)fenoxi)-5-azaespiro [2,5]octan-5-carboxilato de *tert*-butilo: El intermedio se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo B30.

15 B37D. 2-((4S,5S)-1-(4-(5-Azaespiro[2,5]octan-8-iloxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución de 8-(4-((4S,5S)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)fenoxi)-5-azaespiro[2,5]octan-5-carboxilato de *tert*-butilo (34 mg, 0,065 mmol) en CH₂Cl₂ (0,6 ml) se le añadió cloruro de ácido (0,065 ml, 0,065 mmol) y se agitó a ta durante 16 h. Después de neutralizarla con NaHCO₃ acuoso saturado, la capa orgánica se recolectó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se usó para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. El análisis CL-EM calculado para C₂₁H₂₆F₃N₃O₃ 425,19, encontrado [M+H] 426,0.

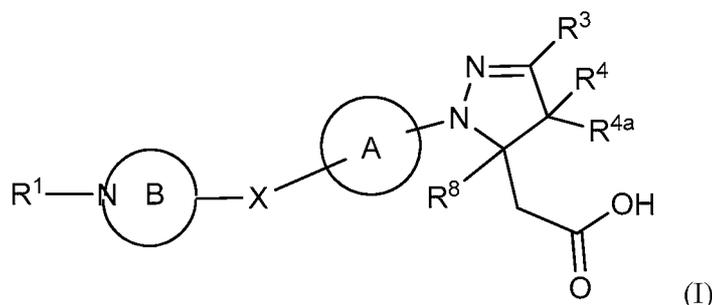
20 B37E. 2-((4S,5S)-1-(4-((5-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-5-azaespiro[2,5]octan-8-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: El intermedio se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5A. El análisis CL-EM calculado para C₂₇H₃₀C₁F₃N₄O₄ 566, [M+H] 567,1.

25 El ejemplo B37 se preparó siguiendo el procedimiento en el Ejemplo 1. El análisis CL-EM calculado para C₂₆H₂₈C₁F₃N₄O₄ 552, [M+H] 553,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (s, 1H), 6,85-7,11 (m, 4H), 6,41 (s, 1H), 4,31-4,48 (m, 1H), 3,94 (s a, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,16 (s a, 2H), 2,68-2,93 (m, 3H), 2,12-2,27 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,23 (d, J=6,88 Hz, 3H), 0,58 (d, J=11,55 Hz, 4H). hGPR40 EC₅₀ = 774 nM.

30

REIVINDICACIONES

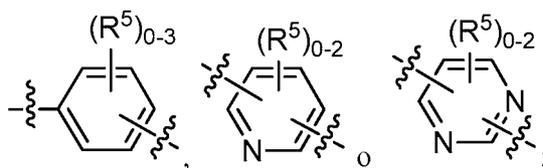
1. Un compuesto de Fórmula (I):



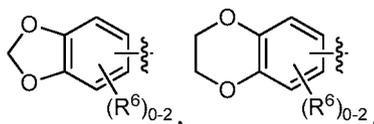
5

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

10 X se selecciona independientemente de: un enlace, O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), CH₂, CH₂CH₂, CH(alquilo C₁₋₄), OCH₂, CH₂O, OCH₂CH₂ y CH₂CH₂O;
el anillo A es independientemente



15 el anillo B es independientemente un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono, el átomo de nitrógeno mostrado en el anillo B y 0-1 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S; y el anillo B está sustituido con 0-4 R²;
R¹ es independientemente CO₂R⁹, SO₂R⁹,



20

fenilo, bencilo, naftilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S; en donde dichos fenilo, bencilo, naftilo y heteroarilo están sustituidos cada uno con 0-3 R⁶;

25 R², en cada aparición, se selecciona independientemente de: =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹², alcoxi C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹², haloalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹², haloalcoxi C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹², -(CH₂)_m-carbociclo C₃₋₆ sustituido con 0-1 R¹² y -(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S); en donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-1 R¹²;

30 cuando dos grupos R² están unidos a dos átomos de carbono diferentes, se pueden combinar para formar un puente de átomos de carbono de 1 a 3 miembros sobre el anillo B;

cuando dos grupos R² están unidos al mismo carbono, se pueden combinar, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un átomo de carbono de 3 a 6 miembros que contenga un anillo espiro;

35 R³ se selecciona independientemente de: H, halógeno, CN, OH, CO₂H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₄)SO₂Ph, OR⁹, SR⁹, C(O)OR⁹, CO₂R⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, CONHR⁹, CON(alquilo C₁₋₄)₂, -(O)_n-(CH₂)_m-(fenilo sustituido con 0-2 R¹⁰), -(O)_n-(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S); en donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R¹⁰;

40 R⁴ se selecciona independientemente de: H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^c, alcoxi C₁₋₆ y -(CH₂)_m-carbociclo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R^c;

R^{4a} se selecciona independientemente de: H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y -(CH₂)_m-carbociclo C₃₋₆;

R⁵, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

45 R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, alquilo C₁₋₄, CN, SO₂(alquilo C₁₋₂), N(alquilo C₁₋₄)₂, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-1 R⁷, alcoxi C₁₋₆ sustituido con 0-1 R⁷, -(O)_n-(CH₂)_m-(carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2 R⁷) y -(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene

átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S; en donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R⁷;

R⁷, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, SCF₃, CN, NO₂, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SO₂(alquilo C₁₋₂) y fenilo;

R⁸ se selecciona independientemente de: H y alquilo C₁₋₄;

R⁹, en cada aparición, se selecciona independientemente de: alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_m-(cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0,2 R¹⁰) y -(CH₂)_m-(fenilo sustituido con 0-2 R¹⁰);

R¹⁰ y R¹², en cada aparición, se seleccionan independientemente de: OH, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, SCF₃, NO₂, CO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄) y tetrazolilo;

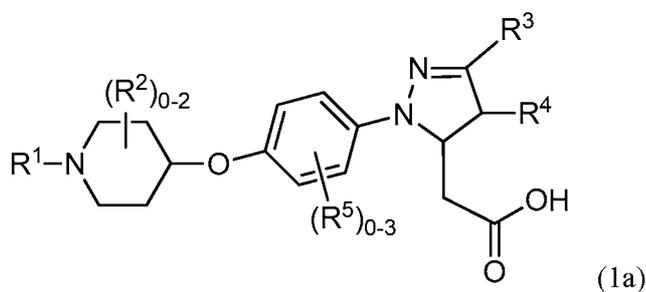
R¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente de: H, alquilo C₁₋₄ y bencilo;

R^c, en cada aparición, se selecciona independientemente de: OH, alcoxi C₁₋₄, halógeno, CF₃, OCF₃ y CN;

m, en cada aparición, es independientemente 0, 1 o 2; y

n, en cada aparición, se selecciona independientemente de 0 o 1;

siempre que el compuesto sea distinto de un compuesto de Fórmula (1a):



en la que:

R¹ es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o piridinilo sustituido con 0-3 R⁶;

R² es, en cada aparición, independientemente halógeno o alquilo C₁₋₄;

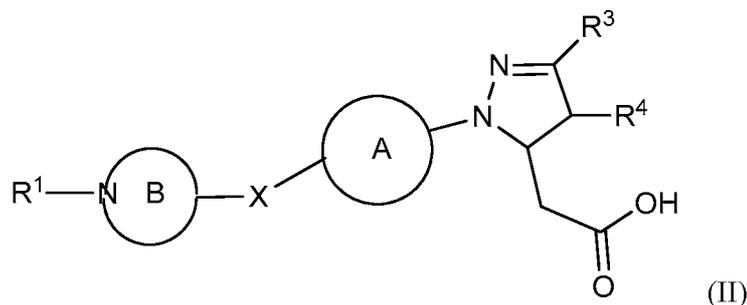
R³ se selecciona independientemente de: CF₃, 4-halo-Ph, 4-CN-Ph, 4-CO₂(alquilo C₁₋₂)-Ph, 2-halo-4-CN-Ph y pirimidin-2-ilo;

R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ o ciclopropilmetilo;

R⁵ es, en cada aparición, independientemente halógeno; y

R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: OH, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

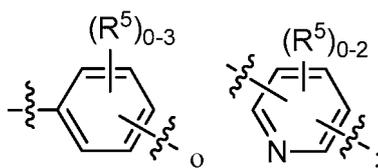
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula (II):



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

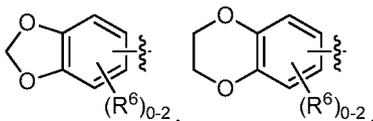
X se selecciona independientemente de: un enlace, O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), CH₂, CH₂CH₂, CH(alquilo C₁₋₄), OCH₂, CH₂O, OCH₂CH₂ y CH₂CH₂O;

el anillo A es independientemente



el anillo B es independientemente un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y el átomo de nitrógeno mostrado en el anillo B; y el anillo B está sustituido con 0-4 R²;

R¹ es independientemente CO₂(alquilo C₁₋₄), CO₂Bn,



fenilo, bencilo, naftilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S; en donde dicho fenilo, bencilo, naftilo y heteroarilo están sustituidos cada uno con 0-3 R⁶;

R², en cada aparición, se selecciona independientemente de: =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹², alcoxi C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹², haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y bencilo;

cuando dos grupos R² están unidos a dos átomos de carbono diferentes, se pueden combinar para formar un puente de átomos de carbono de 1 a 3 miembros sobre el anillo B;

cuando dos grupos R² están unidos al mismo carbono, se pueden combinar, junto con el átomo de carbono al cual están unidos, para formar un átomo de carbono de 3 a 6 miembros que contenga un anillo espiro;

R³ se selecciona independientemente de: H, halógeno, CN, SO₂(alquilo C₁₋₄), CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)SO₂Ph, -(O)_n-(CH₂)_m-(fenilo sustituido con 0-2 R¹⁰) y -(O)_n-(CH₂)_m-(un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S; en donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R¹⁰);

R⁴ se selecciona independientemente de: H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y -(CH₂)_m-carbociclo C₃₋₆;

R⁵, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, alquiltio C₁₋₄, CN, SO₂(alquilo C₁₋₂), N(alquilo C₁₋₄)₂, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R⁷, alcoxi C₁₋₄ sustituido con 0-1 R⁷, -(O)_n-(CH₂)_m-(carbociclo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R⁷), -(CH₂)_m-(naftilo sustituido con 0-2 R⁷) y -(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono, y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S; en donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R⁷);

R⁷, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, SCF₃, CN, NO₂, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SO₂(alquilo C₁₋₂) y fenilo;

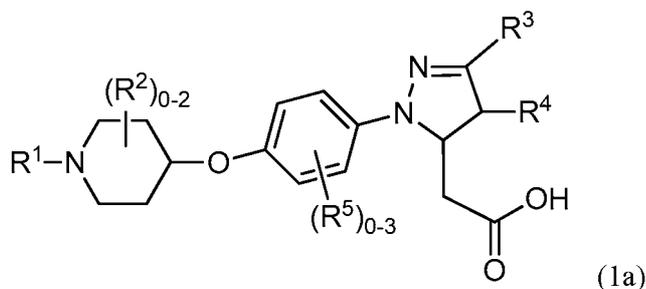
R¹⁰ y R¹², en cada aparición, se seleccionan independientemente de: OH, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, SCF₃, NO₂, CO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄) y tetrazolilo;

R¹¹, en cada aparición, se selecciona independientemente de: H, alquilo C₁₋₄ y bencilo;

m, en cada aparición, es independientemente 0, 1 o 2; y

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

siempre que el compuesto sea distinto de un compuesto de Fórmula (1a):



(1a)

en la que:

R¹ es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o piridinilo sustituido con 0-3 R⁶;

R² es, en cada aparición, independientemente halógeno o alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona independientemente de: CF₃, 4-halo-Ph, 4-CN-Ph, 4-CO₂(alquilo C₁₋₂)-Ph, 2-halo-4-CN-Ph y pirimidin-2-ilo;

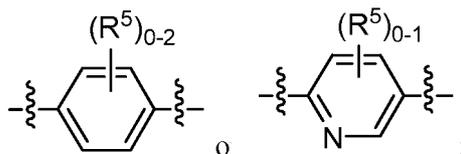
R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ o ciclopropilmetilo;

R⁵ es, en cada aparición, independientemente halógeno; y

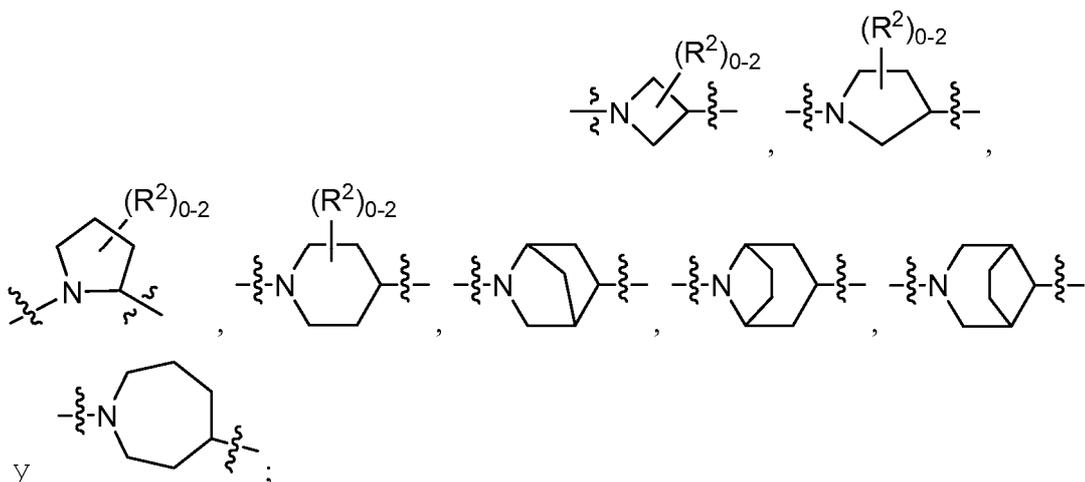
5 R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: OH, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

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

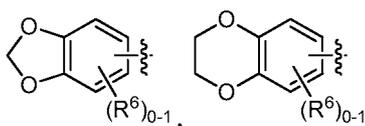
10 X se selecciona independientemente de: un enlace, O, NH, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂ CH(CH₃), OCH₂, CH₂O, OCH₂CH₂ y CH₂CH₂O;
el anillo A es independientemente



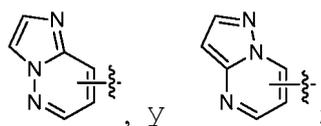
15 el anillo B se selecciona independientemente de:



20 R¹ es independientemente CO₂(alquilo C₁₋₄), CO₂Bn,

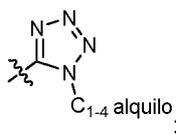


25 fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o un heteroarilo sustituido con 0-2 R⁶; en donde dicho heteroarilo se selecciona de: furanilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo,



30 R², en cada aparición, se selecciona independientemente de: =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹², alcoxi C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹² y bencilo;

R³ se selecciona independientemente de: H, halógeno, CN, SO₂(alquilo C₁₋₄), CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, -N(alquilo C₁₋₄)SO₂Ph, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, fenilo, bencilo, fenoxi, benzoxi, oxazolilo, 1-alquilo C₁₋₄-pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, -O-piridinilo, pirimidinilo, -O-pirimidinilo y



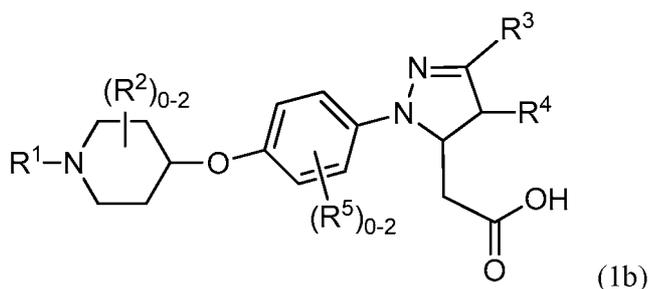
en la que cada resto del anillo se sustituye cada uno con 0-2 R¹⁰;

R⁴ se selecciona independientemente de: H, halógeno, alquilo C₁₋₄ y -(CH₂)_m-carbociclo C₃₋₆; y

- 5 R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 OH, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN, SO₂(alquilo C₁₋₂), N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, bencilo y oxazolilo;

siempre que el compuesto sea distinto de compuesto de Fórmula (1b):

10

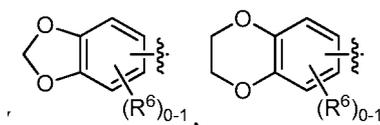


en la que:

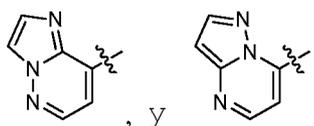
- 15 R¹ es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o piridinilo sustituido con 0-3 R⁶;
 R² es, en cada aparición, independientemente halógeno o alquilo C₁₋₄;
 R³ se selecciona independientemente de: CF₃, 4-halo-Ph, 4-CN-Ph, 4-CO₂(alquilo C₁₋₂)-Ph, 2-halo-4-CN-Ph y pirimidin-2-ilo;
 R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ o ciclopropilmetilo;
 20 R⁵ es, en cada aparición, independientemente halógeno;
 R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: OH, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de reivindicaciones 1 a 3, en donde:

- 25 R¹ es independientemente

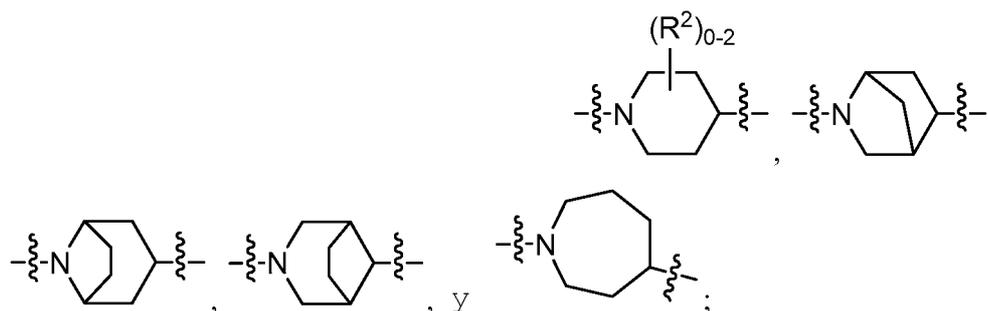


- 30 fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o un heteroarilo sustituido con 0-2 R⁶; en donde dicho heteroarilo se selecciona de: tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo,



- 35 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde:

X se selecciona independientemente de: O, N(CH₃), CH₂, CH₂O y CH₂CH₂O;
 el anillo A es



R², en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹², alcoxi C₁₋₄ y bencilo;

5 R³ se selecciona independientemente de: CN, haloalquilo C₁₋₄, 4-halo-Ph, 4-CN-Ph, 4-CO₂(alquilo C₁₋₂)-Ph, 2-halo-4-CN-Ph, 3-halo-4-halo-Ph, 3-CN-4-CN-Ph y pirimidinilo;

R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ o -CH₂-cicloalquilo C₃₋₆;

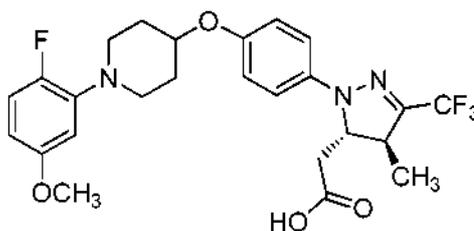
R⁵ es independientemente halógeno o alquilo C₁₋₄;

10 R⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente de: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, ciclopentoxi y oxazolilo; y

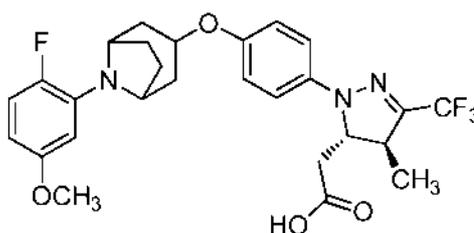
R¹² se selecciona independientemente de: OH, CN y alcoxi C₁₋₄.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:

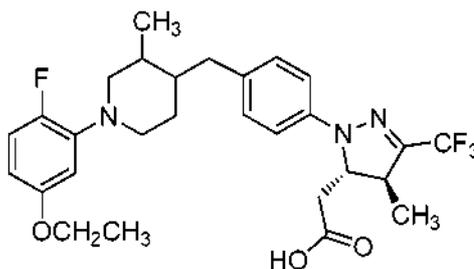
Ejemplo 1



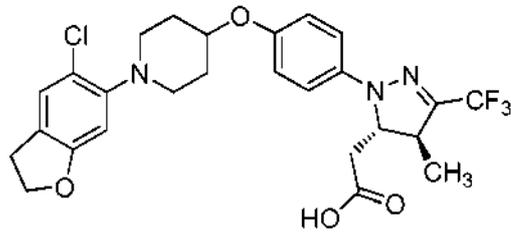
Ejemplo 2



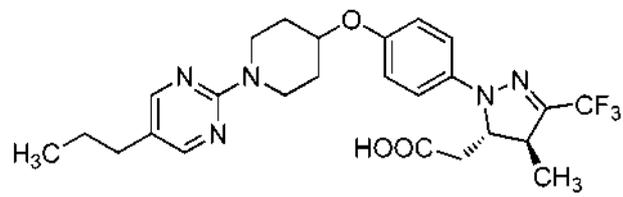
Ejemplo 3



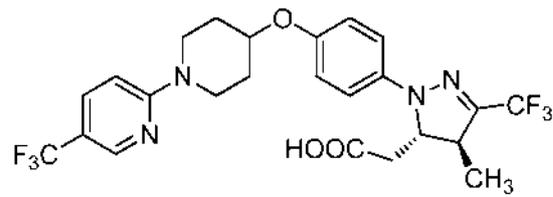
Ejemplo 4



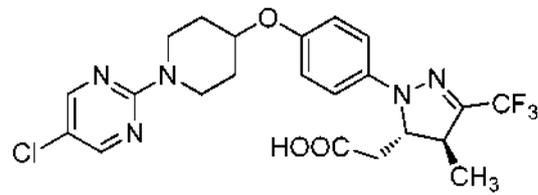
Ejemplo 5



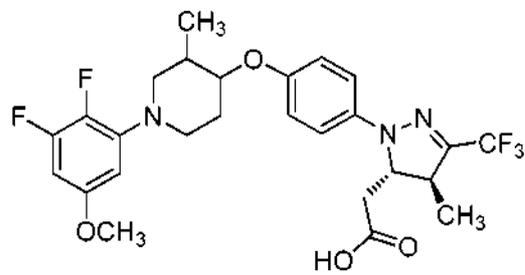
Ejemplo 6



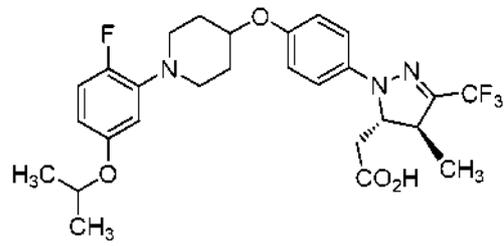
Ejemplo 7



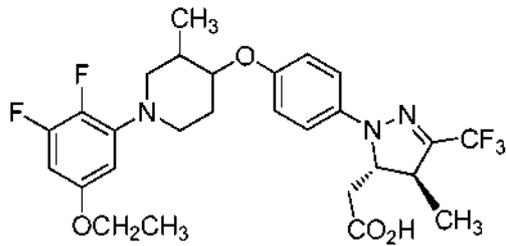
Ejemplo 8



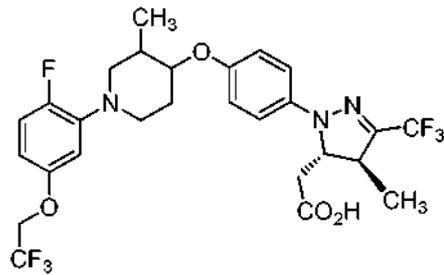
Ejemplo 9



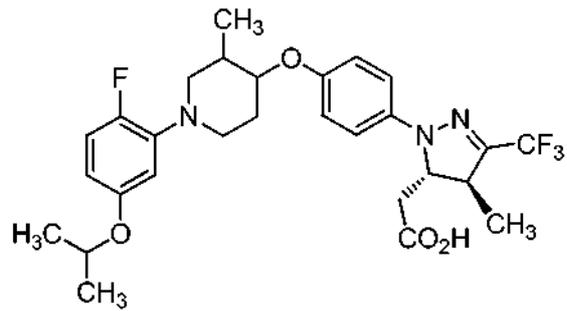
Ejemplo 10



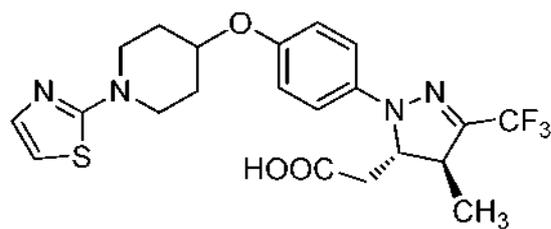
Ejemplo 11



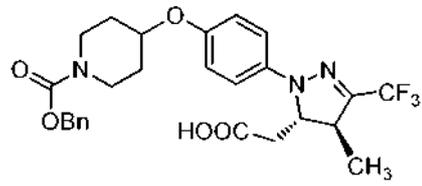
Ejemplo 12



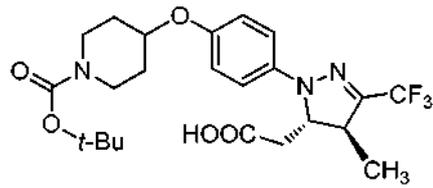
Ejemplo 13



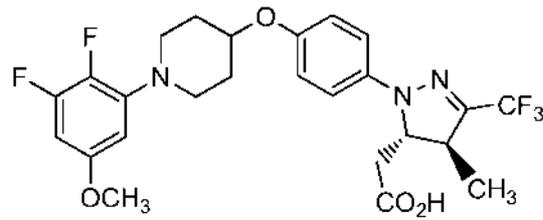
Ejemplo 14



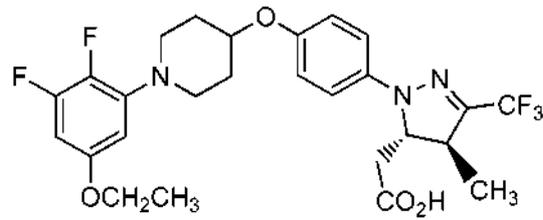
Ejemplo 15



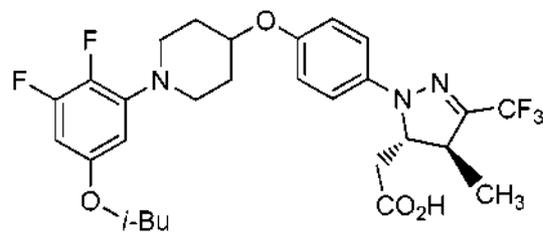
Ejemplo 16



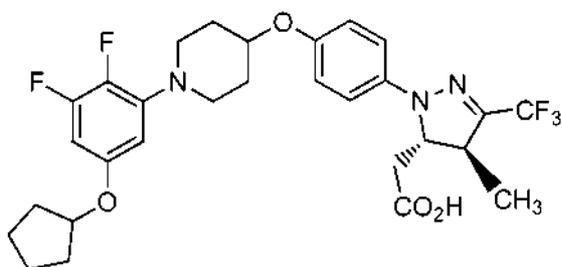
Ejemplo 17



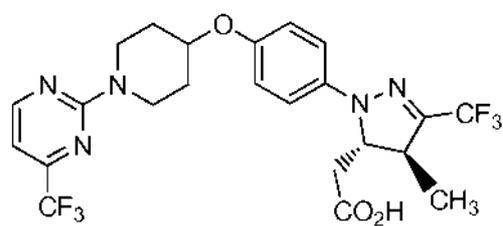
Ejemplo 18



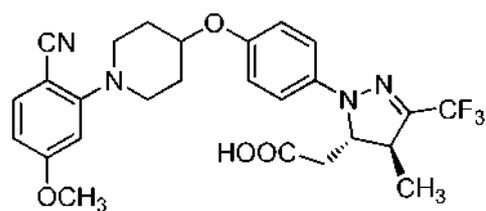
Ejemplo 19



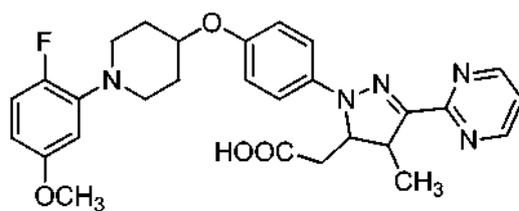
Ejemplo 20



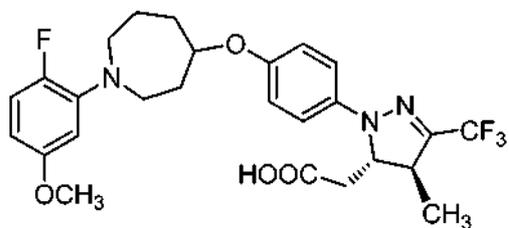
Ejemplo 21



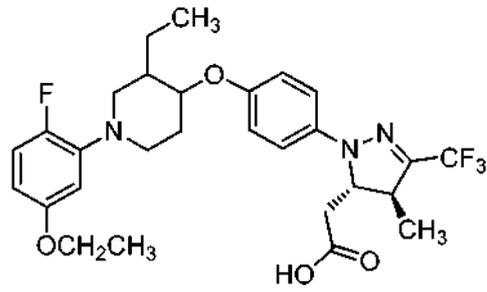
Ejemplo 22



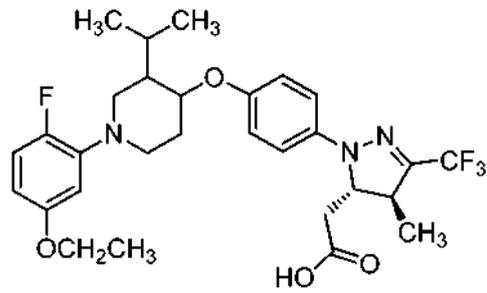
Ejemplo 23



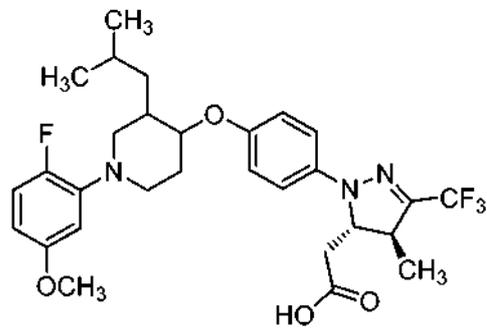
Ejemplo 25



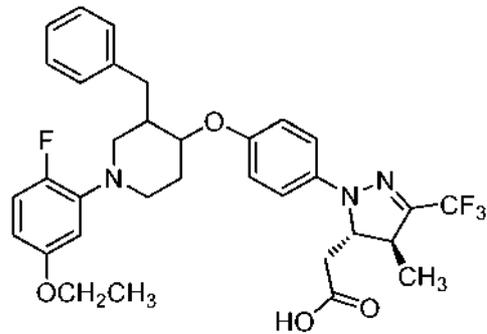
Ejemplo 26



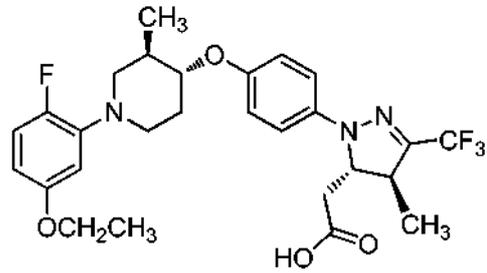
Ejemplo 27



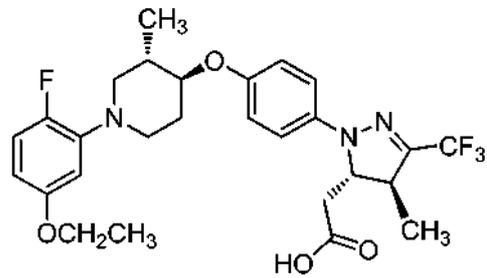
Ejemplo 28



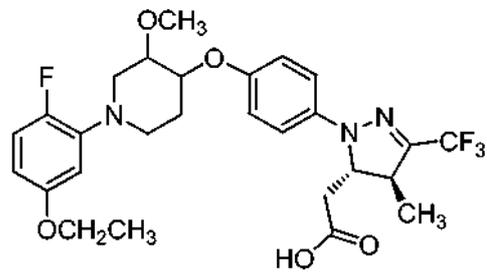
Ejemplo 29



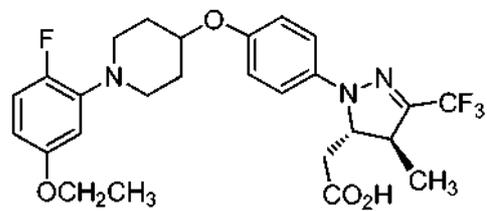
Ejemplo 30



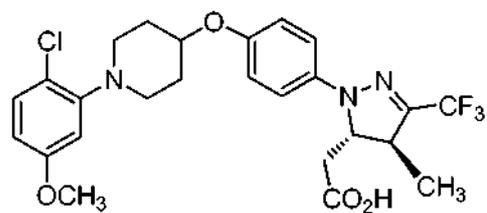
Ejemplo 31



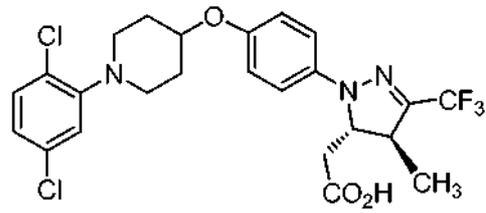
Ejemplo 32



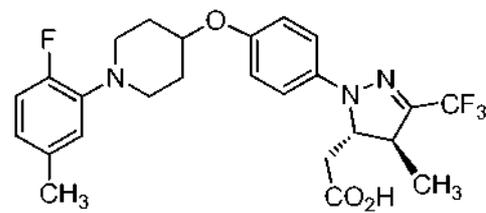
Ejemplo 33



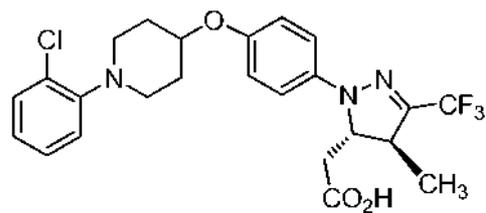
Ejemplo 35



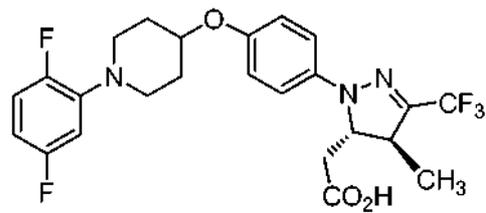
Ejemplo 36



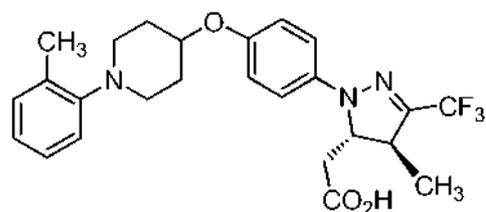
Ejemplo 37



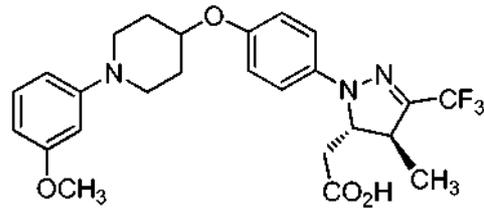
Ejemplo 38



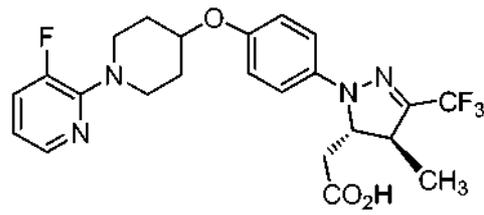
Ejemplo 39



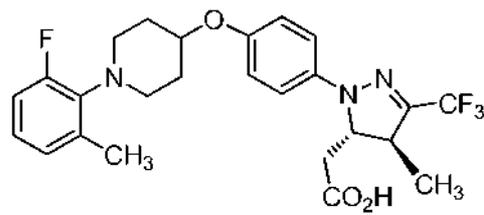
Ejemplo 40



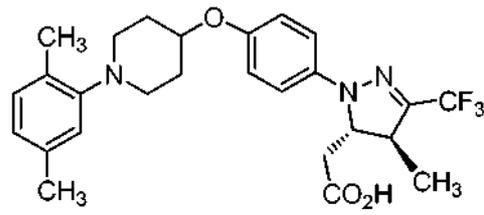
Ejemplo 41



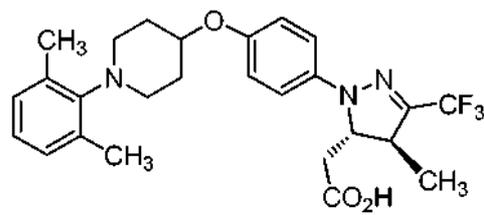
Ejemplo 42



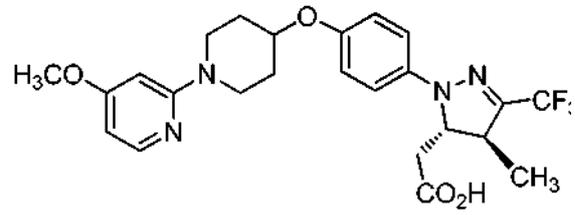
Ejemplo 43



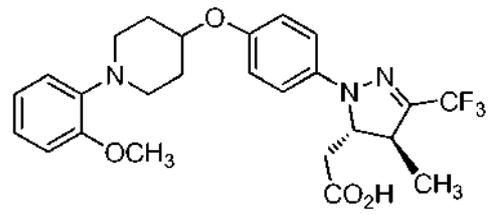
Ejemplo 44



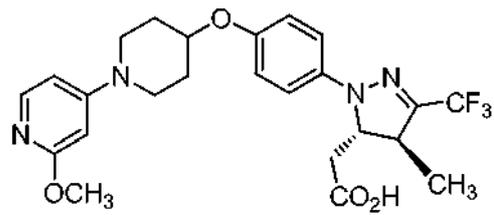
Ejemplo 45



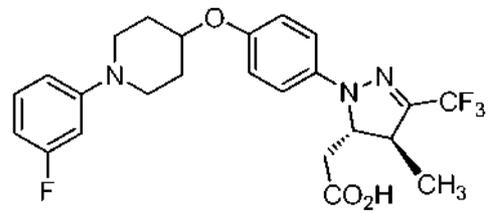
Ejemplo 46



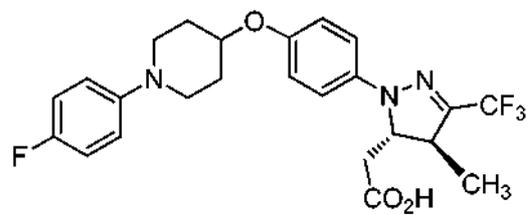
Ejemplo 47



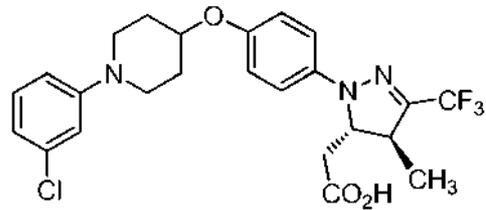
Ejemplo 48



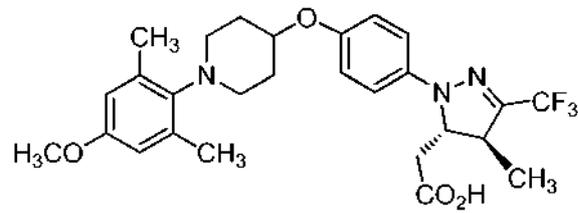
Ejemplo 49



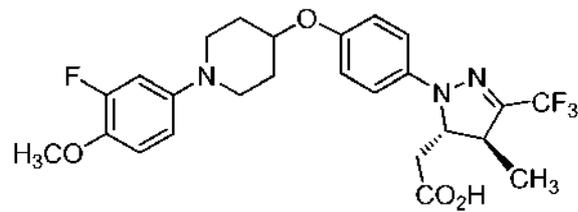
Ejemplo 50



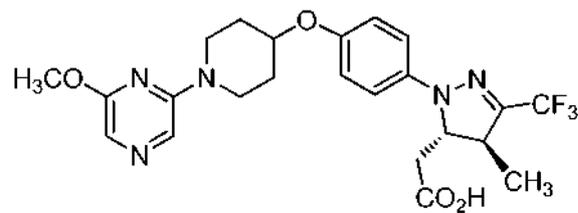
Ejemplo 51



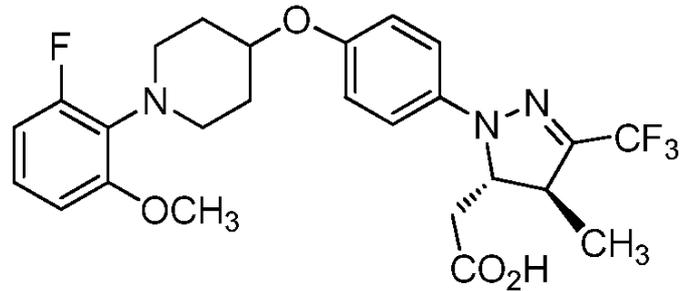
Ejemplo 52



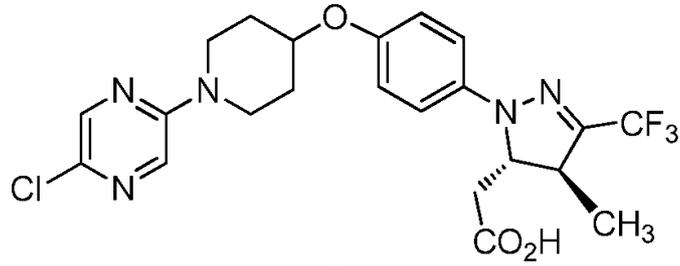
Ejemplo 53



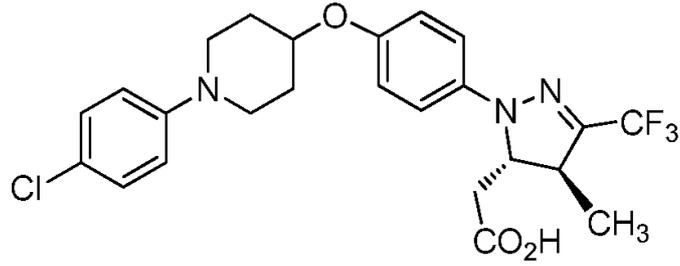
Ejemplo 54



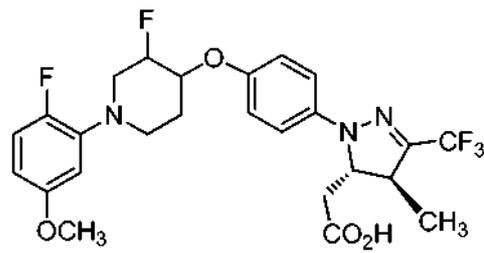
Ejemplo 55



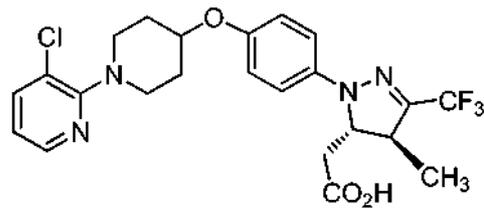
Ejemplo 56



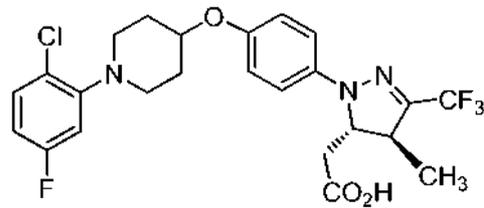
Ejemplo 57



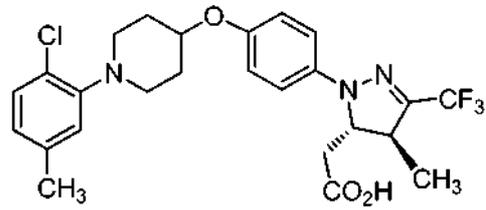
Ejemplo 58



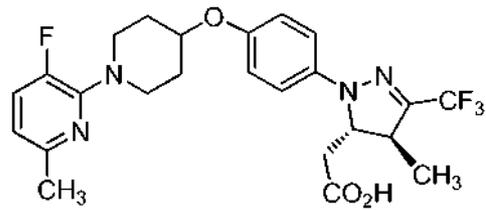
Ejemplo 59



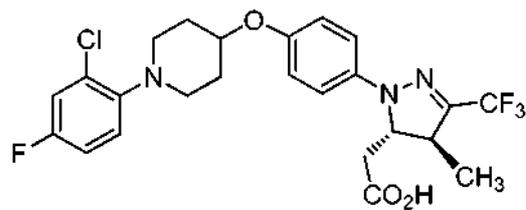
Ejemplo 60



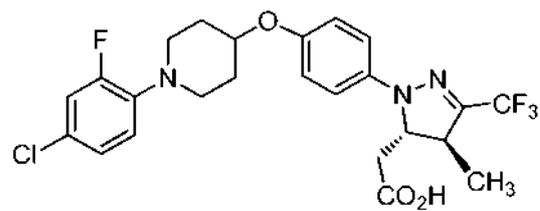
Ejemplo 61



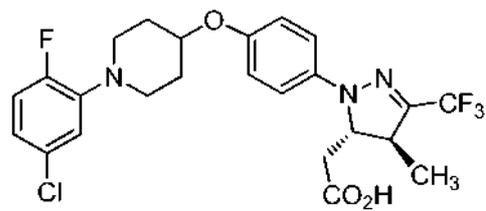
Ejemplo 62



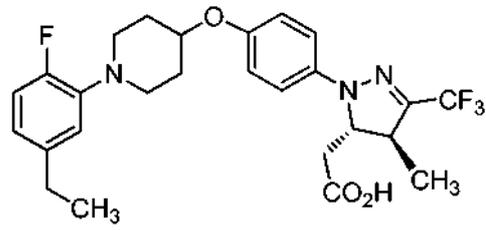
Ejemplo 63



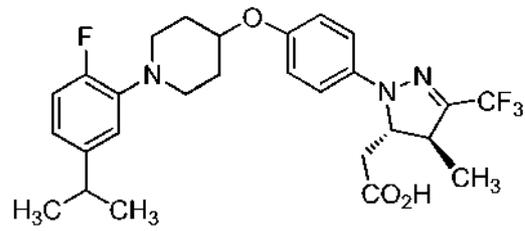
Ejemplo 64



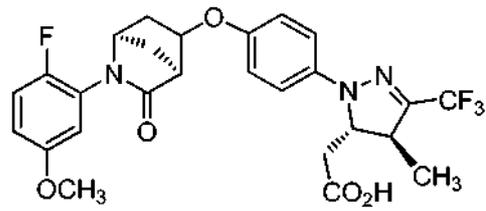
Ejemplo 65



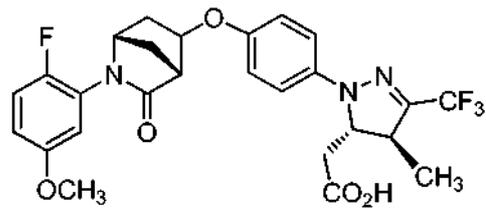
Ejemplo 66



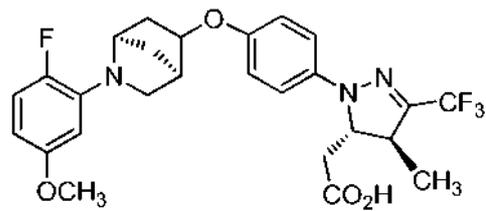
Ejemplo 67



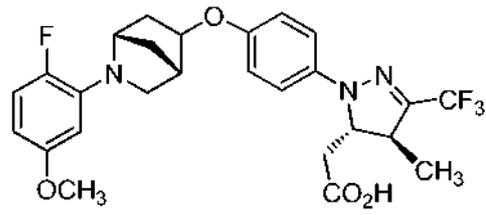
Ejemplo 68



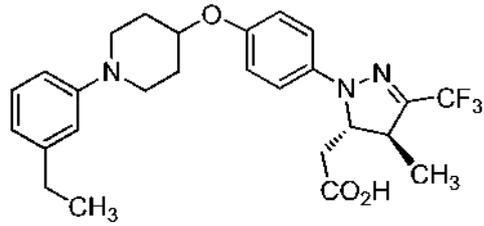
Ejemplo 69



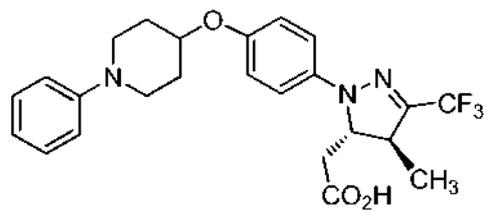
Ejemplo 70



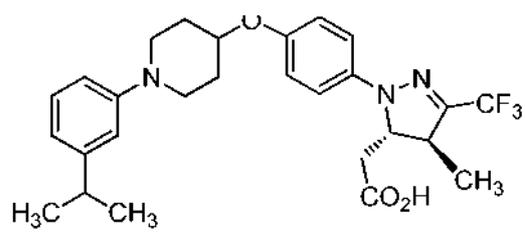
Ejemplo 71



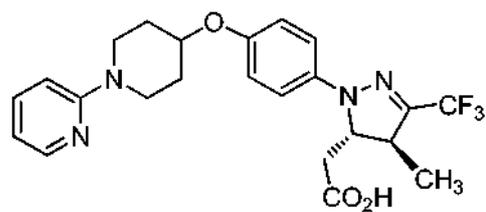
Ejemplo 72



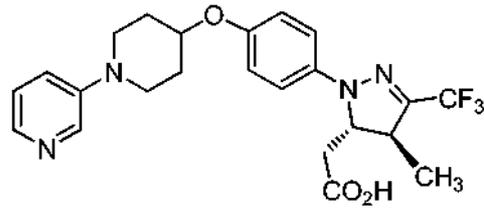
Ejemplo 73



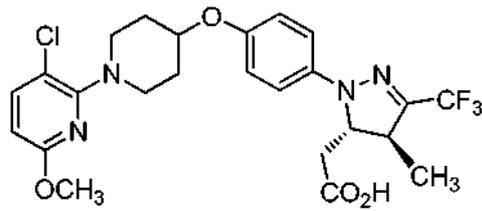
Ejemplo 74



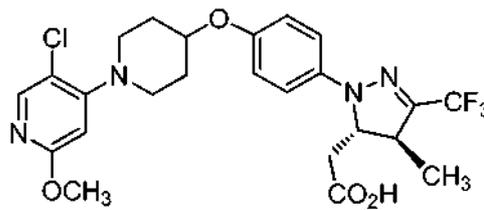
Ejemplo 75



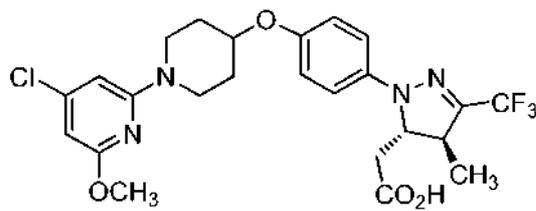
Ejemplo 76



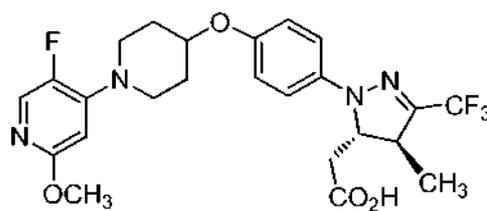
Ejemplo 77



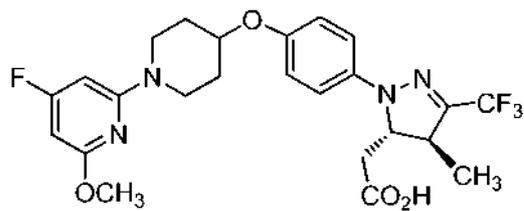
Ejemplo 78



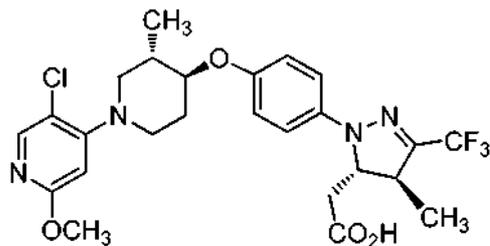
Ejemplo 79



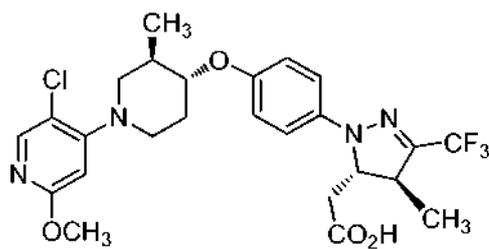
Ejemplo 80



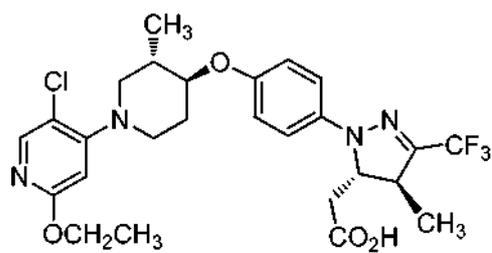
Ejemplo 81
Isómero 1:



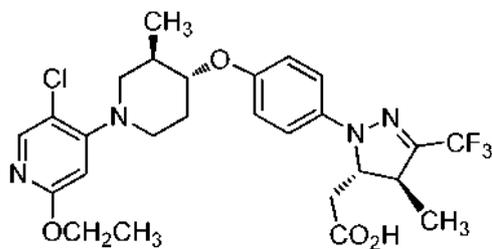
Isómero 2:



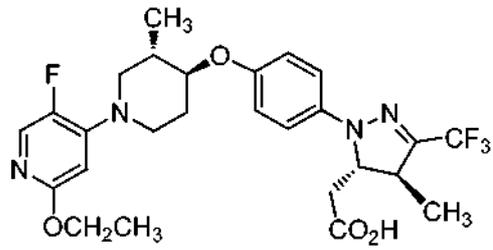
Ejemplo 82



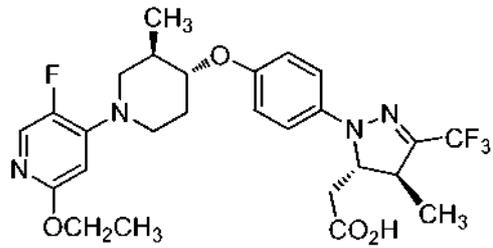
Ejemplo 83



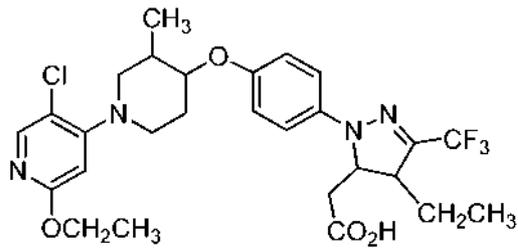
Ejemplo 84



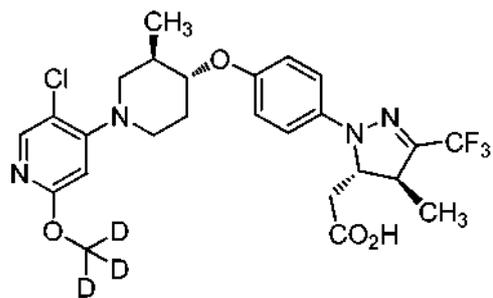
Ejemplo 85



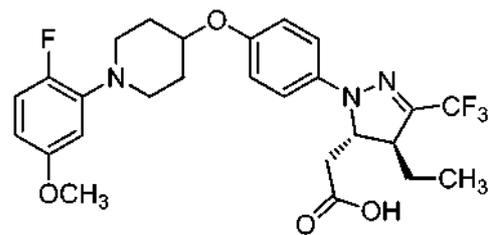
Ejemplo 86



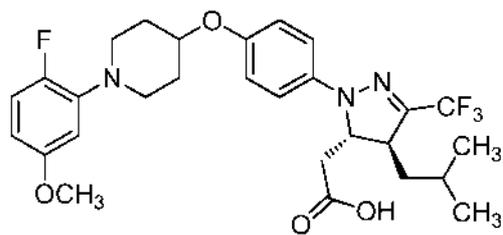
Ejemplo 87



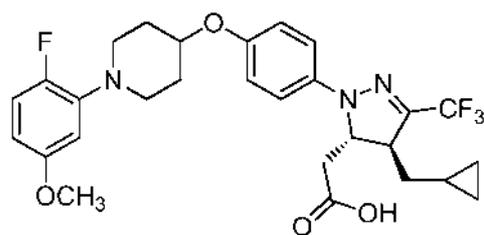
Ejemplo 88



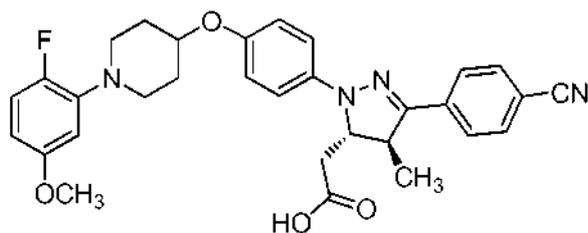
Ejemplo 89



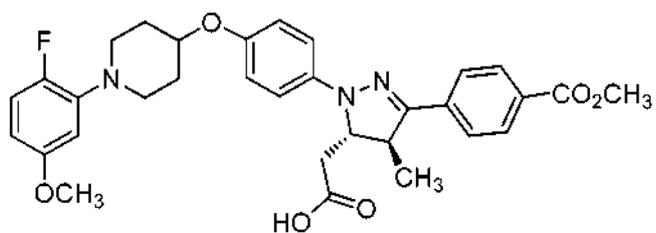
Ejemplo 90



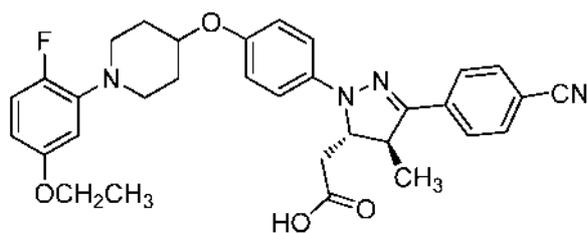
Ejemplo 91



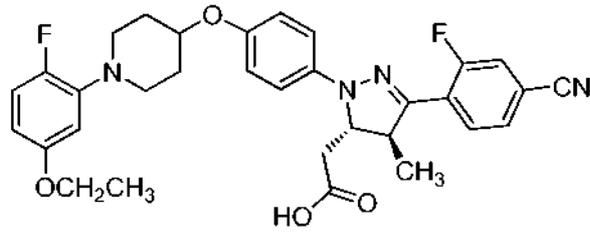
Ejemplo 92



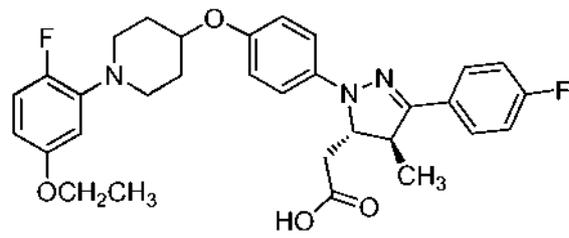
Ejemplo 93



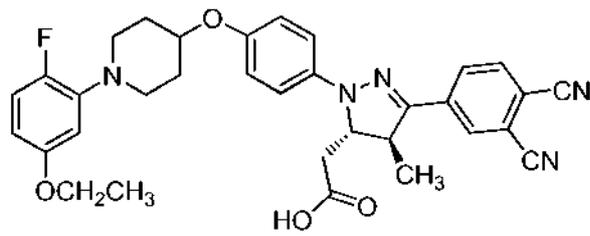
Ejemplo 94



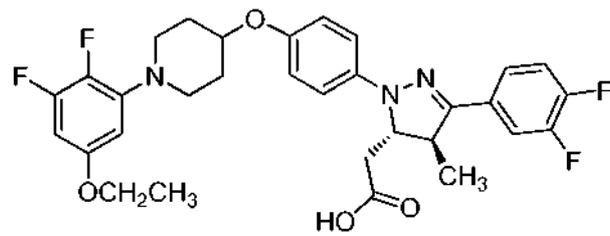
Ejemplo 95



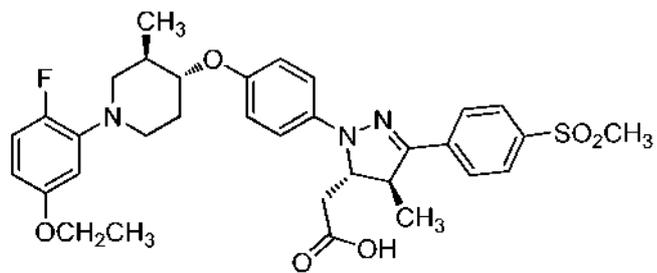
Ejemplo 96



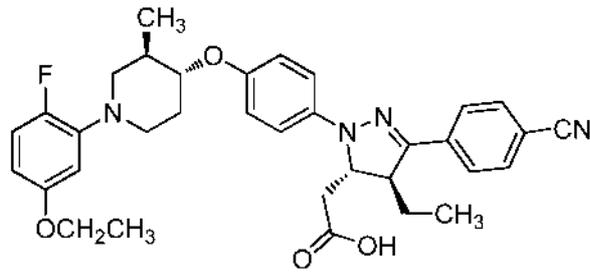
Ejemplo 97



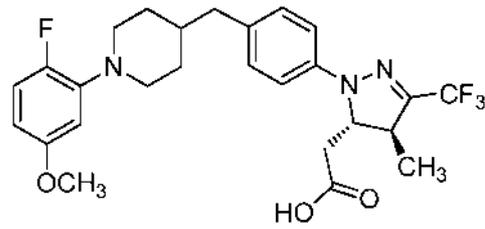
Ejemplo 98



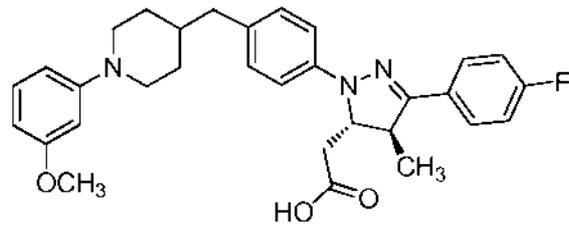
Ejemplo 99



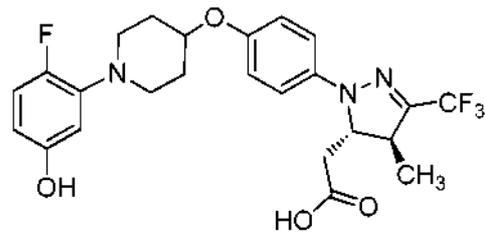
Ejemplo 100



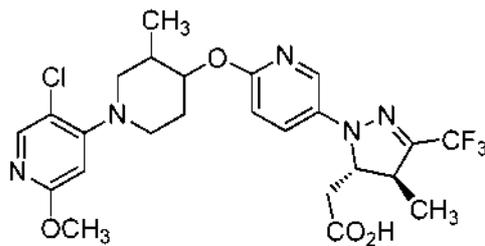
Ejemplo 101



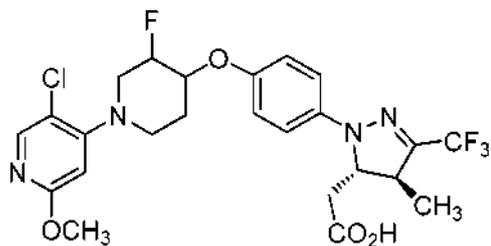
Ejemplo 102



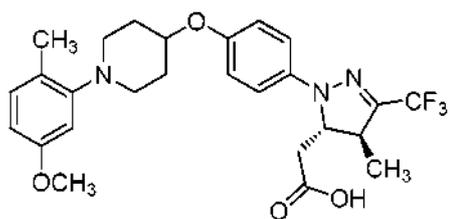
Ejemplo 103



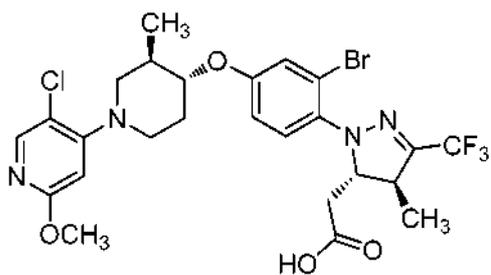
Ejemplo A1



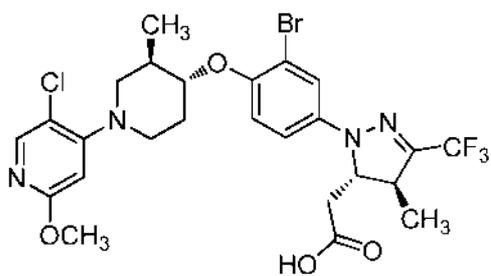
Ejemplo A2



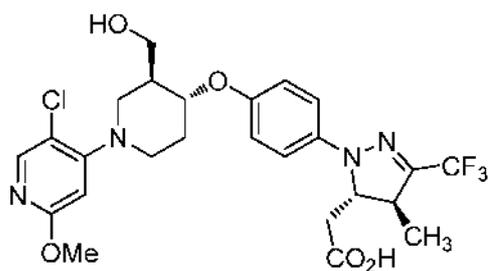
Ejemplo A3



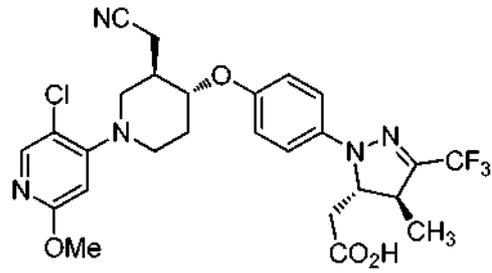
Ejemplo A4



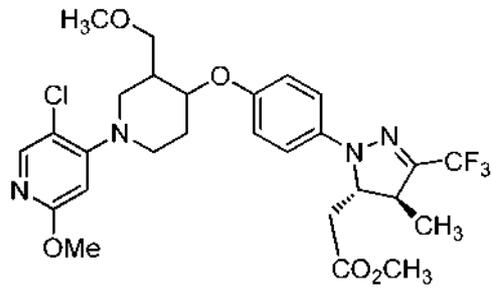
Ejemplo B1



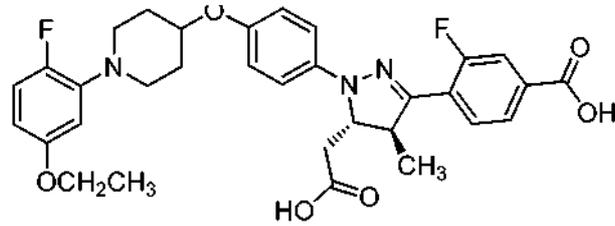
Ejemplo B2



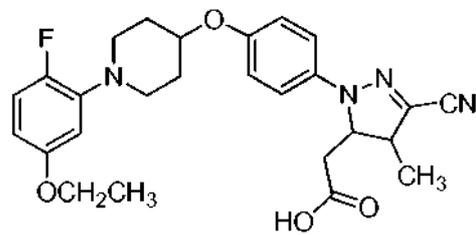
Ejemplo B3



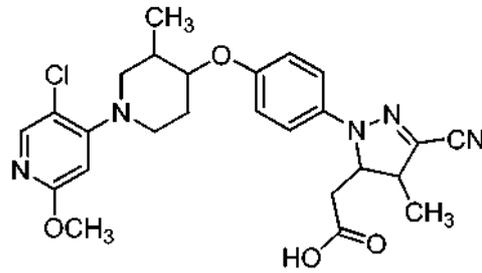
Ejemplo B4



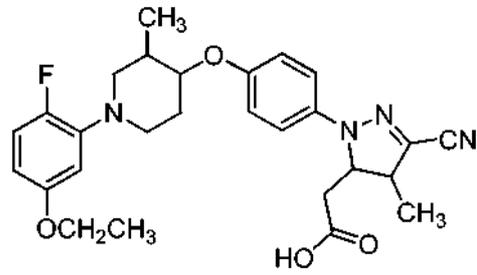
Ejemplo B5



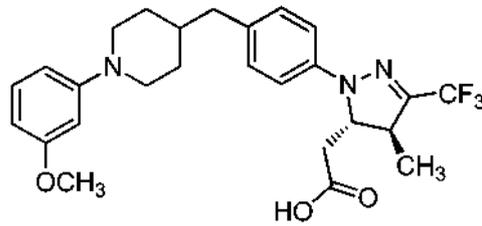
Ejemplo B6



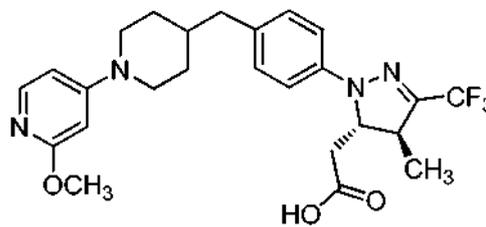
Ejemplo B7



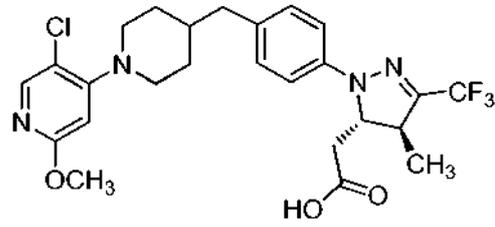
Ejemplo B8



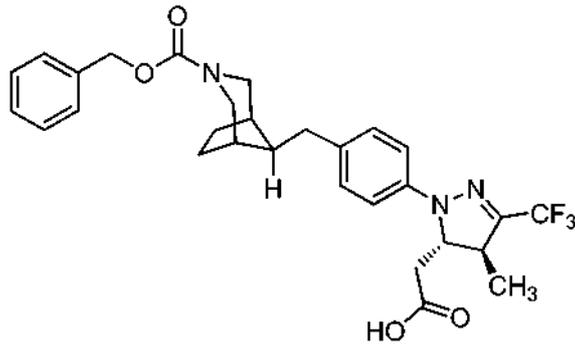
Ejemplo B9



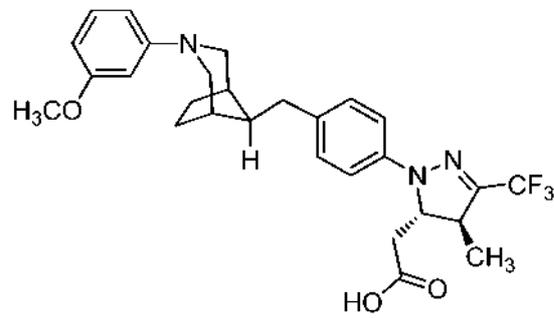
Ejemplo B10



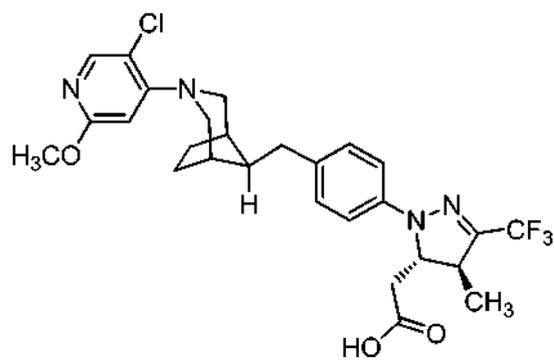
Ejemplo B11



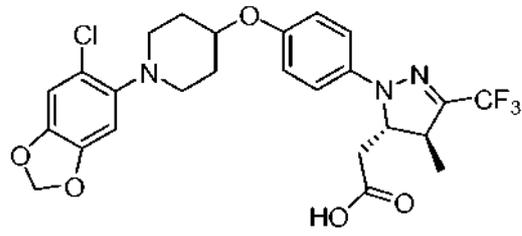
Ejemplo B12



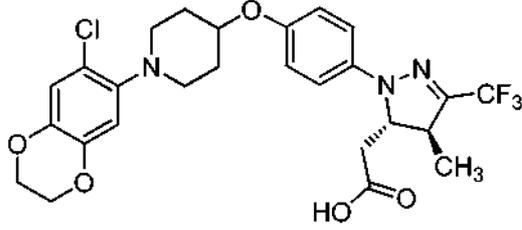
Ejemplo B13



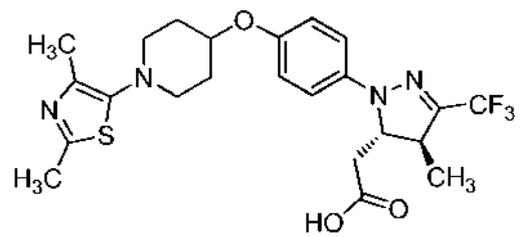
Ejemplo B14



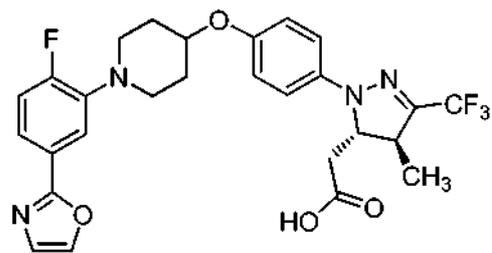
Ejemplo B15



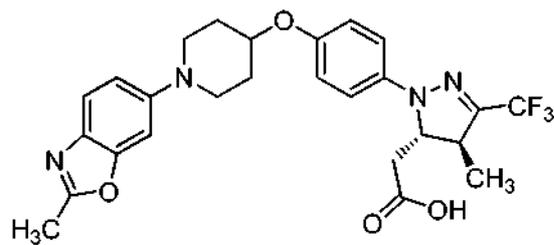
Ejemplo B16



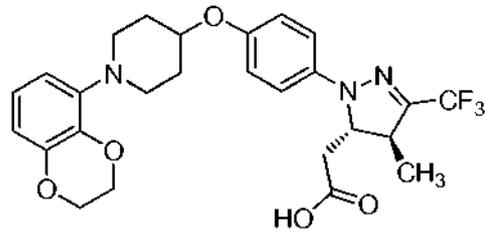
Ejemplo B17



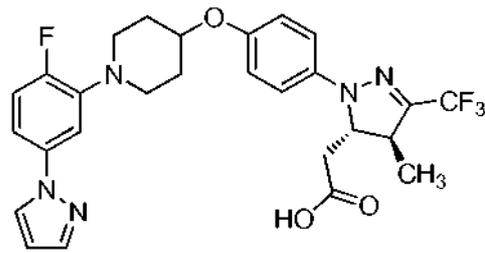
Ejemplo B18



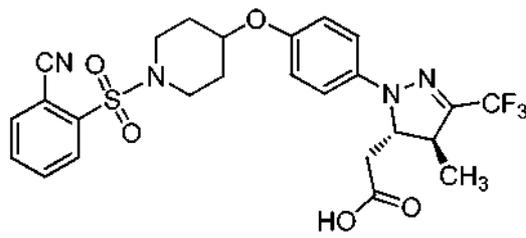
Ejemplo B19



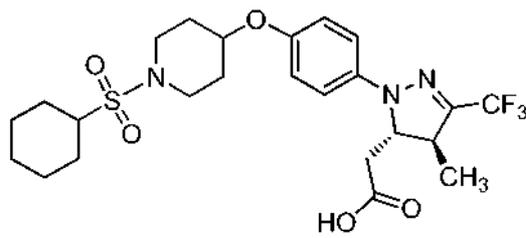
Ejemplo B20



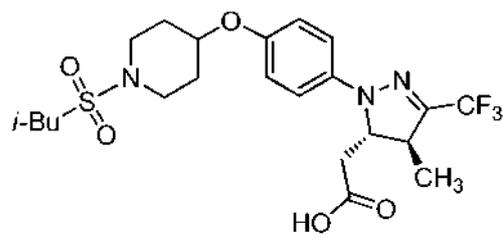
Ejemplo B21



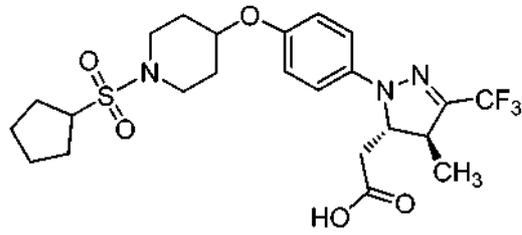
Ejemplo B22



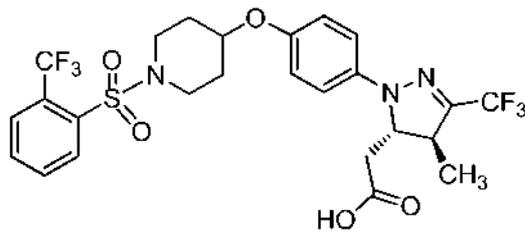
Ejemplo B23



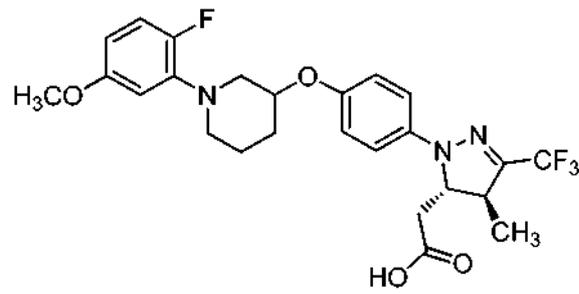
Ejemplo B24



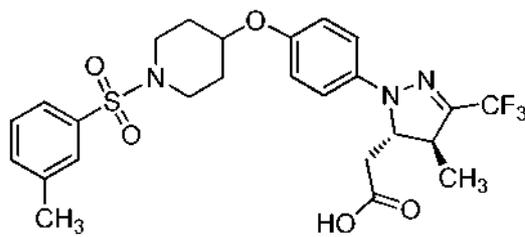
Ejemplo B25



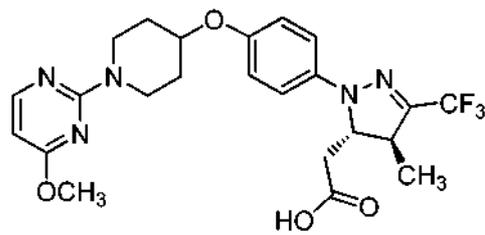
Ejemplo B26



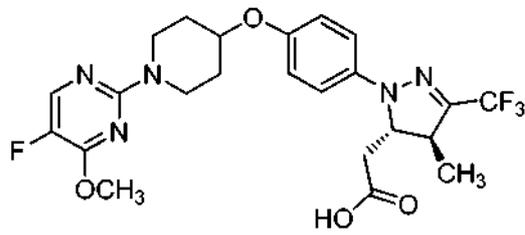
Ejemplo B27



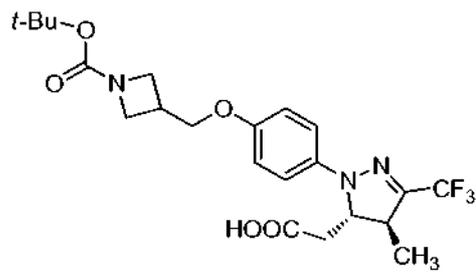
Ejemplo B28



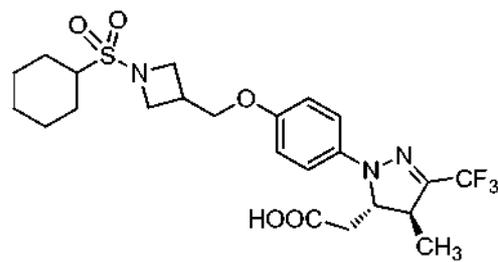
Ejemplo B29



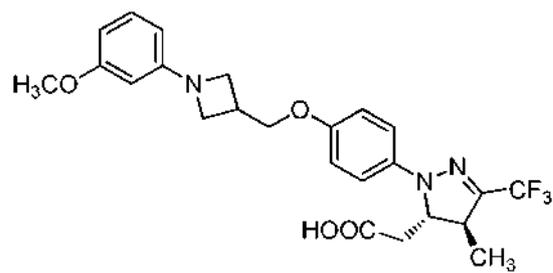
Ejemplo B30



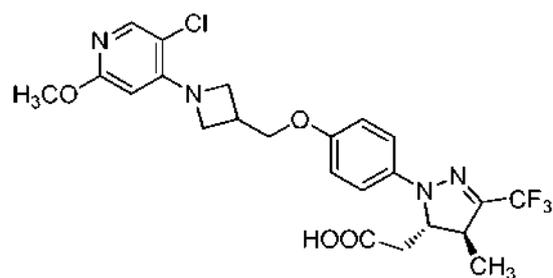
Ejemplo B31



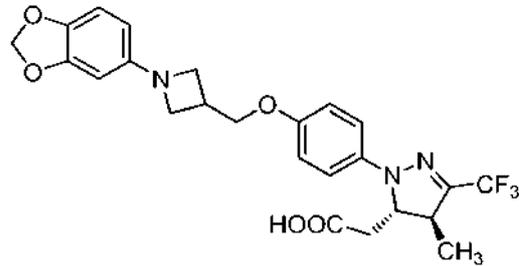
Ejemplo B32



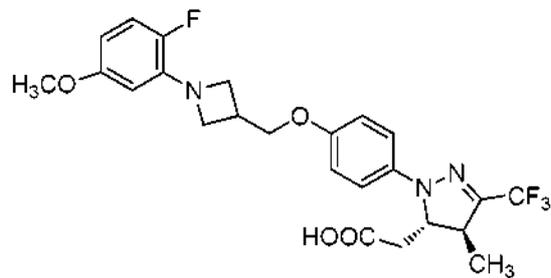
Ejemplo B33



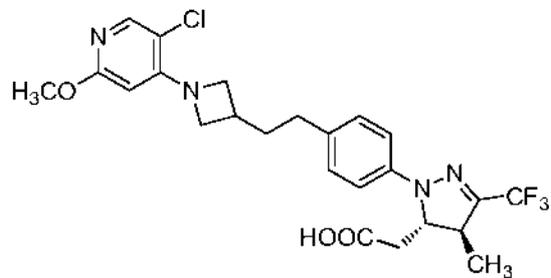
Ejemplo B34



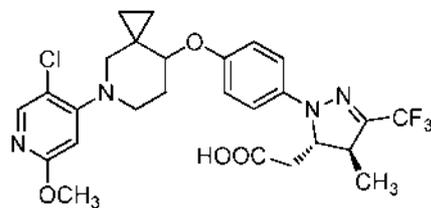
Ejemplo B35



Ejemplo B36



Ejemplo B37



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

8. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adecuados seleccionados de: agentes antidiabéticos, agentes anti-hiperglucémicos, agentes anti-hiperinsulinémicos, agentes anti-retinopáticos, agentes anti-neuropáticos, agentes anti-nefropáticos, agentes anti-ateroscleróticos, agentes anti-isquémicos, agentes anti-hipertensivos, agentes anti-obesidad, agentes anti-dislipidémicos, agentes anti-hiperlipidémicos, agentes anti-hipertrigliceridémicos, agentes anti-hipercolesterolémicos, agentes anti-restenóticos, agentes anti-pancreáticos, agentes reductores de lípidos, agentes anorécticos, agentes

para mejorar la memoria, agentes anti-demencia, agentes promotores de cognición, supresores del apetito, tratamientos para insuficiencia cardíaca, tratamientos para enfermedad arterial periférica y agentes antiinflamatorios.

5 10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además un inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV y/o un inhibidor de transportador de sodio-glucosa 2.

11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en terapia.

10 12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usarse para prevenir, modular o tratar diabetes, hiperglucemia, tolerancia a glucosa deteriorada, diabetes gestacional, resistencia a insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, enfermedad renal diabética, lesión renal aguda, síndrome cardiorrenal, síndrome coronario agudo, cicatrización de heridas retrasada, aterosclerosis y sus secuelas, función cardíaca anormal, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia miocárdica, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, enfermedad del hígado graso, dislipidemia, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, baja lipoproteína de alta densidad (HDL), alta lipoproteína de baja densidad (LDL), isquemia no cardíaca, pancreatitis, trastornos de lípidos, enfermedad neurodegenerativa, deterioro cognitivo, demencia y enfermedades hepáticas tales como NASH (esteatohepatitis no alcohólica), NAFLD (enfermedad de hígado graso no alcohólica) y cirrosis hepática.

20 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usarse simultánea, separada o secuencialmente con un agente terapéutico adicional, para prevenir, modular o tratar diabetes, hiperglucemia, tolerancia a glucosa deteriorada, diabetes gestacional, resistencia a insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, enfermedad renal diabética, lesión renal aguda, síndrome cardiorrenal, síndrome coronario agudo, cicatrización de heridas retrasada, aterosclerosis y sus secuelas, función cardíaca anormal, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia miocárdica, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, enfermedad del hígado graso, dislipidemia, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, baja lipoproteína de alta densidad (HDL), alta lipoproteína de baja densidad (LDL), isquemia no cardíaca, pancreatitis, trastornos de lípidos, enfermedad neurodegenerativa, deterioro cognitivo, demencia y enfermedades hepáticas tales como NASH (esteatohepatitis no alcohólica), NAFLD (enfermedad de hígado graso no alcohólica) y cirrosis hepática.

30

FIG. 1
Curva de excursión de glucosa en ratas de un estudio de combinación agudo del Ejemplo 81, Isómero 2 con BMS DPP4i.

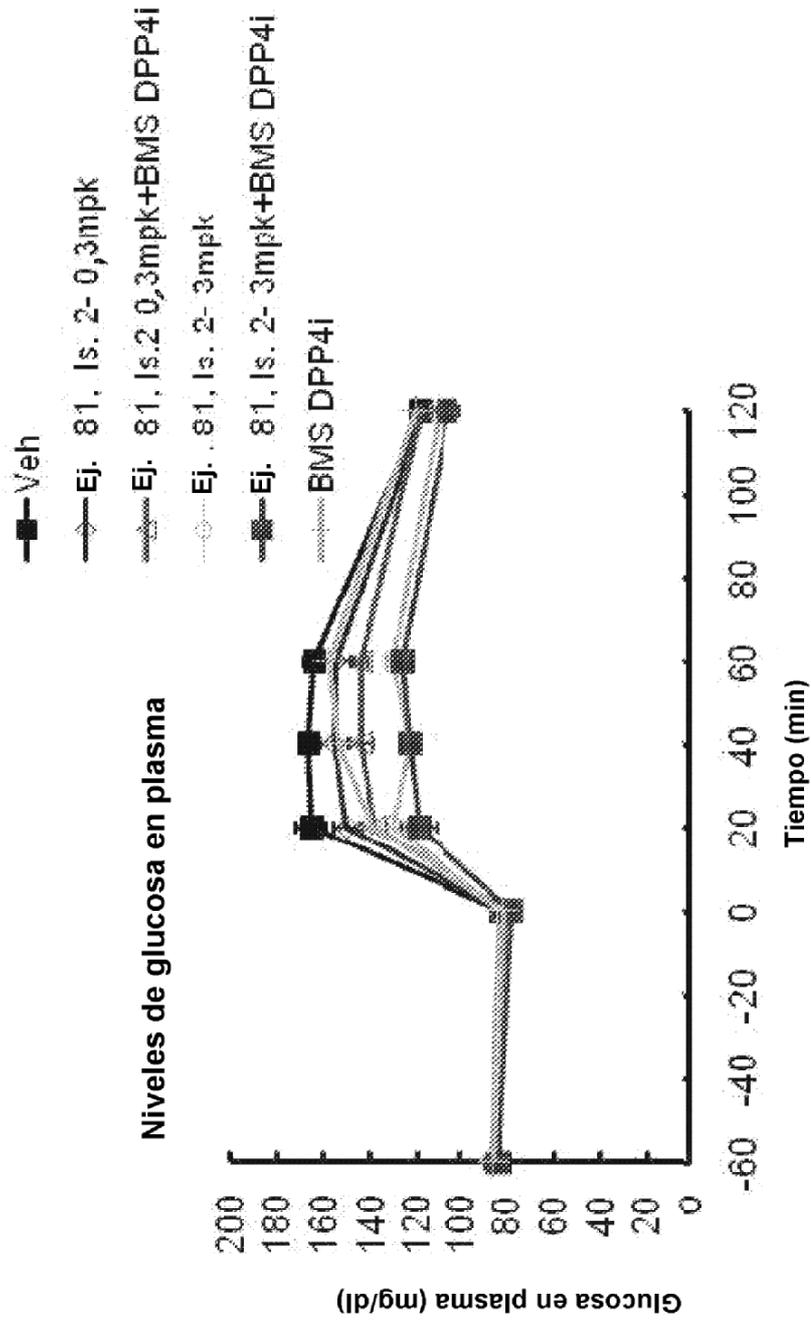


FIG. 2
 Niveles de GLP-1 plasmático tras la administración a ratas de un estudio de combinación del Ejemplo 81, Isómero 2 con BMS DPP4i

Respuesta al tratamiento de GLP-1 activo plasmático en ayunas (Δ -60 a 0 min)

