

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 685**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.11.2013 PCT/US2013/070215**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14078610**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2013 E 13811645 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2920165**

54 Título: **Moduladores de dihidropirazol GPR40**

30 Prioridad:

16.11.2012 US 201261727262 P
12.03.2013 US 201361777294 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.03.2017

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. y
WU, XIMAO

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 606 685 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 de dihidropirazol GPR40

5 Campo de la invención

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

10

Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus es un trastorno debilitante progresivo de proporciones epidémicas, que genera varias complicaciones microvasculares y macrovasculares, y morbilidad. El tipo más frecuente de diabetes, la diabetes tipo 2, se caracteriza por un aumento de la resistencia a la insulina asociado a una inadecuada secreción de insulina después de un período de hiperinsulinemia compensatoria. Se sabe que los ácidos grasos libres (FFA) influyen en la secreción de insulina de los linfocitos β principalmente porque mejoran la secreción de la insulina estimulada por la glucosa (GSIS). Se sabe que los receptores acoplados a proteína G (GPCR) expresados en los linfocitos β modulan la liberación de insulina en respuesta a los cambios en los niveles plasmáticos de glucosa. GPR40, también conocido como receptor de ácidos grasos 1 (FFAR1), es un receptor de FFA ligado a la membrana que se expresa, preferiblemente, en los islotes pancreáticos y, específicamente, en los linfocitos β y media la secreción de insulina inducida por los ácidos grasos de cadena mediana a larga. GPR40 también se expresa en las células enteroendócrinas en las que la activación promueve la secreción de hormonas intestinales incretina, tales como GLP-1, GIP, CCK y PYY. Para disminuir la carga médica de la diabetes tipo 2 mediante un control glucémico mejorado, los compuestos del modulador de GPR40 prometen ejercer un efecto de incretina para promover GSIS y también la posible combinación con un amplio rango de fármacos antidiabéticos.

15

20

25

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

30

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de dihidropirazol sustituido y análogos de los mismos, que son útiles como moduladores de GPR40, que incluyen estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

35

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

45

La presente invención también proporciona una forma cristalina de uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

Los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados a GPR40, tales como diabetes y afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas a la diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y sus afecciones relacionadas, trastornos del metabolismo de la glucosa, obesidad y otras enfermedades.

50

Los compuestos de la invención se pueden usar en terapia.

55

Los compuestos de la invención se pueden usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados a GPR40.

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

60

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

65

Breve descripción de los dibujos

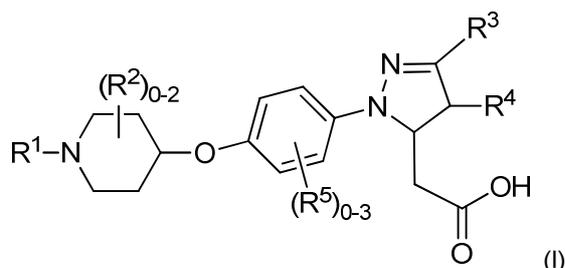
La invención se ilustra con referencia a los dibujos adjuntos que se describen a continuación.

- 5 La figura 1 muestra los patrones de difracción de polvo de rayos X (PXR) experimentales (a temperatura ambiente) y simulados (a una temperatura (T) de aproximadamente 23 °C) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) de la forma N-1 del ácido 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)acético (Ejemplo 81, isómero 2).
 10 La figura 2 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma N-1 del Ejemplo 81, isómero 2.
 La figura 3 muestra un termograma del análisis termogravimétrico (TGA) de la forma N-1 del Ejemplo 81, isómero 2.
 La figura 4 muestra las isotermas de sorción de humedad de la forma N-1 del Ejemplo 81, isómero 2.
 15 La figura 5 muestra una curva de fluctuación de la glucosa en ratas en un estudio de combinación aguda del Ejemplo 81, isómero 2 con BMS DPP4i.
 La figura 6 muestra los niveles plasmáticos de GLP-1 tras la administración a las ratas de un estudio de combinación del Ejemplo 81, isómero 2 con BMS DPP4i.

Descripción detallada de la invención

20 I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

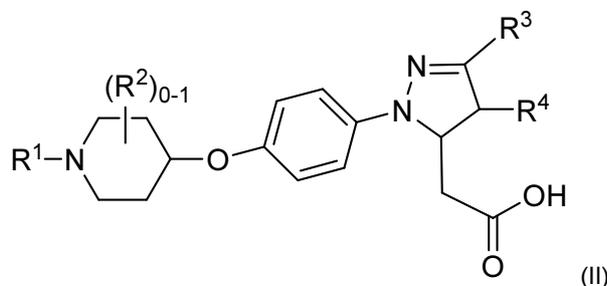
En un primer aspecto, la presente divulgación proporciona, entre otros, un compuesto de la Fórmula (I):



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

- 30 R^1 es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R^6 o piridinilo sustituido con 0-3 R^6 ;
 R^2 es, en cada caso, independientemente halógeno o alquilo C_{1-4} ;
 R^3 se selecciona independientemente de: CF_3 , 4-halo-Ph, 4-CN-Ph, 4- CO_2 (alquil C_{1-2})-Ph, 2-halo-4-CN-Ph y pirimidin-2-ilo;
 R^4 es independientemente alquilo C_{1-4} o ciclopropilmetilo;
 35 R^5 es, en cada caso, independientemente halógeno; y
 R^6 , en cada caso, se selecciona independientemente de: OH, halógeno, CN, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} .

En un segundo aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la Fórmula (II)

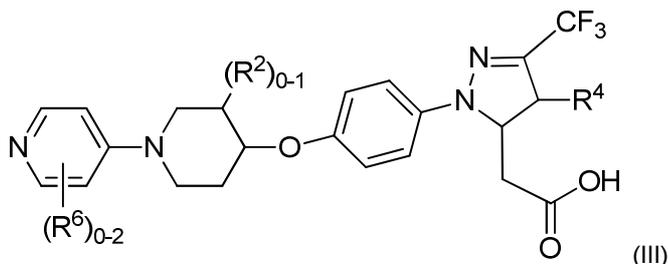


o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un compuesto marcado isotópicamente del mismo, dentro del alcance del primer aspecto.

- 45 En un tercer aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (I), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un compuesto marcado isotópicamente del mismo, dentro del alcance del primero o segundo aspecto, en la que:

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(alquil C₁₋₂)-Ph, 2-halo-4-CN-Ph y pirimidin-2-ilo;
 R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ o ciclopropilmetilo; y
 R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, CN, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

En un cuarto aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de la Fórmula (III):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un compuesto marcado isotópicamente del mismo, dentro del alcance de cualquiera del primer, segundo y tercer aspectos.

En un quinto aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de las Fórmulas (I), (II) o (III), un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato del mismo o un compuesto marcado isotópicamente, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores, en las que:

R² es independientemente halógeno o alquilo C₁₋₄;
 R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄; y
 R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, CN, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

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

R² es independientemente alquilo C₁₋₄; y
 R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

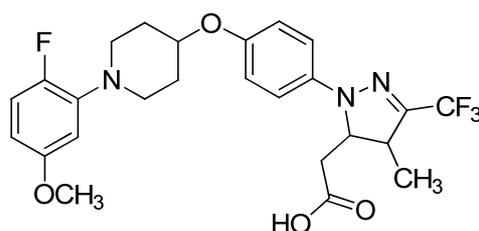
En un séptimo aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de la Fórmula (III), un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un compuesto marcado isotópicamente del mismo, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores, en la que:

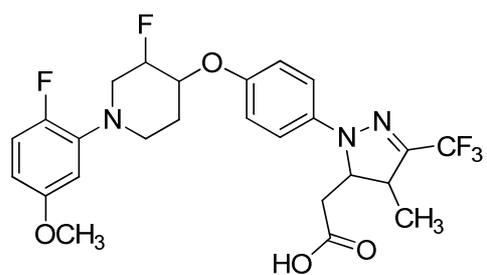
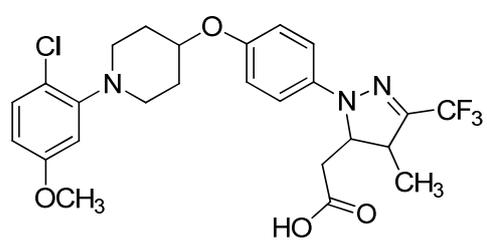
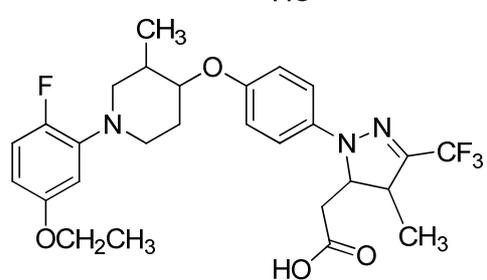
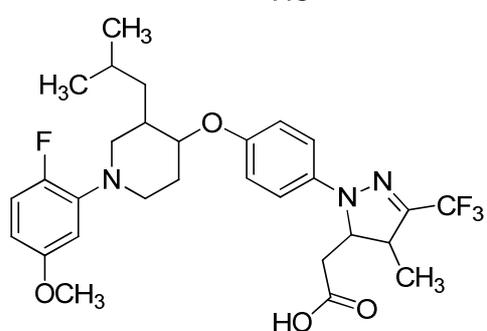
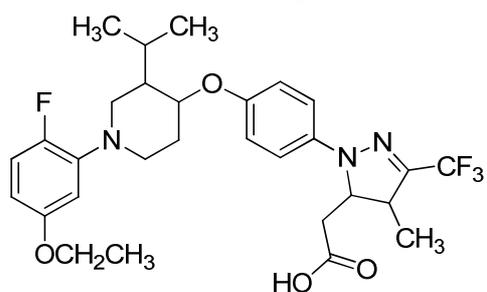
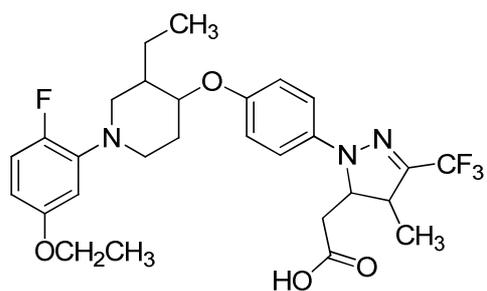
R² es metilo;
 R⁴ es metilo; y
 R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente de: Cl y metoxi.

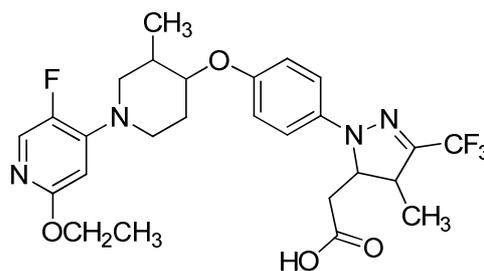
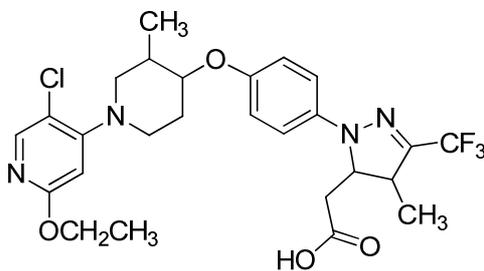
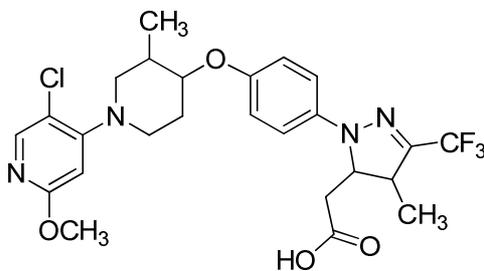
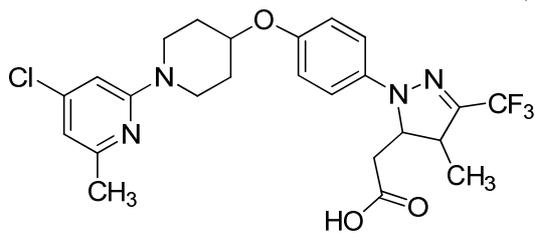
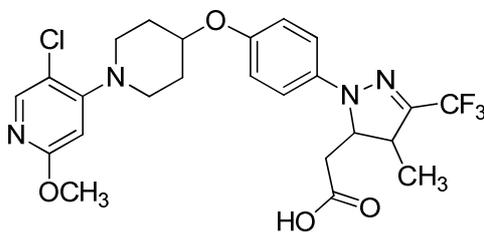
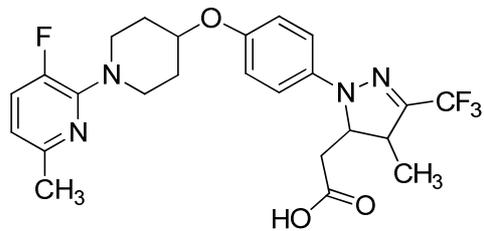
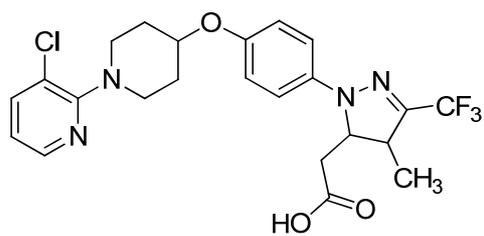
En un séptimo aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto seleccionado de los ejemplos o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un compuesto marcado isotópicamente del mismo.

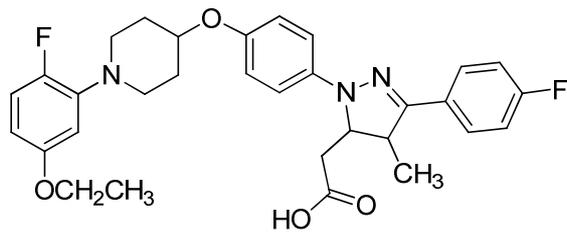
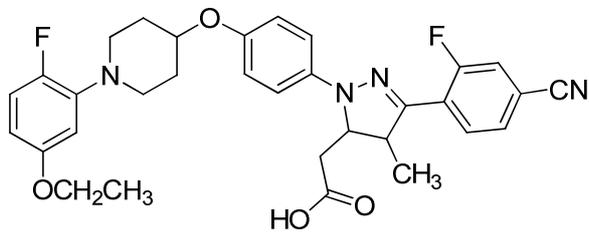
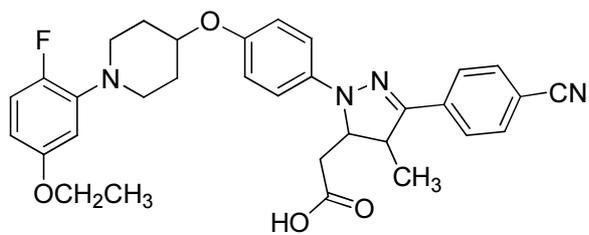
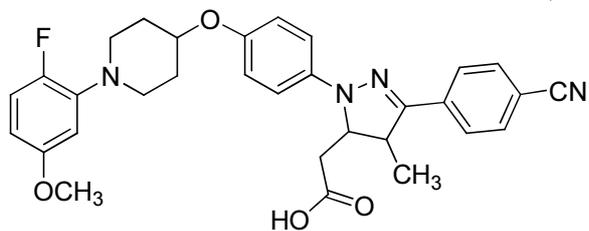
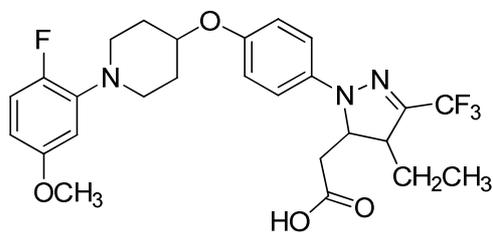
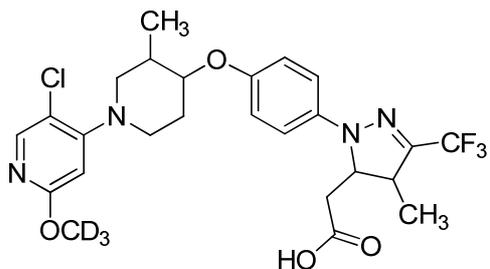
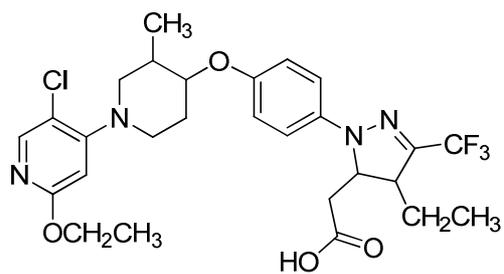
En otro aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto seleccionado de cualquier lista de subconjuntos de compuestos o un solo compuesto de los ejemplos, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores.

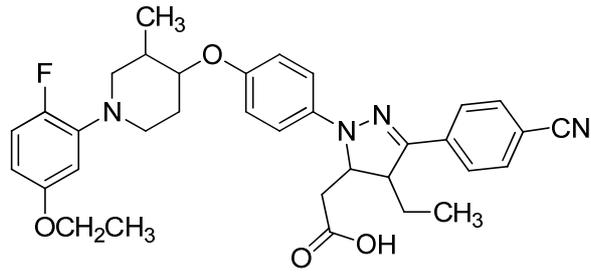
En un octavo aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto seleccionado de:



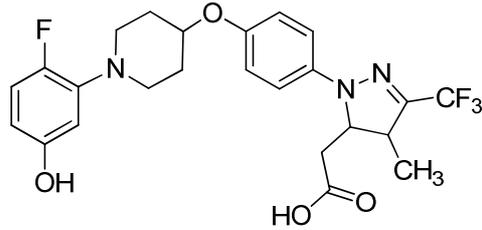








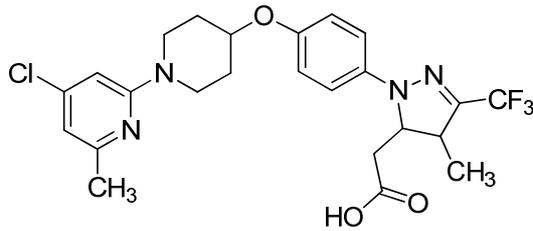
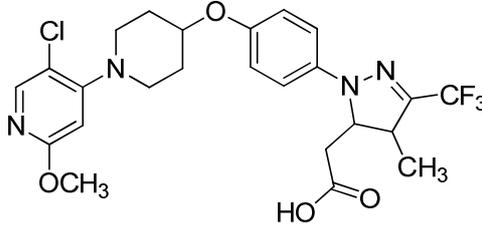
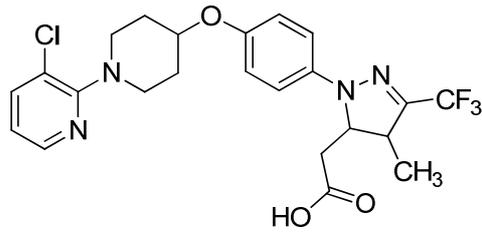
y



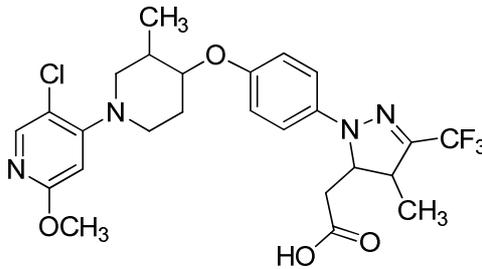
o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

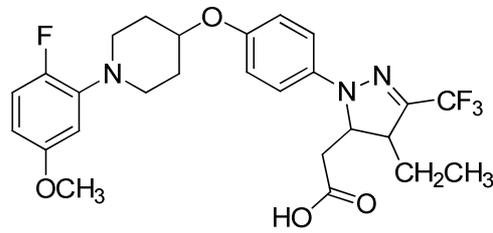
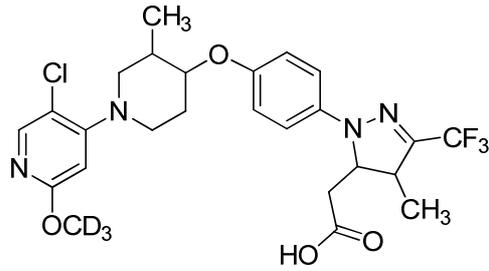
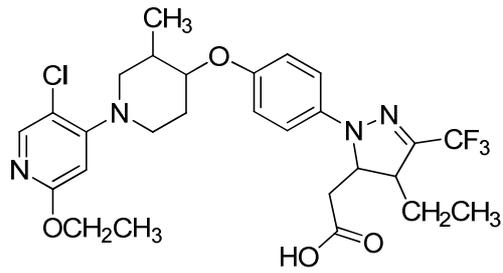
5

En un noveno aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto seleccionado de:

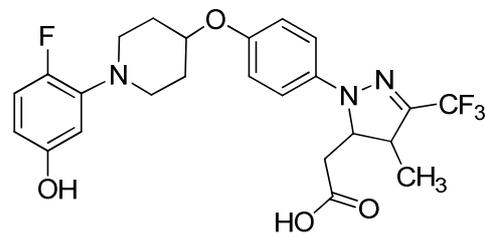


10





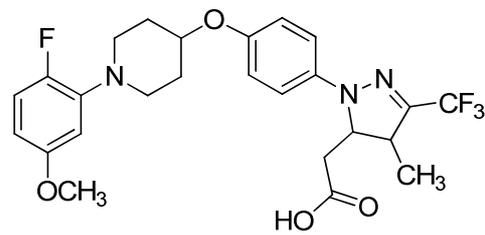
y



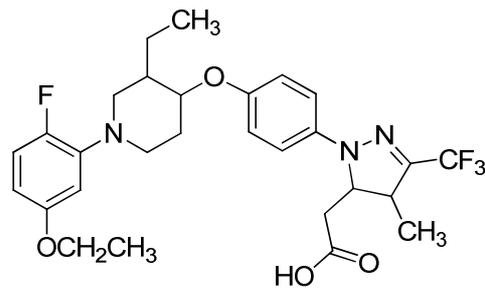
5

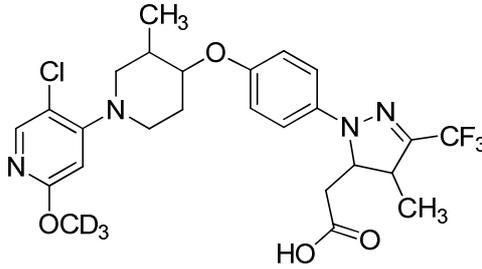
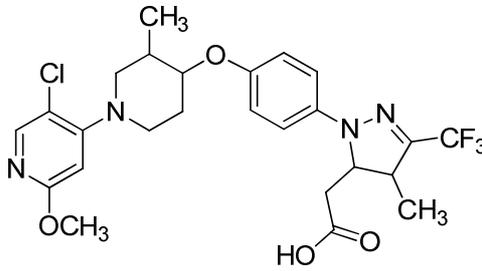
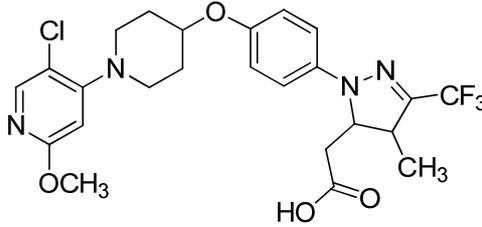
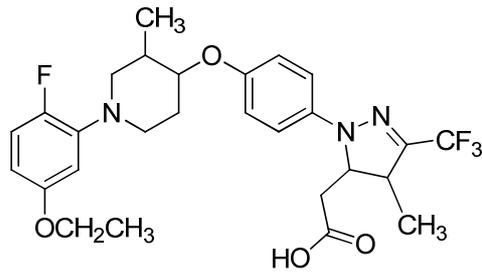
o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En un décimo aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto seleccionado de:

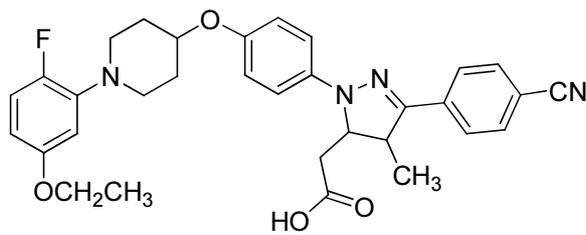


10



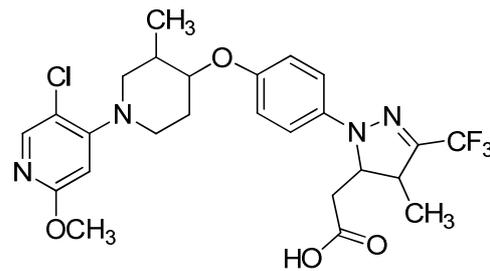


5 y



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

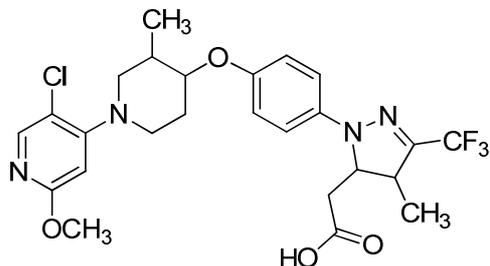
10 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona



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

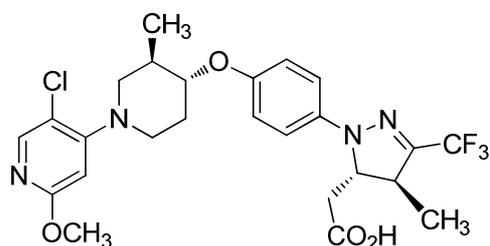
15

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona



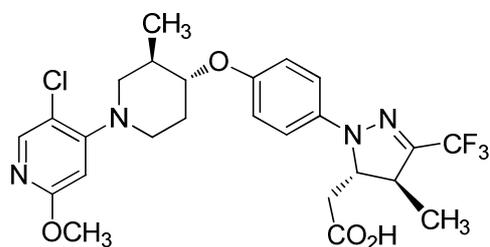
5 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

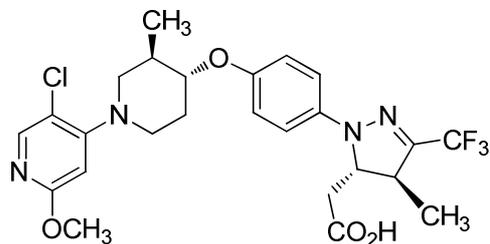
En otro aspecto, la presente divulgación proporciona una forma cristalina de



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la forma N-1 de

20



(Ejemplo 81, isómero 2).

25 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la forma N-1 del Ejemplo 81, isómero 2 que se caracteriza por parámetros de la celda unitaria sustancialmente iguales a los siguientes:

Dimensiones de la celda:

30 $a = 10,1890(3) \text{ \AA}$
 $b = 13,4473(6) \text{ \AA}$
 $c = 18,8524(7) \text{ \AA}$
 $\alpha = 90^\circ$

$$\beta = 90^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

Grupo espacial: $P2_12_12_1$
 Moléculas/unidad asimétrica: 1
 Densidad (calculada) = 1,391 g/cm³

en la que el cristal se encuentra a una temperatura de aproximadamente 23 °C.

10 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la forma N-1 del Ejemplo 81, isómero 2 que se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente conforme al que se muestra en la figura 1.

15 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la forma N-1 del Ejemplo 81, isómero 2, que se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados de: $9,9 \pm 0,1$, $10,9 \pm 0,1$, $11,9 \pm 0,1$, $12,8 \pm 0,1$, $14,4 \pm 0,1$, $17,4 \pm 0,1$, $18,4 \pm 0,1$, $20,4 \pm 0,1$, $21,4 \pm 0,1$ y $22,2 \pm 0,1$, a aproximadamente la temperatura ambiente.

20 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la forma N-1 del Ejemplo 81, isómero 2, que se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende seis o más valores 2θ seleccionados de: $9,9 \pm 0,1$, $10,9 \pm 0,1$, $11,9 \pm 0,1$, $12,8 \pm 0,1$, $14,4 \pm 0,1$, $17,4 \pm 0,1$, $18,4 \pm 0,1$, $20,4 \pm 0,1$, $21,4 \pm 0,1$ y $22,2 \pm 0,1$, a aproximadamente la temperatura ambiente.

25 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la forma N-1 del Ejemplo 81, isómero 2 que se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos X que comprende los siguientes valores 2θ $9,9 \pm 0,1$, $10,9 \pm 0,1$, $11,9 \pm 0,1$, $12,8 \pm 0,1$, $14,4 \pm 0,1$, $17,4 \pm 0,1$, $18,4 \pm 0,1$, $20,4 \pm 0,1$, $21,4 \pm 0,1$ y $22,2 \pm 0,1$, a aproximadamente la temperatura ambiente.

30 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la forma N-1 del Ejemplo 81, isómero 2 que se caracteriza por un termograma de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente conforme al que se muestra en la figura 2, que tiene una transición endotérmica superior a aprox. 186 °C.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la forma N-1 del Ejemplo 81, isómero 2 que se caracteriza por un termograma del análisis gravimétrico térmico sustancialmente conforme al que se muestra en la figura 3.

35 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona la forma N-1 del Ejemplo 81, isómero 2 que se caracteriza por isotermas de sorción de humedad sustancialmente conformes a las que se muestran en la figura 4.

En otra realización, R^1 es fenilo sustituido con 0-3 R^6 .

40 En otra realización, R^1 es fenilo sustituido con 0-2 R^6 .

En otra realización, R^1 es fenilo sustituido con 0-1 R^6 .

45 En otra realización, R^1 es piridinilo sustituido con 0-2 R^6 .

En otra realización, R^1 es piridinilo sustituido con 0-1 R^6 .

En otra realización, R^2 es independientemente halógeno.

50 En otra realización, R^2 es independientemente alquilo C_{1-4} .

En otra realización, R^3 es CF_3 .

55 En otra realización, R^3 se selecciona independientemente de: 4-halo-Ph, 4-CN-Ph, 4-CO₂(alquil C_{1-2})-Ph, 2-halo-4-CN-Ph y pirimidin-2-ilo.

En otra realización, R^3 se selecciona independientemente de: 4-halo-Ph, 4-CN-Ph, 4-CO₂(alquil C_{1-2})-Ph y 2-halo-4-CN-Ph.

60 En otra realización, R^4 es alquilo C_{1-4} .

En otra realización, R^4 es ciclopropilmetilo.

En otra realización, R^6 , en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} .

65

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

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

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

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

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

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

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

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

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

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

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

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

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

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

40 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende adicionalmente agentes terapéuticos adicionales. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales, de acuerdo con la presente invención, incluyen, pero sin limitación, agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensivos, agentes contra la obesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes contra la reestenosis, agentes antipancreáticos, hipolipemiantes, anorexígenos, agentes que mejoran la memoria, agentes contra la demencia, agentes promotores del desarrollo cognitivo, supresores del apetito, tratamientos para la insuficiencia cardíaca, tratamientos para la arteriopatía periférica y agentes antiinflamatorios.

50 En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la 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).

55 En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que los agentes terapéuticos adicionales son, por ejemplo, un inhibidor de DPP4 (por ejemplo, un miembro seleccionado de saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, alogliptina y "BMS DPP4i").

60 En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que los agentes terapéuticos adicionales son, por ejemplo, un inhibidor de SGLT2 (por ejemplo, un miembro seleccionado de dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y remagliflozina).

65 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, en solitario u opcionalmente en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un tipo diferente de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos

asociados a GPR40.

5 Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados a la actividad de GPR40 que se pueden prevenir, modular o tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, diabetes, hiperglucemia, tolerancia a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, nefropatía diabética, lesión renal aguda, síndrome cardiorenal, síndrome coronario agudo, cicatrización tardía, aterosclerosis y sus secuelas, actividad cardíaca anormal, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia de miocardio, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, hepatopatía grasa, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, lipoproteína de alta densidad (HDL) baja, lipoproteína de baja densidad (LDL) alta, isquemia no cardíaca, pancreatitis, trastornos lipídicos, enfermedades neurodegenerativas, deterioro cognitivo, demencia y enfermedades hepáticas, tales como NASH (esteatohepatitis no alcohólica), NAFLD (hepatopatía grasa no alcohólica) y cirrosis hepática.

15 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, en solitario u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un tipo diferente de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de diabetes, hiperglucemia, diabetes gestacional, obesidad, dislipidemia, hipertensión y deterioro cognitivo.

20 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, en solitario u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un tipo diferente de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de diabetes.

25 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, en solitario u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un tipo diferente de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de hiperglucemia.

30 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, en solitario u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un tipo diferente de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de obesidad.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, en solitario u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un tipo diferente de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de dislipidemia.

35 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, en solitario u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un tipo diferente de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de hipertensión.

40 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, en solitario u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos un tipo diferente de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de deterioro cognitivo.

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

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en la terapia para el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados a GPR40.

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

55 En otra realización, la presente invención proporciona un primer y un segundo agente terapéutico para su uso en el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados a GPR40, en la que el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención. Preferiblemente, el segundo agente terapéutico es, por ejemplo, un inhibidor de DPP4 (por ejemplo, un miembro seleccionado de saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, linagliptina y alogliptina).

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

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

65 Si se desea, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con uno o más de otros tipos de agentes contra la diabetes y/o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía

oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral diferente o mediante inyección. El otro tipo de agente contra la diabetes que se puede usar opcionalmente en combinación con el modulador del receptor GPR40 de la presente invención puede ser 1, 2, 3 o más agentes contra la diabetes o agentes antihiperoglucémicos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral diferente o mediante inyección para producir un beneficio farmacológico adicional.

Los agentes contra la diabetes que se usan en combinación con el modulador del receptor GPR40 de la presente invención incluyen, pero sin limitación, secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina, otros moduladores del receptor GPR40 u otros agentes contra la diabetes. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, inhibidores de DPP4 (por ejemplo, sitagliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina y vildagliptina), biguanidas (por ejemplo, metformina y fenformina), sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, glimepirida y glipizida), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), agonistas de PPAR γ , tales como tiazolidinedionas (por ejemplo, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas duales 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 se describe en Shimpukade, B. et al., J. Med. Chem., 55(9): 4511-4515 (2012)), inhibidores de SGLT2 (por ejemplo, dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y remagliflozina), inhibidores de MGAT (por ejemplo, como se describe en Barlind, J.G. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 23(9): 2721-2726 (2013); o el documento US 2013/0143843 A1), análogos de amilina, tales como pramlintida y/o insulina.

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

El modulador del receptor GPR40 de la presente invención también se puede usar opcionalmente en combinación con uno o más agentes hipofágicos y/o para la pérdida de peso, tales como dietilpropiona, fendimetrazina, fentermina, orlistat, sibutramina, lorcaserina, pramlintida, topiramato, antagonistas del receptor de MCHR1, oxintomodulina, naltrexona, péptido amilina, moduladores del receptor de NPY Y5, moduladores del receptor de NPY Y2, moduladores del receptor de NPY Y4, cetilistat, moduladores del receptor de 5HT2c y similares. El modulador del receptor GPR40 de la presente invención también se puede usar en combinación con un agonista del receptor de péptido 1 tipo glucagón (GLP-1 R), tal como exenatida, liraglutida, amida GPR-1 (1-36), amida GLP-1(7-36), GLP-1(7-37), que se puede administrar mediante inyección, por vía intranasal o mediante dispositivos transdérmicos o bucales.

La presente invención incluye todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención expuestos en el presente documento. Cabe destacar que todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. Además, cabe destacar que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Asimismo, cualquier elemento de una realización tiene como fin que se lo combine con cualquier otro elemento de cualquiera de las realizaciones para describir una realización adicional.

III. QUÍMICA

A lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, un nombre o una fórmula química determinada abarca todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y racematos de los mismos, en caso de que existan dichos isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas se encuentran dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de enlaces dobles C=C, enlaces dobles C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos esos 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 se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los compuestos de la presente se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas se pueden preparar mediante la resolución de formas estereoisoméricas o mediante la síntesis de materiales de inicio ópticamente activos. Todos los procesos que se usan para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios en la misma se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, se pueden separar mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccional. En función de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o salina. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales se encuentran dentro del alcance de la invención. Si se desea, una forma de un compuesto puede convertirse en otra forma. Un ácido o base libre se puede convertir en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre o en otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención se puede separar en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, las formas libres y sus sales pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas, y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se rediseñan en consecuencia. Cabe destacar que todas las formas tautoméricas, en caso de que existan, se incluyen en la invención.

5 Como se usan en el presente documento, los términos "alquilo" o "alquileo" incluyen grupos de hidrocarburo saturados alifáticos de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" indican un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar no sustituido o sustituido con al menos un hidrógeno que se reemplaza por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usan "alquilo C₀" o "alquileo C₀", denotan un enlace directo.

10 Los términos "alcoxi" o "alquiloxi" se refieren a un grupo -O-alquilo. Por ejemplo, "alcoxi C₁ a C₆" o "alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi) incluyen grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi y isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representan un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con una cantidad de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, metilo-S- y etilo-S-.

15 "Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Grupos de hidrocarburos alifáticos que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

20 Los términos "haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representan un grupo haloalquilo, como se ha definido anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁₋₆" incluye grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representan un grupo haloalquilo, como se ha definido anteriormente, con la cantidad indicada de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

25 El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclizados, que incluyen sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. Por ejemplo, "cicloalquilo C₃ a C₆" o "cicloalquilo C₃₋₆" incluyen grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados, tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo, se incluyen en la definición de "cicloalquilo". El término "cicloalqueno" se refiere a grupos alqueno ciclizados. Cicloalqueno C₄₋₆
30 incluye grupos cicloalqueno C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen, pero sin limitación, ciclobuteno, ciclopenteno y ciclohexeno.

35 Como se usan en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "residuo carbocíclico" incluyen cualquier anillo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, o cualquier anillo bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros; y cualquiera de ellos puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, ciclooctadieno, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluoreno, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado
40 anteriormente, los anillos en puente también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). A menos que se especifique lo contrario, los carbociclos preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexeno, fenilo, indanilo y tetrahidronaftilo.

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

50 Como se usa en el presente documento, el término "bencilo" se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo. Sustituido en un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Opcionalmente, se puede cuaternizar un nitrógeno en el heterociclo. Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo exceda 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

55 Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolilino, carbazolilo, 4*aH*-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizininilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2*H*-pirrolilo,
60
65

5 pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalínilo, quinuclidínilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazínilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen compuestos espiro y de anillos fusionados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

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

15 Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidínilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolínilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidínilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazínilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen compuestos espiro y de anillos fusionados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

20 Como se usan en el presente documento, las expresiones "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" significan un sistema de anillos heterocíclicos estable de 9 o 10 miembros, que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que 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 de heteroarilo de 5 miembros, un anillo de heteroarilo de 6 miembros o un anillo de 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 comprende un heterociclo de 5 miembros; un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

30 El grupo heterocíclico bicíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento se puede sustituir en un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo exceda 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

35 Los ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, entre otros, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1*H*-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-quinoxalínilo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

40 Como se usan en el presente documento, las expresiones "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" significan hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro del anillo heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, pero 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 la que R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p, en la que p es 0, 1 o 2).

50 Los ejemplos de heteroarilos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidínilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidínilo, tiadiazínilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

55 Como se usan en el presente documento, las expresiones "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" significan hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro del anillo heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, pero 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 la que R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p, en la que p es 0, 1 o 2).

65 Los ejemplos de heteroarilos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidínilo.

El término "contraión" se usa para representar una especie con carga negativa, tal como cloro, bromo, hidróxido, acetato y sulfato, o una especie con carga positiva, tal como sodio (Na⁺), potasio (K⁺), calcio (Ca²⁺), amonio (R_nNH_m⁺, en la que n = 0-4 y m = 0-4) y similares.

- 5 Cuando un anillo de líneas discontinuas se usa en una estructura anular, esto indica que la estructura anular puede ser saturada, parcialmente saturada o insaturada.

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

15 Cuando existen átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos se pueden convertir a N-óxidos mediante el tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para obtener otros compuestos de esta invención. Por ello, se considera que los átomos de nitrógeno indicados y reivindicados incluyen el nitrógeno indicado y su derivado de N-óxido (N→O).

20 Cuando cualquier variable ocurre más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cada uno de los otros casos. Por ello, por ejemplo, si un grupo se muestra sustituido con 0-3 R, entonces, dicho grupo se puede sustituir opcionalmente con hasta 3 grupos R y, en cada caso, R se selecciona independientemente de la definición de R.

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

30 Las combinaciones de los sustituyentes y/o las variables se admiten solo si las combinaciones dan como resultado compuestos estables.

35 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica ni otros problemas o complicaciones proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos en los que el compuesto de origen es modificado mediante la preparación de sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales de ácidos orgánicos o minerales 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 formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen las que derivan de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pámico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metanosulfónico, etandisulfónico, oxálico, isotónico y similares.

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

60 La presente invención también incluye compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica, en los que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o del número de masa que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ²H (también representado como 'D' para el 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 de la invención etiquetados de manera isotópica, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución del tejido en fármacos y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, ³H, y carbono 14, ¹⁴C, son particularmente útiles para esta finalidad debido a su sencilla incorporación y medio de detección. La sustitución con

isótopos más pesados, tales como deuterio, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor vida media *in vivo* o menos requisitos de dosificación y, por ello, se pueden preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluar la ocupación del receptor de sustrato. Por lo general, los compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los que se describen en el presente documento, usando un reactivo adecuado etiquetado de manera isotópica en lugar de un reactivo no etiquetado.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas disolventes, orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye la unión al hidrógeno. En ciertos casos, el solvato es capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas disolventes se incorporan 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 estequiométrica o no estequiométrica de las moléculas disolventes. El "solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos que se pueden aislar. Los solvatos de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. En general, los métodos de solvatación son conocidos en la técnica.

Los nombres que se usan en el presente documento para caracterizar una forma específica, por ejemplo, "N-1" etc., no deben interpretarse como limitativos de manera que excluyan cualquier otra sustancia con características físicas y químicas similares o idénticas, sino que esos nombres se utilizan como meros identificadores que deben interpretarse de acuerdo con la información de caracterización de la presente.

Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, porcentajes de peso, temperaturas, etc. precedidos por el término "aproximadamente" deben interpretarse solo como aproximaciones, de modo que se puedan usar leves variaciones por debajo y por encima del número indicado para lograr sustancialmente los mismos resultados que el número indicado. En consecuencia, a menos que se indique otra cosa, los parámetros numéricos precedidos por el término "aproximadamente" son aproximaciones que pueden variar según las propiedades deseadas que se desean obtener. Por lo menos, y no como un intento por limitar la aplicación de la teoría de los equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada parámetro numérico debe interpretarse al menos en función de la cifra de dígitos significativos informados mediante la aplicación de las técnicas de redondeo habituales.

Todas las mediciones están sujetas a errores experimentales y se encuentran contempladas por la invención.

Cuando la invención se describe o se caracteriza mediante cualquiera de las figuras o tablas indicadas, debe tenerse en cuenta que se contemplan todas las variaciones dentro de las limitaciones y/o márgenes de error de los experimentos y la tecnología.

Como se usan en el presente documento, los "polimorfos" se refieren a formas cristalinas que tienen la misma estructura/composición química, pero diferentes disposiciones espaciales de las moléculas y/o iones que forman los cristales.

Como se usa en el presente documento, "amorfo" se refiere a una forma sólida de una molécula y/o iones que no es cristalina. Un sólido amorfo no exhibe un patrón de difracción de rayos X definitivo con una máxima pronunciada.

Se pueden proporcionar muestras de las formas cristalinas con una homogeneidad de fase sustancialmente pura, lo cual indica la presencia de una cantidad dominante de una sola forma cristalina y, opcionalmente, cantidades menores de una o más formas cristalinas diferentes. La presencia de más de una forma cristalina en una muestra se puede determinar mediante técnicas como la difracción de polvo de rayos X (PXRD) o la espectroscopía de resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR). Por ejemplo, la presencia de picos adicionales en la comparación de un patrón de PXRD medido de manera experimental y un patrón de PXRD simulado puede indicar más de una forma cristalina en la muestra. El PXRD simulado se puede calcular de datos de rayos X de cristal simples. Véase Smith, D.K., "A FORTRAN Program for Calculating X-ray Powder Diffraction Patterns", Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (abril de 1963).

Preferiblemente, la forma cristalina tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura, como se indica con menos de aproximadamente 10 %, preferiblemente, menos de aproximadamente 5 % y, con mayor preferencia, menos de aproximadamente 2 % del área pico total del patrón PXRD medido de manera experimental que surge de los picos adicionales que están ausentes en el patrón de PXRD simulado. Es de máxima preferencia una forma cristalina que tiene una homogeneidad de fase sustancialmente pura con menos de aproximadamente 1 % del área pico total del patrón de PXRD medido de manera experimental que surge de los picos adicionales que están ausentes en el patrón de PXRD simulado.

Como se usa en el presente documento, "sustancialmente puro", cuando se usa en referencia a una forma cristalina, significa un compuesto que tiene una pureza mayor de 90 % en peso, incluso mayor de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 y 99 % en peso, e incluso igual a aproximadamente 100 % en peso del compuesto la, en función del peso del

5 compuesto. El material restante comprende otras formas del compuesto y/o impurezas de la reacción y/o impurezas del procesamiento que surgen de su preparación. Por ejemplo, una forma cristalina del compuesto I puede considerarse sustancialmente pura porque tiene una pureza mayor al 90 % en peso, medida por medios conocidos en este momento y generalmente aceptados en la técnica; el remanente menor al 10 % en peso de material comprende otras formas del compuesto la y/o impurezas de la reacción y/o impurezas del procesamiento.

10 La presencia de impurezas de la reacción y/o impurezas del procesamiento se puede determinar mediante técnicas analíticas conocidas en la técnica, por ejemplo, cromatografía, espectroscopía de resonancia magnética nuclear, espectrometría de masa y/o espectroscopía infrarroja.

10 Como se usa en el presente documento, el parámetro "moléculas/unidad asimétrica" se refiere a la cantidad de moléculas del compuesto cristalino en la unidad asimétrica.

15 Como se usa en el presente documento, el parámetro de celda unitaria "moléculas/celda unitaria" se refiere a la cantidad de moléculas del compuesto cristalino en la celda unitaria.

20 Las abreviaturas que se usan en el presente documento se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "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 saturado, "PM" para peso molecular, "p.f." para punto de fusión, "MS" o "Esp. de masa" para espectroscopía de masa, "ESI" para espectrometría de masa por ionización de electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masa de alta resolución, "LCMS" para cromatografía de líquidos/espectrometría de masa, "HPLC" para cromatografía de líquidos de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa delgada, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía de efecto nuclear Overhauser, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuarteto, "m" para multiplete, "a" para amplio, "Hz" para hertzio, y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas conocidas por los expertos en la técnica.

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Bu	butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	terc-butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Hex	hexanos
MeOH	metanol
EtOH	etanol
<i>i</i> -PrOH o IPA	isopropanol
AcOH o HOAc	ácido acético
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
cADN	ADN complementario
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDTA	ácido etilendiaminetetraacético
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	dietiléter
AlCl ₃	cloruro de aluminio
Boc	terc-butiloxycarbonilo
DCM	diclorometano
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN o ACN	acetonitrilo
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio

HCl	ácido clorhídrico
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
KCN	cianuro de potasio
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Pd/C	paladio sobre carbón
PhSO ₂ Cl	cloruro de bencensulfonilo
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	diisopropiletilamina
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocen]dicloropaladio
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio
Sphos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
precatalizador Sphos	aducto de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio(II) - metil- <i>t</i> -butiléter
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 Hünig	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
PS	poliestireno
SiO ₂	óxido de sílice
SnCl ₂	cloruro de estaño(II)
SELECTFLUOR®	bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano
L-selectrida	tri- <i>sec</i> -butil(hidrido)borato de litio
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCI	clorotrimetilsilano
TBSOTf	trifluorometanosulfonato de <i>tert</i> -butildimetilsililo
TBSCI	cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
KOAc	acetato de potasio
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsCl	cloruro de metansulfonilo
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₃	sulfito sódico
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 de salida
PG	grupo protector

5 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras conocidas por los expertos en la técnica en el campo de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar con los métodos descritos a continuación, junto con los métodos de síntesis conocidos en el campo de la química orgánica sintética o sus variaciones consideradas por el experto en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o en una mezcla de disolventes adecuados para los reactivos y materiales usados, y son adecuadas para las transformaciones que se llevan a cabo. Un experto en el área de la síntesis orgánica comprenderá que la funcionalidad presente en la molécula debe ser compatible con las transformaciones que se proponen. En ocasiones, esto requerirá cierto criterio para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un cronograma particular del proceso en lugar de otro, a fin de obtener el compuesto deseado de la invención.

15 Los compuestos novedosos de esta invención se pueden preparar con las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Además, en la descripción de los métodos de síntesis indicados a continuación, se debe tener en cuenta que todas las condiciones de reacción propuestas, incluso la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de preparación se eligen por ser condiciones estándares para esa reacción, que debe reconocer fácilmente un experto en la técnica. Las restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un

experto en la técnica y se deben usar métodos alternativos.

SÍNTESIS

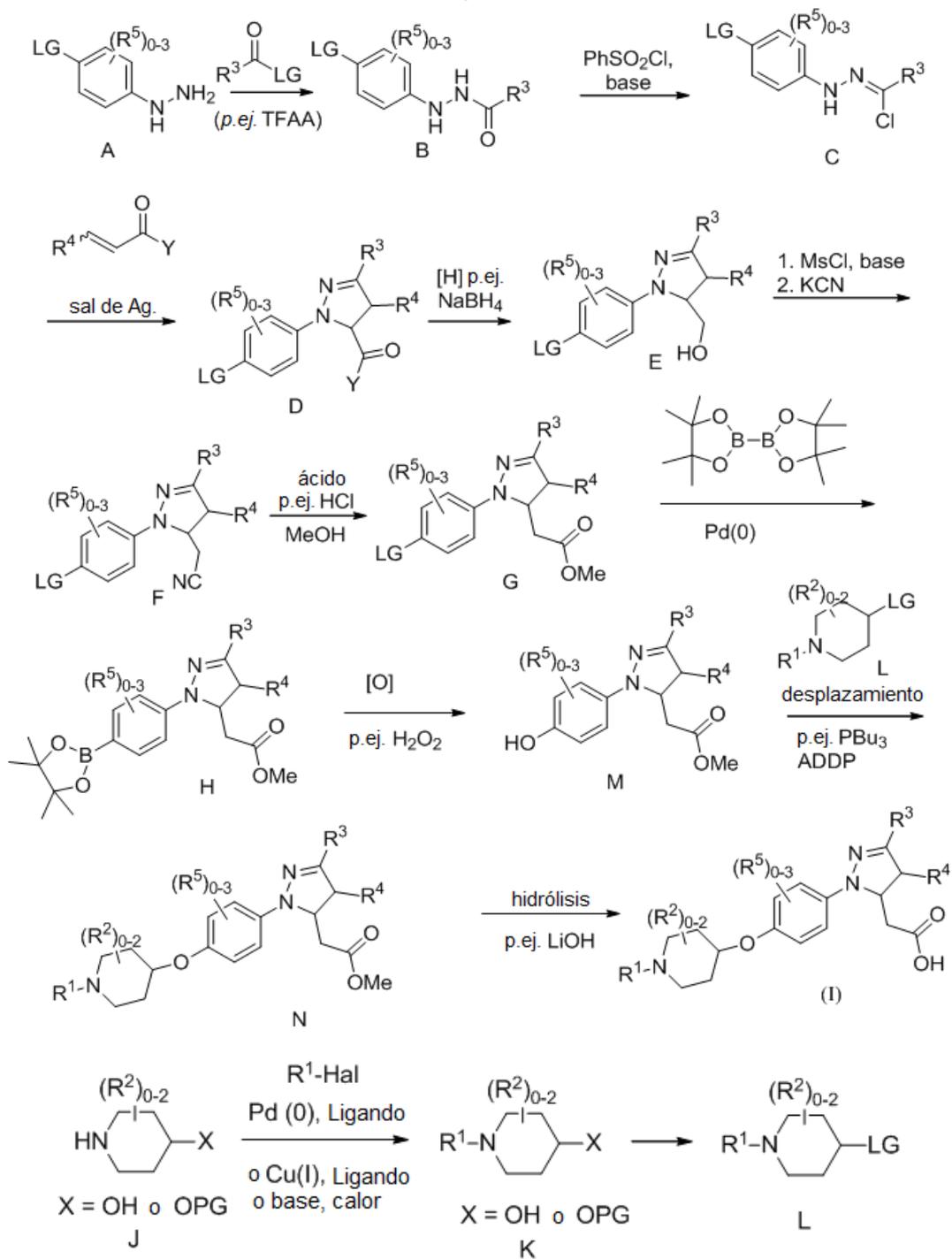
5 Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar mediante los procesos ilustrativos descritos en los siguientes esquemas y ejemplos de trabajo, así como mediante los procedimientos pertinentes de la literatura publicada que usan los expertos en la técnica. Los reactivos y procedimientos ilustrativos para estas reacciones se indican a continuación y en los ejemplos de trabajo. La protección y desprotección en los siguientes procesos se pueden llevar a cabo mediante procedimientos generalmente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Greene, T.W. et al.,
10 Protecting Groups in Organic Synthesis, 4.^a edición, Wiley (2007)). Los métodos generales de síntesis orgánicas y las transformaciones de grupos funcionales se pueden hallar en: Trost, B.M. et al., eds., Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, Pergamon Press, Nueva York, NY (1991); Smith, M.B. et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. 6.^a edición, Wiley & Sons, New York, NY (2007); Katritzky, A.R. et al., eds., Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II, 2.^a edición, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, NY (1999), y las referencias allí citadas.

Los métodos para la síntesis de una gran variedad de compuestos de dihidropirazol sustituido útiles como materiales de inicio para la preparación de los compuestos de la presente invención son conocidos en la técnica. Para ejemplos de métodos útiles para la preparación de materiales de dihidropirazol, véanse las siguientes referencias y citas que constan allí: Katritzky et al., eds., Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press Inc., Nueva York (1996); Sibi, M.P. et al., Organic Letters, 11(23):5366 (2009); Sibi, M.P. et al., J. Am. Chem. Soc., 127(23):8276 (2005); Manyem, S. et al., J. Comb. Chem., 9:20 (2007); Garanti, L. et al., Tetrahedron: Asymmetry, 13:1285 (2002); Molteni, G., Tetrahedron: Asymmetry, 15:1077 (2004); Benassuti, L.D. et al., Tetrahedron, 60:4627 (2004); Shimizu, T. et al.,
20 Bull. Chem. Soc. Jpn., 57:787 (1984).

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1. La conversión de hidrazina A, que contiene un LG, tal como = F, Cl, Br y similares, en hidrazida B con anhídrido trifluoroacético y el posterior tratamiento con un cloruro de fenilsulfonilo forman el cloruro de hidrazonoílo C. El cloruro de hidrazonoílo C se puede someter a una cicloadición [3+2] con un compuesto carbonilo α,β insaturado, en el que Y es un auxiliar quiral, tal como (4S)-feniloxazolidinona y similares, o un grupo alcoxi para obtener dihidropirazol D, como se representa en el Esquema 1. La reducción del grupo carbonilo en D, mediante un agente reductor, por ejemplo, NaBH₄ o LiBH₄, produce el hidroxilo E. La activación del grupo hidroxilo de E, mediante cloruro de metansulfonilo, por ejemplo, y el desplazamiento con un reactivo de cianuro, por ejemplo, cianuro de sodio, cianuro de potasio o trimetilsililcianuro, produce el nitrilo F. El nitrilo F se puede convertir con el metiléster G mediante metanólisis ácida. El intermedio G se puede convertir en boronato H mediante la borilación catalizada por metales, por ejemplo, catalizada por Pd(dppf)Cl₂. La escisión del grupo boronato en H, mediante la oxidación, por ejemplo, con H₂O₂, produce fenol M. El desplazamiento del grupo hidroxilo en L (la síntesis se muestra *vide infra*) con fenol M mediante, por ejemplo, PBu₃ y ADDP, o PPh₃ y DEAD, o PPh₃ y DBAD, genera el intermedio N. El intermedio N se puede convertir en los compuestos de la Fórmula (I) mediante hidrólisis, mediante un reactivo de hidróxido, por ejemplo, LiOH o NaOH. El intermedio L se puede sintetizar de la amina J. La conversión de la amina J en el intermedio K mediante la aminación catalizada por el metal o la reacción de S_NAr, por ejemplo, Pd (0), Cu(I) o el calentamiento con la base. La activación del grupo X en K, mediante cloruro de toluensulfonilo, por ejemplo, genera el intermedio L.

45

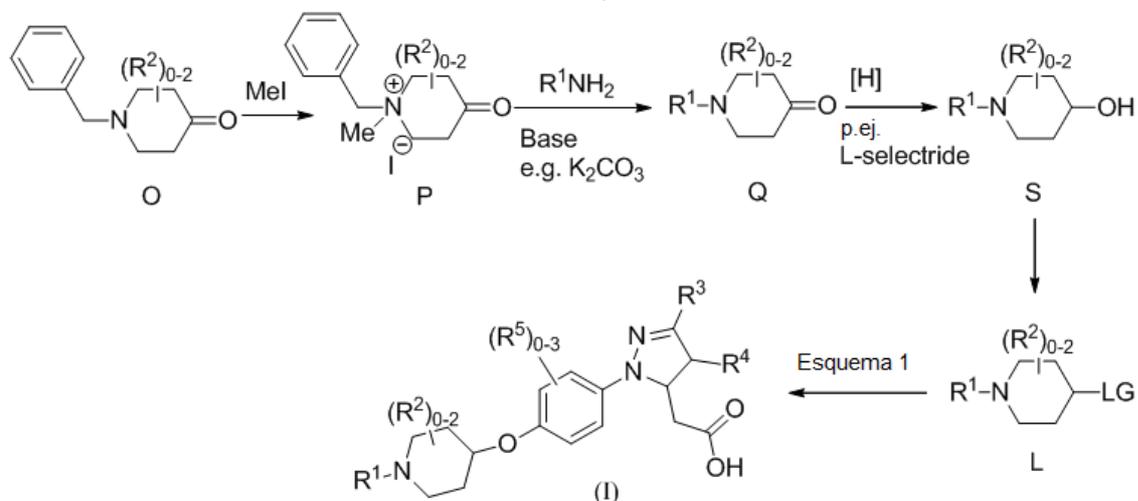
Esquema 1



PG = grupo protector LG = grupo de salida

- 5 De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden sintetizar a partir de la amina O; el tratamiento de O con MeI produce la sal de amonio P. La conversión de P en Q con R^1NH_2 y una base (como se describe, por ejemplo, en Tortolani, D.R. et al., *Organic Letters*, 1(8):1261-1263 (1999)) y el posterior tratamiento con el reductor, por ejemplo, L-Selectride, forman el alcohol S, como se muestra en el Esquema 2. Por ejemplo, la transformación del grupo hidroxilo en S, en el grupo saliente produce el intermedio L, mediante el cloruro de metansulfonilo. El intermedio L se puede convertir en los compuestos de la Fórmula (I) de acuerdo con las etapas de síntesis descritas en el Esquema 1.
- 10

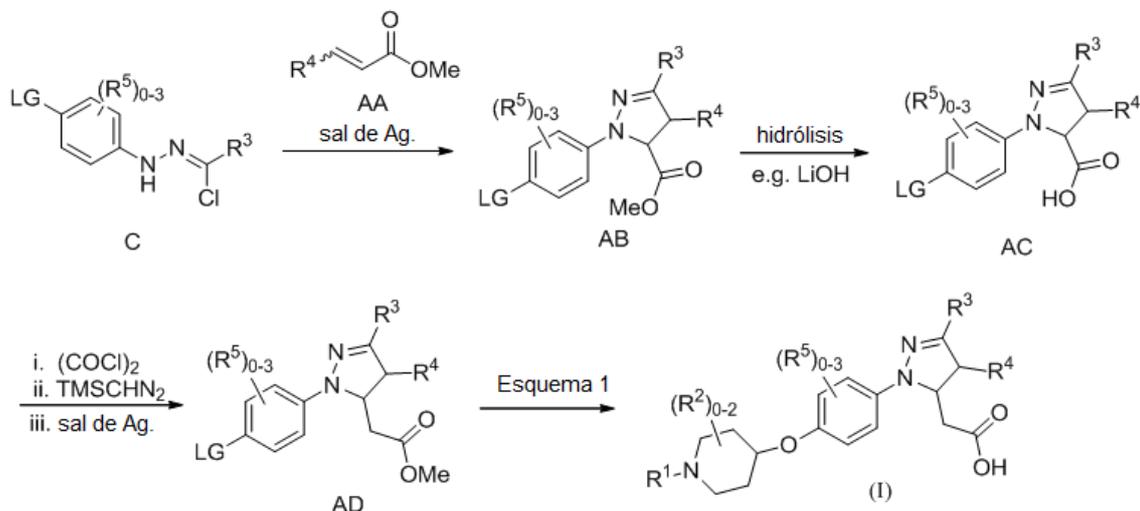
Esquema 2



5 Alternativamente, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden sintetizar mediante la reacción del intermedio C con un acrilato sustituido AA en presencia de una sal de Ag para obtener dihidropirazol AB, como se representa en el Esquema 4. El metiléster AB se puede hidrolizar mediante LiOH, por ejemplo, para obtener el ácido carboxílico AC. El ácido carboxílico AC se puede convertir en éster AD, mediante la homologación Arndt-Eistert. El intermedio AD se puede convertir en los compuestos de la Fórmula (I) de acuerdo con las etapas de síntesis descritas en el Esquema 1.

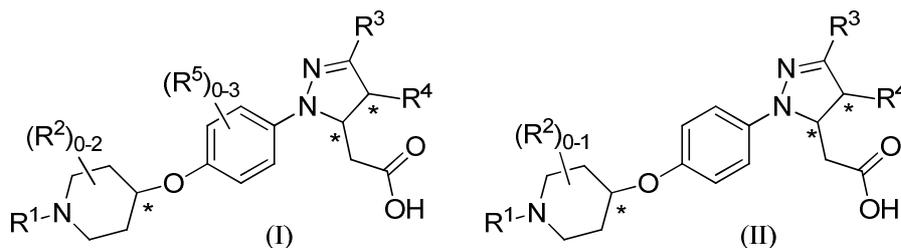
10

Esquema 4



15

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



20

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

IV. BIOLOGÍA

La diabetes mellitus es una enfermedad grave que afecta a más de 100 millones de personas en todo el mundo. Se diagnostica como un grupo de trastornos caracterizados por una homeostasis anormal de la glucosa que provoca un elevado nivel de glucosa en sangre. La diabetes es un síndrome con componentes metabólicos, vasculares y neuropáticos interrelacionados. En general, la anomalía metabólica se caracteriza por hiperglucemia y alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas, causadas por una secreción de insulina nula o reducida y/o una secreción de insulina ineficaz. El síndrome vascular consiste en anomalías en los vasos sanguíneos, que provocan complicaciones cardiovasculares, retinianas y renales. Las anomalías en el sistema nervioso periférico y autónomo también son parte del síndrome diabético. Sorprendentemente, la diabetes es la cuarta causa principal de muerte por enfermedad a nivel mundial, la principal causa de insuficiencia renal en los países desarrollados, la principal causa de pérdida de visión en los países industrializados y tiene el mayor aumento de incidencia en los países en vías de desarrollo.

La diabetes tipo 2, que representa el 90 % de los casos de diabetes, se caracteriza por un aumento de la resistencia a la insulina asociado a una inadecuada secreción de insulina después de un período de hiperinsulinemia compensatoria. Las razones de la insuficiencia secundaria de los linfocitos β no se comprenden por completo. Se realizaron hipótesis sobre el agotamiento o el daño del islote pancreático adquirido y/o los factores genéticos que generan susceptibilidad a la secreción insuficiente del islote.

Se sabe que los ácidos grasos libres (FFA) influyen en la secreción de insulina de los linfocitos β principalmente porque mejoran la secreción de la insulina estimulada por la glucosa (GSIS). Si bien la glucosa es reconocida como el principal estimulante de la secreción de insulina de los linfocitos β , otros estímulos, tales como aminoácidos, hormonas y FFA, también regulan la secreción de la insulina. Por ello, en condiciones normales, la secreción de insulina de linfocitos β en respuesta a la ingestión de alimentos es provocada por los estímulos colectivos de nutrientes, tales como glucosa, aminoácidos y FFA, y hormonas como el péptido tipo glucagón 1 (GLP-1) de incretina. También se sabe que los ácidos grasos estimulan la secreción de varias hormonas intestinales de la saciedad, que incluyen colicistocinina (CCK), GLP-1 y péptido YY (PYY).

Se sabe que los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) expresados en los linfocitos β modulan la liberación de insulina en respuesta a los cambios en los niveles plasmáticos de glucosa. GPR40, también conocido como receptor de ácidos grasos 1 (FFAR1), es un receptor de FFA ligado a la membrana que se expresa, con preferencia, en los islotes pancreáticos y, específicamente, en los linfocitos β . GPR40 (por ejemplo, GPR40 humano, RefSeq mRNA ID NM_005303; por ejemplo, GPR40 de ratón, RefSeq mRNA ID NM_194057) es un GPCR que se ubica en el cromosoma 19q13.12. GPR40 se activa mediante ácidos grasos de cadena mediana a larga y, por lo tanto, desencadena una cascada de señalización que da como resultado niveles aumentados de $[Ca^{2+}]_i$ en los linfocitos β y la posterior estimulación de la secreción de insulina (Itoh et al., *Nature*, 422:173-176 (2003)). Se ha demostrado que los agonistas de molécula pequeña selectiva de GPR40 promueven GSIS y reducen la glucosa en sangre en los ratones (Tan et al., *Diabetes*, 57:2211-2219 (2008)). En síntesis, cuando los activadores de GPR40 se administran a ratones sanos o a ratones propensos a la diabetes debido a la mutación genética, antes de la prueba de tolerancia a la glucosa, se observan mejoras en la tolerancia a la glucosa. También se observa un aumento a corto plazo de los niveles plasmáticos de insulina en estos ratones tratados. También se ha demostrado que los agonistas de GPR40 restauran GSIS en los linfocitos β pancreáticos de las ratas STZ neonatales, lo cual sugiere que los agonistas de GPR40 serán eficaces en sujetos diabéticos con masa y función de linfocitos β comprometidos. Se sabe que los ácidos grasos estimulan la secreción de varias hormonas intestinales de la saciedad, que incluyen colicistoquinina (CCK), GLP-1 y péptido YY (PYY), y se ha demostrado que GPR40 se localiza con las células que segregan esas hormonas (Edfalk et al., *Diabetes*, 57:2280-2287 (2008); Luo et al. *PLoSone*, 7:1-12 (2012)). Se sabe que los ácidos grasos cumplen una función en el desarrollo y la función neuronal, y se ha informado GPR40 como un posible modulador de los efectos de los ácidos grasos en las neuronas (Yamashima, T., *Progress in Neurobiology*, 84:105-115 (2008)).

Debido al aumento de la población de pacientes con diabetes tipo 2 a nivel mundial, es necesario desarrollar terapias novedosas que sean eficaces y tengan mínimos efectos adversos. Para disminuir la carga médica de la diabetes tipo 2 mediante un control glucémico mejorado, los compuestos del modulador de GPR40 de la presente invención se investigan en el presente documento a fin de determinar su efecto de incretina para promover GSIS y también la posible combinación con un amplio rango de fármacos antidiabéticos.

El término "modulador" se refiere a un compuesto químico con capacidad para mejorar (por ejemplo, actividad "agonista"), mejorar parcialmente (por ejemplo, actividad "agonista parcial") o inhibir (por ejemplo, actividad "antagonista" o "agonista inversa") una propiedad funcional de actividad biológica o proceso (por ejemplo, actividad enzimática o fijación al receptor); la mejora o inhibición puede estar sujeta a que se produzca un evento específico, tal como la activación de una vía de transducción de señal, internalización de receptor, y/o puede ser evidente solo en tipos de células particulares.

Asimismo, se prefiere y resulta conveniente encontrar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con los agentes antidiabéticos conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se

proporcionan como ejemplo y no son taxativas: (a) propiedades farmacocinéticas, que incluyen la biodisponibilidad oral, la semivida y la depuración; (b) propiedades farmacéuticas; (c) requisitos de dosis; (d) factores que disminuyen las características de máximo a mínimo de la concentración del fármaco en sangre; (e) factores que aumentan la concentración del fármaco activo en el receptor; (f) factores que disminuyen la responsabilidad de interacciones farmacológicas clínicas; (g) factores que disminuyen los posibles efectos secundarios adversos, que incluyen la selectividad contra otras dianas biológicas; y (h) un índice terapéutico mejorado menos propenso a la hipoglucemia.

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

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier organismo humano o no humano que se podría beneficiar potencialmente del tratamiento con un modulador de GPR40. Los sujetos de ejemplo incluyen seres humanos de cualquier edad con factores de riesgo para enfermedades metabólicas. Los factores de riesgo habituales incluyen, pero sin limitación, la edad, el género, el peso, los antecedentes familiares o signos de resistencia a la insulina, tales como acantosis pigmentaria, hipertensión, dislipidemia o síndrome del ovario poliquístico (PCOS).

Como se usan en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de una condición patológica en un mamífero, en particular, un ser humano, e incluyen: (a) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar el estado de enfermedad, es decir, causar la regresión de un estado de enfermedad.

Como se usan en el presente documento, los términos "profilaxis" o "prevención" abarcan el tratamiento preventivo de un estado de enfermedad subclínico en un mamífero, particularmente en un ser humano, con el fin de reducir la probabilidad de que se produzca un estado de enfermedad clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva en función de factores que se sabe aumentan el riesgo de sufrir un estado de enfermedad clínica, en comparación con la población general. Las terapias de "profilaxis" se pueden dividir en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no presentó un estado de enfermedad clínica, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda ocurrencia del mismo estado de enfermedad o de uno similar.

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

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra sola o en combinación para modular GPR40 y/o para prevenir o tratar los trastornos enumerados en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, la expresión se refiere a cantidades combinadas de ingredientes activos que producen el efecto preventivo o terapéutico, ya sea que se administren de manera combinada, serial o simultánea.

Ensayos de GPR40 *in vitro*

Ensayo de calcio intracelular basado en FDSS

Las líneas celulares que expresan GPR40 se generan mediante el sistema de expresión génico pDEST 3xFLAG® y se cultivan en un medio de cultivo que comprende los siguientes componentes: F12 (Gibco #11765), 10 % de suero fetal bovino carente de lípidos, 250 µg/ml de zeocina y 500 µg/ml de G418. Para realizar el ensayo de flujo de calcio basado en el lector de placas de imágenes fluorescentes (FLIPR)- para medir la respuesta intracelular de Ca²⁺, las células que expresan GPR40 se colocan en placas de 384 cavidades (BD BIOCOAT® #356697) con una densidad de 20.000 células/20 µl de medio por cavidad en rojo de fenol y DMEM libre de suero (Gibco #21063-029) y se incuban durante una noche. Con el kit BD # 80500-310 o -301, las células se incuban con 20 µl por cavidad de solución salina amortiguada 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 lograr las concentraciones deseadas con un tampón de ensayo y se añaden a las células como una solución 3x (20 µl por cavidad). Se hace correr el lector de fluorescencia/luminiscencia FDSS (Hamamatsu) para leer la respuesta intracelular de Ca²⁺.

Los ejemplos ilustrados desvelados a continuación se evaluaron en el ensayo *in vitro* de GPR40 en seres humanos descrito anteriormente, y se descubrió que tienen actividad moduladora de hGPR40, indicada como EC₅₀ de hGPR40.

Ensayos GPR40 IP-One HTRF en líneas celulares inducibles por HEK293/GPR40

Los ensayos IP-One HTRF intracelulares mediados por GPR40 de humano, ratón y rata se realizaron usando células de riñón embrionario humano HEK293 transfectadas de manera estable con un receptor de GPR40 de humano, ratón o rata inducible por tetraciclina. Las células se cultivaron de manera rutinaria en un medio de crecimiento que contenía DMEM (Gibco Cat. #12430-047), 10 % de FBS calificado (Sigma, Cat. #F2442), 200 µg/ml de higromicina (Invitrogen, Cat. #16087-010) y 1,5 µg/ml de blasticidina (Invitrogen, Cat. #R210-01). Se pasaron

aproximadamente 12-15 millones de células a un matraz de cultivo tisular T175 (BD FALCON® 353112) con un medio de crecimiento y se incubaron durante 16-18 horas (durante una noche) a 37 °C con 5 % de CO₂. Al día siguiente, se intercambió el medio de ensayo con un medio de crecimiento que contenía 1000 ng/ml de tetraciclina (Fluka Analytical, Cat. #87128) para inducir la expresión de GPR40 durante 18-24 horas a 37 °C en incubadora con 5 % de CO₂. Después de la inducción, las células se lavaron con PBS (Gibco, Cat. #14190-036) y se separaron con Cell Stripper (CELLGRO®, Cat. #25-056-CL). Se añadieron 10-20 ml de medio de crecimiento al matraz, y las células se recogieron en tubos de 50 ml (FALCON®, Cat. #352098) y se agitaron a 1000 rpm durante 5 minutos. El medio de cultivo se aspiró, y las células se volvieron a suspender en 10 ml de 1x tampón de estimulación IP-One del kit Cisbio IP-One (Cisbio, Cat. #62IPAPEJ). Las células se diluyeron a $1,4 \times 10^6$ células/ml en un tampón de estimulación.

Los compuestos de prueba se diluyeron en serie 3 veces a 11 puntos en DMSO en una placa de ensayo REMP (Matrix Cat. #4307) de BIOCEL® (Agilent). Los compuestos se transfirieron a una placa Echo (LABCYTE, Cat. #LP-0200), y se transfirieron 20 ml de compuestos diluidos a una placa de ensayo (ProxiPlate de Perkin Elmer, Cat. #6008289) mediante el dispensador nano acústico Echo (LABCYTE, modelo ECHO550). Después, se añadieron 14 µl de las células diluidas a la placa de ensayo mediante Thermo (SN 836 330) CombiDrop y se incubaron a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después, se añadieron 3 µl de IP1 acoplado a D2 de tinción del kit Cisbio IP-One a la placa de ensayo y después 3 µl de criptato K Lumi4TM-Tb del kit. La placa se volvió a incubar a temperatura ambiente durante 1 hora antes de leerla en Envision (Perkin Elmer Model2101) con un protocolo HTRF. Los datos de activación de este compuesto de prueba en un rango de concentraciones se graficaron como porcentaje de activación del compuesto de prueba (100 % = respuesta máxima). Después de corregir el fondo [(lectura de muestra - media de bajo control) / (media de alto control - media de bajo control)] (bajo control es DMSO sin ningún compuesto), se determinaron los valores EC₅₀. EC₅₀ se define como la concentración del compuesto de prueba que produce el 50 % de la respuesta máxima, y se cuantificó usando la ecuación logística de 4 parámetros para ajustar los datos. El valor Y máximo observado (% Y_{máx}) se calculó con respecto a un compuesto estándar de referencia BMS en una concentración final de 0,625 µM.

Algunos de los ejemplos descritos a continuación se evaluaron en el ensayo *in vitro* de GRP40 en seres humanos descrito anteriormente, y se descubrió que tienen actividad moduladora de hGRP40, informada como EC₅₀ de hGPR40 IP1.

Ensayos de GPR40 *in vivo*

Prueba de tolerancia aguda a la glucosa oral:

Se alojaron por separado ratones C57BL6 de 10 semanas y se sometieron a ayuno durante 5 horas el día del estudio. La toma de muestras de la vena de la cola se realizó de colas cortadas para obtener muestras plasmáticas. Las muestras plasmáticas iniciales se tomaron a t = 0. Los ratones se trataron por vía oral con los vehículos o los compuestos coadministrados con glucosa (2 g/kg). La posterior toma de muestras de las colas de los ratones tratados, a los 20, 40, 60, 120 y 180 min proporcionó datos que se utilizaron para generar curvas de fluctuación de la glucosa, de las cuales se generaron perfiles de fluctuación de la glucosa en sangre a los 0-180 min. El área debajo de la curva (AUC) permitió evaluar la reducción de la glucosa mediante tratamientos con los compuestos. Las muestras de sangre se recogieron en tubos tratados con EDTA (MICROVETTE® CB300, Sarstedt, Numbrecht, Alemania), se almacenaron en hielo y se centrifugaron a 6000 rpm durante 10 minutos. La glucosa plasmática se analizó el mismo día usando un analizador AU680 Clinical Chemistry Analyzer (Beckman Coulter, Brea, CA). El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA de un factor con una prueba *post hoc* de Dunnett o prueba t de Student de dos factores, cuando correspondiese. Los valores P menores de 0,05 se consideraron importantes desde el punto de vista estadístico. La reducción de la glucosa se informa como % de cambio de AUC (0-180 min) del grupo de tratamiento con el vehículo. Por ejemplo, "tolerancia aguda a la glucosa oral: -50 % a 0,3 mg/kg" representa los resultados de un estudio, como se describió anteriormente, en el que la administración de 0,3 mg/kg del ejemplo especificado produce un 50 % de reducción en la AUC (0-180 min) de la glucosa con respecto a los animales tratados con el vehículo.

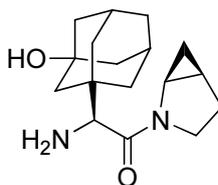
Prueba de tolerancia aguda a la glucosa oral en ratas:

Se usaron ratas macho SPRAGUE DAWLEY® (CRL, Wilmington MA). Las ratas se llevaron al terrario y se aclimataron durante 1 semana. Las ratas se sometieron a ayuno desde las 17:00 h la noche antes del estudio. Durante la noche, las ratas en ayuno pesaron 180-200 gramos al momento del estudio. Se tomaron muestras de la vena de la cola para obtener muestras plasmáticas iniciales. Las ratas se aleatorizaron en grupos de tratamiento en función de las lecturas de glucosa plasmática en ayunas, determinadas mediante un glucómetro Accu-Chek (Roche, Indianápolis, IN). Las ratas recibieron dosis de 4 ml/kg de peso corporal con 40 % de PEG400 (Sigma, St. Louis, MO), 10 % de CREMOPHOR® (Sigma, St. Louis, MO) y 50 % de agua destilada con o sin compuestos. En el caso de las ratas que recibieron BMS DPP4i combinado con el agonista de GPR40, la administración de la dosis se realizó de manera conjunta con los compuestos. Las muestras plasmáticas se recogieron 1 hora después de la administración de la dosis del compuesto para determinar los cambios iniciales en los niveles de glucosa y GLP-1 activo en presencia y ausencia de BMS DPP4i. La posterior toma de muestras de las venas de las colas proporcionó datos temporales para calcular la AUC_{0-120'} de la glucosa como marcador de la eficacia reductora de la glucosa en

dos horas. Las muestras de sangre se recogieron en tubos tratados con EDTA (MICROVETTE® CB300, Sarstedt, Numbrecht, Alemania), se almacenaron en hielo y se centrifugaron a 6000 rpm durante 10 minutos. La glucosa plasmática se analizó el mismo día usando un analizador de química clínica AU680 (Beckman Coulter, Brea, CA). El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA de un factor con una prueba *post hoc* de Dunnett o prueba t de Student de dos factores, cuando correspondiese. Los valores P menores de 0,05 se consideraron importantes desde el punto de vista estadístico. La reducción de la glucosa se informa como % de cambio de AUC (0-120 min) del grupo de tratamiento con el vehículo. Las respuestas a las hormonas en ayuno son la diferencia de los niveles basales 1 hora después de la dosis. Los niveles de GLP-1 activo (amida GLP-1 (7-36) y GLP-1 (7-37)) se midieron mediante ELISA (Millipore, Billerica, MA).

BMS DPP4i - Compuesto de referencia

BMS DPP4i se desvela en Simpkins, L. et al. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 17(23):6476-6480 (2007) (compuesto 48) y en el documento WO 2005/012249 (Ejemplo 3). BMS DPP4i tiene la siguiente fórmula:



BMS DPP4i

A las ratas se les administró BMS DPP4i solo y en combinación con el Ejemplo 81, isómero 2 de la presente invención, a 10 mg/kg, como se indica en la figura 5 y en la figura 6. Como se muestra en la figura 5, la combinación de BMS DPP4i y el Ejemplo 81, isómero 2 demostró mayores reducciones de la glucosa plasmática durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral que el Ejemplo 81, isómero 2 o BMS DPP4i solos. Como se muestra en la figura 6, la combinación de BMS DPP4i y el Ejemplo 81, isómero 2 demostró un mayor aumento de GLP-1 activo durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral que el Ejemplo 81, isómero 2 o BMS DPP4i solos.

Los compuestos de la presente invención tienen actividad como moduladores de GPR40 y, por lo tanto, se pueden usar para el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad de GPR40. Mediante la modulación de GPR40, los compuestos de la presente invención se pueden usar preferiblemente 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 se pueden administrar a mamíferos, preferiblemente seres humanos, para el tratamiento de varias afecciones y trastornos que incluyen, pero sin limitación, tratar, prevenir o hacer más lenta la progresión de la diabetes y las afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas a la diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y sus afecciones relacionadas, enfermedades inflamatorias y otros trastornos. En consecuencia, se cree que los compuestos de la presente invención se pueden usar para prevenir, inhibir o tratar diabetes, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, nefropatía diabética, lesión renal aguda, síndrome cardiorenal, síndrome coronario agudo, cicatrización tardía, 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, hepatopatía grasa, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajo HDL, alto LDL, reestenosis vascular, arteriopatía periférica, trastornos lipídicos, hepatopatías, tales como NASH (esteatohepatitis no alcohólica), NAFLD (hepatopatía grasa no alcohólica) y cirrosis hepática, enfermedad neurodegenerativa, deterioro cognitivo, demencia y tratamiento de efectos secundarios relacionados con la diabetes, lipodistrofia y osteoporosis por el tratamiento con corticosteroides.

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

GPR40 se expresa en las células neuronales y está asociado al desarrollo y el mantenimiento de la salud neuronal en el cerebro, como se describe en Yamashima, T., *Progress in Neurobiology*, 84: 105-115 (2008).

V. COMPOSICIONES, FORMULACIONES Y COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de esta invención se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos en el presente documento mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como comprimidos, cápsulas (cada uno de los cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones (que incluyen nanosuspensiones, microsuspensiones, dispersiones secadas por aspersión), jarabes y emulsiones; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como

mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intrasternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, como suspensiones o soluciones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, que incluye la administración en las membranas nasales, tal como mediante *spray* para inhalar; por vía tópica, tal como en forma de crema o unguento; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado en función de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un medio generalmente aceptado en la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, que incluyen, por ejemplo, adyuvantes, excipientes o vehículos, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores del flujo, desintegrantes, humectantes, emulgentes, agentes de suspensión, edulcorantes, saporíferos, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, lubricantes y dispersantes, según la naturaleza del modo de administración y las formas de administración de la dosis.

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

El régimen de dosificación de los compuestos de la presente invención variará, naturalmente, según ciertos factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, la afección médica y el peso del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado.

A modo orientativo, la dosis oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5000 mg por día, preferiblemente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg por día y, con máxima preferencia, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg por día. Las dosis intravenosas más preferidas variarán de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión constante. Los compuestos de esta invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces por día.

En general, los compuestos se administran mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados (conjuntamente denominados vehículos farmacéuticos) que se seleccionan de manera adecuada con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes, de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales.

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

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

Una preparación inyectable típica se produce mediante la colocación aséptica de al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg) en un vial, la liofilización aséptica y el sellado. Para usarlos, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica, a fin de producir una preparación inyectable.

La presente invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente 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 agentes terapéuticos, por ejemplo, un agente contra la diabetes u otro material farmacéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros moduladores de GPR40 o uno o más agentes terapéuticos adecuados adicionales útiles para el tratamiento de los trastornos antes indicados que incluyen los siguientes: agentes antidiabéticos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroescleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensivos, agentes contra la obesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes contra la reestenosis, agentes antipancreáticos, hipolipemiantes, anorexígenos, agentes que mejoran la memoria, agentes contra la demencia o agentes promotores del desarrollo cognitivo, supresores del apetito, tratamientos para la insuficiencia cardíaca, tratamientos para la arteriopatía periférica y agentes antiinflamatorios.

Si se desea, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con uno o más de otros tipos de agentes contra la diabetes y/o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral diferente o mediante inyección. El otro tipo de agente contra la diabetes que se puede usar opcionalmente en combinación con el modulador del receptor GPR40 de la presente invención puede ser 1, 2, 3 o más agentes contra la diabetes o agentes antihiperlipidémicos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral diferente o mediante inyección para producir un beneficio farmacológico adicional.

Los agentes contra la diabetes que se usan en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina, otros moduladores del receptor GPR40 u otros agentes contra la diabetes. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP4i; por ejemplo, sitagliptina, saxagliptina, alogliptina, vildagliptina), biguanidas (por ejemplo, metformina, fenformina), sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, glimepirida, glipizida), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), agonistas de PPAR γ , tales como tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona), agonistas duales de PPAR α/γ (por ejemplo, muraglitazar, tesaglitazar, aleglitazar), activadores de glucoquinasa (como se describe en Fyfe, M.C.T. et al., *Drugs of the Future*, 34(8): 641-653 (2009)), otros moduladores del receptor GPR40 (por ejemplo, TAK-875), moduladores del receptor GPR119 (por ejemplo, MBX-2952, PSN821, APD597), moduladores del receptor GPR120 (por ejemplo, como se describe en Shimpukade, B. et al., *J. Med. Chem.*, 55(9):4511-4515 (2012)), inhibidores del transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) (por ejemplo dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, remagliflozin), inhibidores de 11 β -HSD-1 (por ejemplo MK-0736, BI35585, BMS-823778 y LY2523199), inhibidores de MGAT (por ejemplo, como se describe en Barlind, J.G. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23(9): 2721-2726 (2013); o el documento US 2013/0143843 A1), análogos de amilina, tales como pramlintida y/o insulina. Las reseñas de terapias actuales y emergentes para el tratamiento de la diabetes se pueden encontrar en: Mohler, M.L. et al., *Medicinal Research Reviews*, 29(1): 125-195 (2009), y Mizuno, C.S. et al., *Current Medicinal Chemistry*, 15: 61-74 (2008).

El modulador del receptor GPR40 de la Fórmula I también se puede usar opcionalmente en combinación con agentes para el tratamiento de complicaciones de la diabetes. Estos agentes incluyen inhibidores de PKC y/o inhibidores de AGE.

El modulador del receptor GPR40 de la Fórmula I también se puede usar opcionalmente en combinación con uno o más agentes hipofágicos, tales como dietilpropiona, fendimetrazina, fentermina, orlistat, sibutramina, lorcaserina, pramlintida, topiramato, antagonistas del receptor de MCHR1, oxintomodulina, naltrexona, péptido amilina, moduladores del receptor de NPY Y5, moduladores del receptor de NPY Y2, moduladores del receptor de NPY Y4, cetilistat, moduladores del receptor de 5HT $_{2c}$ y similares. El compuesto de la estructura I también se puede usar en combinación con un agonista del receptor de péptido 1 tipo glucagón (GLP-1 R), tal como exenatida, liraglutida, amida GPR-1(1-36), amida GLP-1(7-36), GLP-1(7-37) (como se desvela en la Patente de Estados Unidos n.º 5.614.492 de Habener), que se puede administrar mediante inyección, por vía intranasal o mediante dispositivos transdérmicos o bucales. Las reseñas de terapias actuales y emergentes para el tratamiento de la obesidad se pueden encontrar 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); and Elangbam, C.S., *Vet. Pathol.*, 46(1):10-24 (2009).

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se usan en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el manual de referencia para médicos *Physicians' Desk Reference*, como en las patentes mencionadas anteriormente, o según lo determine un experto en la técnica.

En particular, cuando se suministran como una sola unidad de dosis, es posible que se produzca una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por ello, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una sola unidad de dosis, se formulan de manera tal que, si bien los ingredientes activos se combinan en una sola unidad de dosis, se minimiza (es decir, se reduce) el contacto físico entre los ingredientes activos. Por ejemplo, un ingrediente activo se puede recubrir de manera entérica. Mediante el recubrimiento entérico de los ingredientes activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino también controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de manera que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino en el intestino. Uno de los ingredientes

activos también se puede recubrir con un material que afecte la liberación sostenida en el tracto gastrointestinal y, además, minimice el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida también se puede recubrir de manera entérica, de manera que la liberación de este componente se produzca en el intestino. Otro enfoque involucraría la formulación de un producto combinado en el que un componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica, y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de baja viscosidad u otros materiales adecuados conocidos en el estado de la técnica, a fin de separar aún más los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional que evita a interacción con el otro componente.

5 Estas y otras maneras de minimizar el contacto entre los componentes de los productos combinados de la presente invención, ya sea que se administren en una sola forma de dosificación o en formas de dosificación separadas, pero al mismo tiempo y de la misma manera, serán evidentes para los expertos en la técnica, una vez que lea la presente divulgación.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Las expresiones "administrado en combinación" o "terapia combinada" significan que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran de manera concurrente al mamífero que se trata. Cuando se administra en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o de manera secuencial en cualquier orden en diferentes momentos. De este modo, cada componente se puede administrar por separado, pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

25 Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos estándares o de referencia, por ejemplo, como control o estándar de calidad, en pruebas o ensayos que involucran el receptor GPR40. Estos compuestos se pueden proporcionar en un kit comercial, por ejemplo, para usar en investigaciones farmacéuticas que involucran la actividad contra la diabetes o GPR40. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se podría usar como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con actividad desconocida. Esto le garantizaría al experimentador que el ensayo se realizó de manera adecuada y le proporcionaría una base para la comparación, en especial si el compuesto de prueba era un derivado del compuesto de referencia. En el proceso de desarrollo de nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención se podrían usar para evaluar su eficacia.

35 Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en ensayos de diagnóstico que involucran GPR40.

La presente invención también incluye un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación pretende incluir, entre otros, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente, en el que la composición comprende: un primer agente terapéutico que comprende: un compuesto de la presente invención o una sal de este farmacéuticamente aceptable; y (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento y/o la profilaxis de varias enfermedades o trastornos asociados a GPR40 (como se ha definido previamente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (como se definió previamente) con un segundo agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de varias enfermedades o trastornos asociados a GPR40. El artículo de fabricación también puede comprender: (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. La expresión "que se ubica dentro del primer y segundo recipiente" significa que el recipiente respectivo contiene el artículo dentro de sus límites.

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

55 El segundo recipiente se usa para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones, cartones, bolsos (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsas y sacos. El prospecto puede estar físicamente unido al exterior del primer recipiente mediante una cinta, pegamento, una grapa u otro método de unión, o se puede encontrar en el interior del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. De manera alternativa, el prospecto se puede ubicar fuera del segundo recipiente. Cuando se ubica fuera del segundo recipiente, es aconsejable que se una físicamente con cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de sujeción. De manera alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin sujeción física.

65 El prospecto es una etiqueta, un rótulo, un marcador, etc. que proporciona información relacionada con la composición farmacéutica que se encuentra en el primer recipiente. En general, la información citada normalmente se determinará por una agencia reguladora a cargo del área donde se vende el artículo de fabricación (por ejemplo, la FDA). Preferiblemente, el prospecto proporciona específicamente indicaciones para las cuales la composición

farmacéutica fue aprobada. El prospecto puede fabricarse de cualquier material que permita la lectura de la información contenida en él. Preferiblemente, el prospecto es un material que se puede imprimir (por ejemplo, papel, plástico, cartón, lámina, papel o plástico adhesivos, etc.) sobre el cual se formó (por ejemplo, se imprimió o aplicó) la información deseada.

5 Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones a modo de ejemplo que se proporcionan para ilustrar la invención y no pretenden limitar la misma.

VI. Ejemplos

10 Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo ilustrativo, como alcance parcial y realizaciones particulares de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la invención. Las abreviaturas y los símbolos químicos tienen sus significados usuales y habituales, a menos que se indique otra cosa. A menos que se indique otra cosa, los compuestos descritos en el presente documento se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los esquemas y otros métodos desvelados en el presente documento o se pueden preparar usando estos esquemas y métodos.

MÉTODOS DE HPLC/MS Y HPLC PREPARATIVA/ANALÍTICA EMPLEADOS EN LA CARACTERIZACIÓN O PURIFICACIÓN DE LOS EJEMPLOS

20 La HPLC/MS analítica (a menos que se indique otra cosa) se realizó en cromatógrafos de líquidos Shimadzu SCL-10A y espectrómetros de masas Waters MICROMASS® ZQ (gas de desolvatación: nitrógeno; temp. de desolvatación: 250 °C; temp. de la fuente iónica: 120 °C; condiciones de electronebulización positivas) usando el siguiente método:

25 Gradiente lineal del 0 % al 100 % de disolvente B durante 2 min, con 1 minuto de retención al 100 % de B; visualización UV a 220 nm;
 Columna: PHENOMENEX® Luna C18 (2) 30 mm x 4,60 mm; partículas de 5 μm de (calentado a temp. 40 °C); caudal: 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
 30 disolvente B: 90 % de ACN, 10 % de agua, 0,1 % de TFA; o 90 % de MeOH, 10 % de agua, 0,1 % de TFA.

La HPLC preparativa (a menos que se indique otra cosa) se realizó en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu SCL-10A con un gradiente lineal del 20-100 % de disolvente B en 10 o 30 min, con 2 o 5 min (respectivamente) de mantenimiento con 100 % de disolvente B;
 35 visualización UV a 220 nm;
 Columna: PHENOMENEX® Luna Axia 5 μm C18 30 x 100 mm;
 caudal: 20 ml/min;
 Disolvente A: 10 % de ACN, 90 % de agua, 0,1 % de ácido trifluoroacético; y
 40 disolvente B: 90 % de ACN, 10 % de agua, 0,1 % de ácido trifluoroacético.

LC/MS preparativa (a menos que se indique otra cosa) en las siguientes condiciones:

45 Gradiente: 25-100 % de B durante 25 minutos, después 5 minutos de retención al 100 % de B;
 Columna: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, partículas de 5 μm;
 columna Guard: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm;
 Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM;
 fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM;
 caudal: 20 ml/min.

50 El análisis por HPLC analítica (a menos que se indique otra cosa) se realizó para determinar la pureza del compuesto en un Shimadzu SIL-10A usando el siguiente método (a menos que indique otra cosa, el tiempo de retención que se enumera en los ejemplos se refiere al tiempo de retención de la columna 1):

Método ortogonal:

55 Gradiente lineal del 10 % al 100 % de 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;
 60 caudal: 1 ml/min (para ambas columnas);
 Disolvente A: MeCN al 5 %-H₂O al 95 %-TFA al 0,05 %; y
 disolvente B: MeCN al 95 %-H₂O al 5 %-TFA al 0,05 %.

o
 65 Método Zorbax:

gradiente lineal del porcentaje de inicio indicado al 100 % de disolvente B en 8 min;
 visualización UV a 220 nm;
 Columna: ZORBAX® SB C18 3,5 µm, 4,6 x 75 mm;
 caudal: 2,5 ml/min;
 Disolvente A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %- H₃PO₄ al 0,2 %; y
 disolvente B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-H₃PO₄ al 0,2 %.

o

Método de LC/MS analítica:

Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después 0,75 minutos de retención al 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 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; o 5:95 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %;
 fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato de amonio 10 mM; o 95:5 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,05 %;
 Temperatura: 50 °C;
 Flujo: 1,11 ml/min.

La cromatografía SFC preparativa quiral (a menos que se indique otra cosa) se realizó en un cromatógrafo SFC Berger Multigram II usando el siguiente método:

visualización UV a 220 nm;
 Columna: CHIRALPAK® AD-H SFC, 250 x 21 mm ID, 5 µm;
 caudal: 60,0 ml/min, 150 bar de contrapresión; y
 Fase móvil: 60/40 de CO₂/MeOH.

La cromatografía SFC quiral analítica (a menos que se indique otra cosa) se realizó en un cromatógrafo SFC Aurora Analytical usando el siguiente método:

visualización UV a 220 nm;
 Columna: CHIRALPAK® AD-H, 250 x 4,6 mm ID, 5 µm;
 caudal: 3 ml/min, 150 bar de contrapresión; y
 Fase móvil: 60/40, CO₂/MeOH.

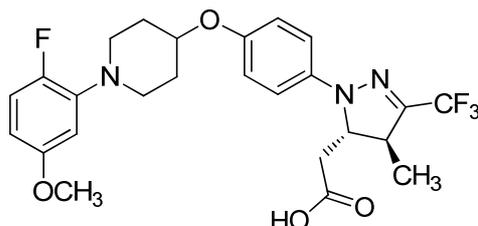
RMN EMPLEADA EN LA CARACTERIZACIÓN DE LOS EJEMPLOS

Los espectros de ¹H RMN (a menos que se indique otra cosa) se obtuvieron con espectrómetros de la transformada de FOURIER® JEOL® o Bruker que funcionan a 400 MHz o 500 MHz. En algunos casos, los experimentos ¹H-nOe se realizaron para la aclaración regioquímica con un espectrómetro de la transformada de FOURIER® Bruker a 400 MHz.

Los datos espectrales se indican como desplazamientos químicos (multiplicidad, cantidad de hidrógenos, constantes de acoplamiento en Hz) y se indican en ppm (unidades δ) con respecto a un patrón interno (tetrametilsilano = 0 ppm) para los espectros de ¹H RMN, o hacen referencia al pico de disolvente residual (2,49 ppm para CD₃SOCD₂) H, 3,30 ppm para CD₂HOD, 1,94 para CHD₂CN, 7,26 ppm para CHCl₃, 5,32 ppm para CDHCl₂).

Ejemplo 1

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



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 después bis(trimetilsilil)amida de litio (1 N en THF, 15,2 ml, 15,2 mmol). La mezcla se purgó con argón a temperatura

- ambiente durante varios min y después se calentó a 70 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, y la capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice produjo el producto deseado en forma de un aceite (330 mg, 46 % de rendimiento). LC-MS Anal. calc. para C₁₂H₁₆FNO₂: 225,26, observado [M+H] 226,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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).
- 10 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 temperatura ambiente, se le añadió gota a gota piridina (3,5 g, 44 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera. La capa orgánica resultante se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice produjo el producto deseado (sólido de color amarillo claro, 1,5 g, 87 % de rendimiento). LC-MS Anal. calc. para C₁₉H₂₂FNO₄S: 379,45, observado [M+H] 380,1. ¹H RMN (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).
- 20 1C. N'-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida. A una suspensión agitada de clorhidrato de (4-bromofenil)hidrazina (100 g, 447 mmol) en DCM (1500 ml) a temperatura ambiente, 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 temperatura ambiente durante 2 h, y se añadió lentamente TFAA (45 ml, 324 mmol) a la mezcla de reacción. Después de 5 min, no quedaron sólidos restantes. La mezcla de reacción se concentró hasta ~la mitad del volumen, y la mezcla se diluyó con hexano (~1 l), para obtener un precipitado cristalino de color blanquecino. La mezcla se filtró, y los sólidos se aclararon con hexanos. El sólido resultante se secó en alto vacío durante 12 h a 50 °C para obtener N'-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida (103 g, 364 mmol, 81 % de rendimiento) como un compuesto cristalino de color blanquecino. Las aguas madre se concentraron y se volvieron a disolver en DCM, y se añadieron 3 g de N'-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida. La mezcla se agitó durante 20 min, y se añadió hexano para obtener una suspensión que se filtró y se secó para obtener 6,3 g más (+4,96 % de rendimiento) de N'-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida como un compuesto cristalino de color blanquecino. LCMS: TR = 2,52 min (86,6 %), *m/z* calc. 282, 284, osc. 305, 307 [M+Na]. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s a, 1H), 7,46 - 7,33 (m, 2H), 6,79 - 6,67 (m, 2H), 6,06 (s a, 1H).
- 35 1D. Cloruro de (Z)-N'-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroacetohidrazonoilo. A una solución de N'-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroacetohidrazida (111 g, 393 mmol) en EtOAc (1500 ml) a temperatura ambiente 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 temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 2 l). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para obtener cloruro de (Z)-N'-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroacetohidrazonoilo (119 g, 393 mmol, 100 % de rendimiento) en forma de un líquido de color amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC analítica: TR = 3,93 min (83,1 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s a, 1H), 7,51 - 7,36 (m, 2H), 7,11 - 6,94 (m, 2H).
- 45 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 (1200 ml) en un matraz de 3 bocas de 5 l a -5 °C se le añadió anhídrido crotonico (76 ml, 512 mmol) durante 5 min. La temperatura de reacción aumentó levemente durante la adición. La mezcla se calentó a temperatura ambiente para obtener una solución de color blanco lechosa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl acuoso 0,2 M (600 ml) para obtener una capa acuosa a pH ~7. Las dos capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron para obtener un aceite de color pardo claro (200 ml). Al aceite se le añadió MeOH (200 ml). Se formaron cristales lentamente al principio y después continuaron formándose durante 15 min. El producto se recogió mediante filtración, y los sólidos se aclararon con MeOH (200 ml) para obtener un sólido de color blanco. Se recolectó más producto del filtrado de MeOH, y los materiales se combinaron y se secaron para obtener 101,6 g de (S,E)-3-but-2-enoil-4-feniloxazolidin-2-ona en forma de cristales de color blanco.
- 60 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 carbonato de plata (103 g, 375 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, y la torta de filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró para obtener un aceite, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener un aceite de color amarillo. El residuo se purificó mediante cristalización de hexanos-éter (7;3) para obtener (S)-3-((4S,5R)-1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carbonil)-4-feniloxazolidin-2-ona (72 g, 145 mmol, 46,4 % de rendimiento) como un compuesto cristalino blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 - 7,31 (m, 5H), 7,29 - 7,20 (m, 3H), 6,93 - 6,81 (m,

2H), 5,81 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 5,39 (dd, $J=8,8$, 4,2 Hz, 1H), 4,82 (t, $J=9,0$ Hz, 1H), 4,43 (dd, $J=9,2$, 4,2 Hz, 1H), 3,16 (dd, $J=7,0$, 1,5 Hz, 1H), 1,50 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

5 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 (1420 ml), se le añadió en dos porciones una solución de NaBH_4 (7,15 g, 189 mmol) en agua (56,8 ml). La primera porción se añadió lentamente durante 5 min, la temperatura interna aumentó de 20,5 °C a 28,9 °C, y la segunda porción se añadió más rápido. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a 2 °C, y se añadió KHSO_4 al 10 % (180 ml) mientras se mantenía la temperatura interna a < 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 en Na_2SO_4 , y la solución se filtró y se evaporó para obtener 102 g de un semisólido de color blanco que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 85 g de ((4S,5R)-1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metanol como un sólido de color blanco. LCMS: TR = 3,64 min (93,6 %), m/z calc. 336, 338, osc. 337, 339 [M+H]. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,10 - 6,95 (m, 2H), 4,07 (c, $J=4,6$ 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).

20 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 añadieron trietilamina (70,3 ml, 504 mmol) y cloruro de metansulfonilo (22,59 ml, 290 mmol). Se observó un precipitado de color blanco. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y según se controló mediante LCMS, la reacción estaba completa. La mezcla se diluyó con EtOAc (250 ml) y NaHCO_3 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 en MgSO_4 , y la solución se filtró y se evaporó para obtener metanosulfonato 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). LCMS: t.r, 3,60 min (94,7 %), m/z calc. 414, 416, osc. 415, 417 [M+H].

30 1I. 2-((4S,5S)-1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo. 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 metanosulfonato 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 la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con hielo (450 g), EtOAc (500 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO_3 (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 en MgSO_4 , se filtró y se evaporó para obtener 2-((4S,5S)-1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo (39 g, 113 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un aceite de color rojizo claro. LCMS: TR = 3,55 min (88,3 %), m/z calc. 345, 347, osc. 368, 380 [M+Na]. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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).

45 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, se añadió 2-((4S,5S)-1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo (90 g, 0,26 mol), y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, y el residuo se trató con una solución de HCl/metanol/diclorometano, como se ha indicado anteriormente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, y el residuo se disolvió en HCl/metanol que se formó por separado mezclando metanol con cloruro de acetilo como se ha indicado 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 temperatura ambiente durante una noche y se calentó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 1 l de acetónitrilo, y la mezcla se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y la mezcla se lavó sucesivamente con 2 x de NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_3 , la mezcla se filtró, y la solución se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 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. LC-MS Anal. calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{O}_2$: 378,02, observado [M+H] 379,5, 381,5. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 - 7,37 (m, 2 H), 7,01 - 6,94 (m, 2 H), 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). ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 170,57, 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. ^{19}F RMN (400 MHz, CDCl_3) δ -63,25

65 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',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'-(difenilfosfino)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, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera. La capa orgánica resultante se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía en gel de sílice produjo el producto deseado en forma de una goma (2,36 g). El producto se usó sin purificación adicional.

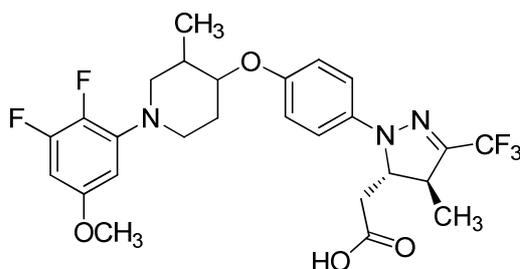
5 1L. 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución de 2-((4S,5S)-4-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo en acetato de etilo (75 ml), se le añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (30 % de peso en agua, 15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió más solución de peróxido de hidrógeno (6,5 ml) y 15 ml de EtOAc. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 7 h, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua, y la reacción se interrumpió lentamente con sulfito sódico acuoso. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo el producto deseado en forma de un aceite (1,1 g, 85 % de rendimiento). LC-MS Anal. calc. para C₁₄H₁₅F₃N₂O₃: 316,28, observado [M+H] 317,2.

15 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-metilbencenosulfonato 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 temperatura ambiente, se trató con yoduro de metilo (698 mg, 4,92 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo el producto deseado en forma de una goma (660 mg, 42 % de rendimiento). LC-MS Anal. calc. para C₂₆H₂₉F₄N₃O₄: 523,52, observado [M+H] 524,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h, se añadió hidróxido de litio (1 N, 2,64 ml, 2,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua, y la solución se acidificó con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron, el residuo se trató con CH₃CN y HCl 1 N, y la mezcla se liofilizó para obtener 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). LC-MS Anal. calc. para C₂₅H₂₇F₄N₃O₄: 509,19, observado [M+H] 510,2. ¹H RMN (500 MHz, CD₃CN) 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 analítica (método ortogonal): TR = 9,1 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 114 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 17 nM. Tolerancia aguda a la glucosa oral: -47 % a 0,3 mg/kg.

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)



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 produjo 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). LC-MS Anal. calc. para $C_{19}H_{31}F_2NO_2Si$ 371,21, observado $[M+H]$ 372,1.

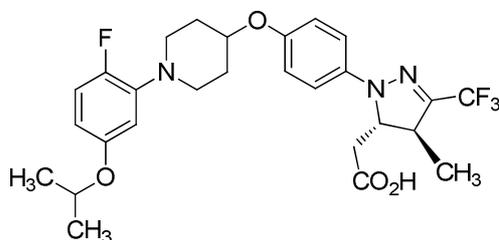
8B. 1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-ol: A una solución de *cis*-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidina (230 mg, 0,61 mmol) en THF (1 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (3 ml, 3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con H_2O y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo 1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-ol en forma de un aceite (105 mg, 65 % de rendimiento). LC-MS Anal. calc. para $C_{13}H_{17}F_2NO_2$ 257,12, observado $[M+H]$ 258,0.

8C. 2-((4*S*,5*S*)-1-(4-(((3*R*,4*R*)-1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acetato de metilo: A trifenilfosfina (140 mg, 0,53 mmol) en DMF (4 ml), se le añadió diazen-1,2-dicarboxilato de (*E*)-dietilo (0,072 ml, 0,46 mmol) y 2-((4*S*,5*S*)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acetato de metilo (1J, 120 mg, 0,38 mmol), luego la mezcla se agitó durante 5 min, se le añadió 1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-ol (98 mg, 0,38 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una 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 con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo 2-((4*S*,5*S*)-1-(4-(((3*R*,4*R*)-1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acetato de metilo en forma de un aceite (40 mg, 19 % de rendimiento). LC-MS Anal. calc. para $C_{27}H_{30}F_5N_3O_4$ 555,22, observado $[M+H]$ 556,0.

Ejemplo 8 (isómero 1) e (isómero 2) A una solución agitada de 2-((4*S*,5*S*)-1-(4-(((3*R*,4*R*)-1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acetato de metilo (55 mg, 0,099 mmol) en THF (1 ml) y H_2O (0,10 ml), se le añadió hidróxido de litio 2 M (0,074 ml, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl 6 N. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Se separaron para obtener 4 isómeros. El producto resultante se separó mediante SFC preparativa quiral para obtener dos diastereómeros en forma de un aceite de color amarillo: Ácido 2-((4*S*,5*S*)-1-(4-(((1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acético, HCl (11 mg, 19 % de rendimiento, isómero 1): LC-MS Anal. calc. para $C_{26}H_{28}F_5N_3O_4$ 541,20, observado $[M+H]$ 542,2. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) 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 inicio): TR = 11,7 min, HI: 95 %. hGPR40 EC_{50} = 796 nM. Ácido 2-((4*S*,5*S*)-1-(4-(((1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acético, HCl (16 mg, 26 % de rendimiento, isómero 2): LC-MS Anal. calc. para $C_{26}H_{28}F_5N_3O_4$ 541,20, observado $[M+H]$ 542,2. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) 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 inicio): TR = 11,7 min, HI: 95 %. hGPR40 EC_{50} = 237 nM.

Ejemplo 9

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



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 una 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 con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo 1-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)piperidin-4-ol en forma de un aceite de color amarillo (666 mg, 70 % de rendimiento). LC-MS Anal. calc. para $C_{14}H_{20}FNO_2$ 253,15, observado $[M+H]$ 254,2.

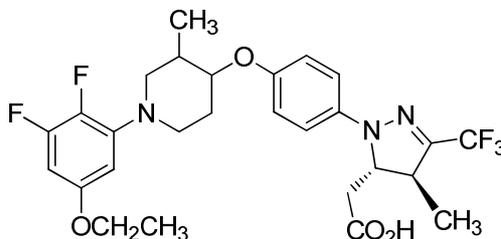
9B. 2-((4*S*,5*S*)-1-(4-(((1-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acetato de metilo: Una mezcla de trifenilfosfina (123 mg, 0,47 mmol) y diazen-1,2-dicarboxilato de (*E*)-

dietilo (0,064 ml, 0,40 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitó durante 5 min, se le 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) y después 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 temperatura ambiente durante una 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 produjo 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). LC-MS Anal. calc. para C₂₈H₃₃F₄N₃O₄ 551,24, observado [M+H] 552,0.

El Ejemplo 9 (sólido de color blanco, 13 mg) se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento que para el Ejemplo 8. LC-MS Anal. calc. para C₂₇H₃₁F₄N₃O₄ 537,23, observado [M+H] 537,9. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,07 (d, J=9,1 Hz, 4H), 6,93 (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 inicio): TR = 10,4 min, HI: 95 %. hGPR40 EC₅₀ = 374 nM.

Ejemplo 10

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)

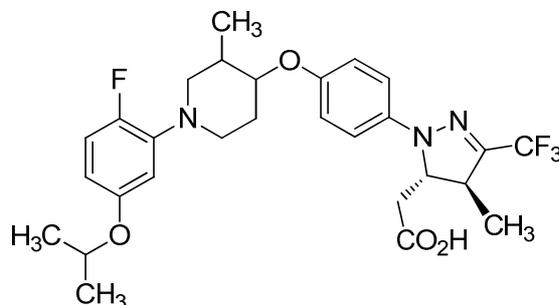


10A. *Cis*-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-1-(5-etoxi-2,3-difluorofenil)-3-metilpiperidina: Una mezcla de 5-etoxi-1,2,3-trifluorobenceno (403 mg, 2,29 mmol) y *cis*-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina (350 mg, 1,53 mmol) en DMSO (2 ml) se calentó a 140 °C durante 18 h. La mezcla de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

Ejemplo 10 (isómero 1 e isómero 2) El isómero 1 (sólido de color blanco, 13 mg) y el isómero 2 (sólido de color blanco, 17 mg) se prepararon de acuerdo con el procedimiento del 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): LC-MS Anal. calc. para C₂₇H₃₀F₅N₃O₄ 555,22, observado [M+H] 555,9. ¹H RMN (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 (c, J=7,1 Hz, 2H), 3,82 (d, J=3,8 Hz, 1H), 3,38-3,47 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 1H), 2,89 (c, 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 inicio): 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): LC-MS Anal. calc. para C₂₇H₃₀F₅N₃O₄ 555,2, observado [M+H] 555,9. ¹H RMN (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 (c, J=7,1 Hz, 2H), 3,82 (d, J=3,8 Hz, 1H), 3,38-3,47 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 1H), 2,89 (c, 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 inicio): TR = 11,7 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 315 nM.

Ejemplo 12

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.



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 sódico (92 mg, 1,09 mmol) en DMSO (1 ml) se calentó a 140 °C durante 28 h. La mezcla de reacción se inactivó con H₂O 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 produjo el producto deseado en forma de un aceite (50 mg, 12,0 % de rendimiento). LC-MS Anal. calc. para C₂₁H₃₆FNO₂Si 381,25, observado [M+H] 382,0.

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 1 M (1,0 ml, 1,04 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 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 produjo el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (25 mg, 45 % de rendimiento). LC-MS Anal. calc. para C₁₅H₂₂FNO₂ 267,16, observado [M+H] 268,0.

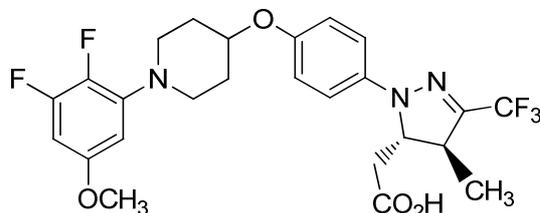
12C. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: Una mezcla de 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (1J, 30 mg, 0,09 mmol), 1-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)-3-metilpiperidin-4-ol (25 mg, 0,09 mmol) y trifenilfosfina (37 mg, 0,14 mmol) en THF (0,8 ml) se sometió a ultrasonido durante 10 min antes de añadir diazen-1,2-dicarboxilato de (*E*)-di-*tert*-butilo (32 mg, 0,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una 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 produjo el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (26 mg, 49 % de rendimiento). LC-MS Anal. calc. para C₂₉H₃₅F₄N₃O₄ 565,26, observado [M+H] 566,0.

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 H₂O (0,03 ml), se le añadió hidróxido de litio 2 M (0,04 ml, 0,07 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se acidificó con HCl 6 N. La capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto resultante se separó mediante SFC preparativa quiral para obtener 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 %). LC-MS Anal. calc. para C₂₈H₃₃F₄N₃O₄: 551,2, observado [M+H] 552,1. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 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 inicio): TR = 11,2 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 311 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 253 nM.

Ejemplo 16

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

5



16A. 1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ol: A 1,2,3-trifluoro-5-metoxibenceno (1 g, 6,17 mmol), se le añadieron piperidin-4-ol (1,87 g, 18,51 mmol) y DMSO (10 ml). La reacción se tapó y se colocó en un baño de aceite a 140 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró, y los sólidos se aclararon en el filtrado con 2 ml de EtOAc. Se añadió el filtrado a 50 ml de agua y 50 ml de EtOAc, la mezcla se agitó bien, se dejó reposar, y después se retiró la capa acuosa inferior. La capa de EtOAc se lavó con 3 x 50 ml adicionales de agua. La capa de EtOAc se hizo pasar a través de un tapón de gel de sílice de 30 mm di x 40 mm usando un total de 200 ml de EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para obtener el producto como un sólido color tostado (1,02 g, 68 % de rendimiento). LC-MS Anal. calc. para C₁₂H₁₅F₂NO₂ 243,11, observado [M+H] 244,1. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 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).

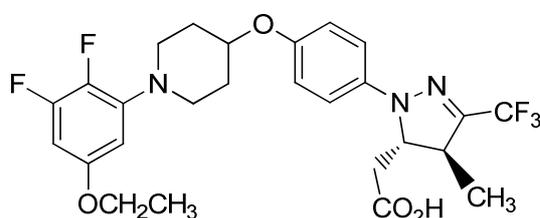
16B. 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-difluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución de trifetilfosfina (107 mg, 0,407 mmol) y DMF (1 ml), se le añadió diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-dietilo (0,055 ml, 0,349 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Esta mezcla se añadió al aceite ámbar 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 ámbar, se 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 se retiró el disolvente de la capa orgánica al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado en forma de un aceite color ámbar pálido (39 mg, 24 % de rendimiento). LC-MS Anal. calc. para C₂₆H₂₈F₅N₃O₄ 541,20, observado [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 añadieron agua (0,1 ml) e hidróxido de litio (2 M acuoso) (0,090 ml, 0,18 mmol). Después de 3 h, se añadió la mezcla de reacción a 10 ml de EtOAc, y después se añadieron 5 ml de hexano. La mezcla se agitó y después se dejó reposar. Se formó una emulsión. Se retiraron 2-3 ml de la capa superior de hexano, y se dejaron 2-3 ml de una emulsión en la parte superior de la mezcla. Se añadieron 3 gotas de HCl acuoso 2 N, lo cual hizo que la emulsión se descompusiera y apareciera una turbidez de color blanco en la capa acuosa inferior. Se retiró la capa de hexano restante. El pH de la capa acuosa fue de 2 (papel de pH). La capa acuosa se extrajo con 5 x 3 ml de CH₂Cl₂, los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 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 de color tostado, 34 mg, 82 % de rendimiento). LC-MS Anal. calc. para C₂₅H₂₆F₅N₃O₄ 527,18, observado [M+H] 528,2. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 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 inicio): 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

50

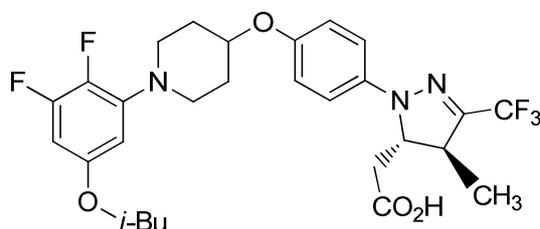


17A. 5-etoxi-1,2,3-trifluorobenceno: A 3,4,5-trifluorofenol (5 g, 33,8 mmol) y carbonato de potasio (11,7 g, 84 mmol) en acetona (33 ml), se le añadió bromoetano (3,8 ml, 50,6 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 16 horas en nitrógeno. La reacción se filtró, y los sólidos se lavaron con 5 ml de CH₂Cl₂ para obtener un filtrado levemente turbio, que se concentró para eliminar CH₂Cl₂ y después se filtró para obtener el producto (4,5 g, 76 % de rendimiento) en forma de un líquido de color levemente amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 6,50 (dd, *J*=9,5, 5,6 Hz, 2H), 3,96 (c, *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 de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 16. LC-MS Anal. calc. para C₂₆H₂₈F₅N₃O₄ 541,20, observado [M+H] 542,2. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 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 (c, *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 inicio): TR = 13,4 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 286 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 294 nM.

Ejemplo 18

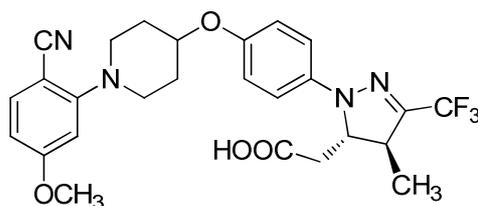
Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2,3-difluoro-5-isobutoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl



El Ejemplo 18 (espuma de color blanquecino pegajosa, 24 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 16. LC-MS Anal. calc. para C₂₈H₃₂F₅N₃O₄ 569,23, observado [M+H] 570,2. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 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*=11,5, 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 inicio): TR = 8,5 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 4763 nM.

Ejemplo 21

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



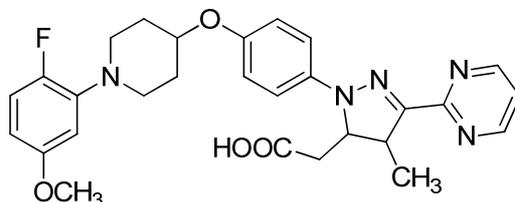
21A. 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-4-metoxibenzonitrilo: Una mezcla de reacción de 2-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (0,5 g, 3,31 mmol) y piperidin-4-ol (1,0 g, 9,92 mmol) en acetonitrilo (3,31 ml) con K₂CO₃ (1,37 g, 9,92 mmol) se agitó a 70 °C durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó con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

El Ejemplo 21 (aceite color ámbar, 71 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. LC-MS Anal. calc. para C₂₆H₂₇F₃N₄O₄ 516,20, observado [M+H] 517,1. ¹H RMN (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 inicio): TR = 9,3 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 680 nM.

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.

5

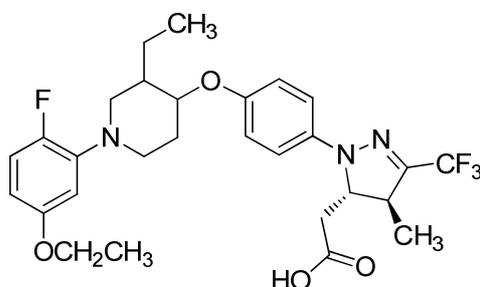


El Ejemplo 22 (aceite de color rojo, 11 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, usando but-2-enoato de metilo en lugar de 1E con separación mediante SFC preparativa quiral. Isómero 1: LC-MS Anal. calc. para $C_{28}H_{30}FN_5O_4$ 519,23, observado $[M+H]$ 520,2. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) 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 (cd, $J=7,1$, 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 inicio): TR = 5,1 min, HI: 98 %. hGPR40 EC_{50} = 2038 nM. Isómero 2: LC-MS Anal. calc. para $C_{28}H_{30}FN_5O_4$ 519,23, observado $[M+H]$ 520,2. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) 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, $J=8,8$ 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 inicio): TR = 5,0 min, HI: 92 %. hGPR40 EC_{50} = 5570 nM.

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)

25



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 añadió K₂CO₃ (1 N en THF) (5,7 ml, 5,7 mmol) y yodoetano (0,46 ml, 5,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para obtener 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). LC-MS Anal. calc. para $C_{17}H_{23}NO_3$ 289,17, observado $[M+H]$ 290,0.

35

25B. 1-bencil-3-etilpiperidin-4-ona: A una vial sellado 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. En la mezcla de reacción se vertió NaOH 5 N frío para ajustar el pH ~8, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo un aceite incoloro (0,31 g, 1,427 mmol, 51,6 % de rendimiento). LC-MS Anal. calc. para $C_{14}H_{19}NO$ 217,15, observado $[M+H]$ 218,0. 1H RMN (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).

45

25C. 1-bencil-3-etil-1-metil-4-oxopiperidin-1-ilo, sal de 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 temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se retiraron, y el residuo se secó al vacío para obtener una espuma de color amarillo claro como 1-bencil-3-etil-1-metil-4-oxopiperidin-1-ilo, sal de yoduro (0,58 g,

50

1,60 mmol, 76 % de rendimiento). LC-MS Anal. calc. para $C_{15}H_{22}NO$ 232,17, observado $[M+H]$ 232,0.

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 añadieron 1-bencil-3-etil-1-metil-4-oxopiperidin-1-ío, sal de yoduro (301 mg, 0,84 mmol) y K_2CO_3 (13 mg, 0,097 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo un aceite incoloro 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-etilpiperidin-4-ona (155 mg, 0,58 mmol, 91 % de rendimiento). 1H RMN (500 MHz, CD_3Cl) 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 (dddd, $J=14,2$, 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 $NaBH_4$ (0,084 g, 2,2 mmol). Después de 1 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de K_2HPO_4 1,5 M, y la mezcla se concentró para eliminar MeOH. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 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 produjo 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-*cis*-3-etilpiperidin-4-ol (180 mg, 0,673 mmol, 35,0 % de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, CD_3Cl) 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).

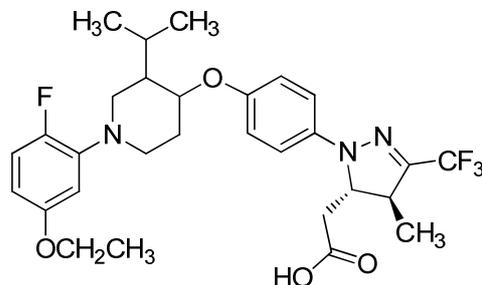
25F. 2-(1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-etilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: A una solución de 2-((4*S*,5*S*)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo (1J, 56 mg, 0,18 mmol), PPh_3 (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 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se cargó en una columna de gel de sílice para la purificación, y después se sometió a HPLC preparativa de fase inversa. El material purificado se disolvió en EtOAc y se extrajo con $NaHCO_3$ saturado. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron en Na_2SO_4 . La capa orgánica se concentró para obtener 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. LC-MS Anal. calc. para $C_{29}H_{35}F_4N_3O_4$: 565,26, observado $[M+H]$ 566,2.

Ejemplo 25 (isómeros 1 y 2) A 2-((4*S*,5*S*)-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 temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para obtener una mezcla diastereomérica. Los diastereómeros se separaron mediante SFC preparativa quiral para obtener 2 isómeros. El Ejemplo 25 (isómero 1) se obtuvo en forma de una espuma incolora (17,5 mg, 39,0 %). LC-MS Anal. calc. para $C_{28}H_{33}F_4N_3O_4$: 551,24, observado $[M+H]$ 552,1. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) 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 EC_{50} = 1019 nM. El Ejemplo 25 (isómero 2) se obtuvo en forma de una espuma incolora (17,0 mg, 37,1 %). LC-MS Anal. calc. para $C_{28}H_{33}F_4N_3O_4$ 551,24, observado $[M+H]$ 552,1. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) 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 EC_{50} = 113 nM. hGPR40 IP1 EC_{50} = 21 nM. Tolerancia aguda a la glucosa oral: -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)

5



El Ejemplo 26 (isómero 1) (espuma de color beige, 20 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 25. LC-MS Anal. calc. para $C_{29}H_{35}F_4N_3O_4$: 565,26, observado $[M+H]$ 566,0. 1H RMN (500 MHz, CD_3CN) 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 EC_{50} = 1904 nM.

10

15

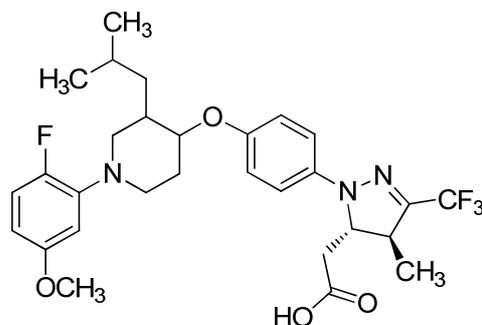
El Ejemplo 26 (isómero 2) (espuma de color beige, 21,0 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 25. LC-MS Anal. calc. para $C_{29}H_{35}F_4N_3O_4$: 565,24, observado $[M+H]$ 566,0. 1H RMN (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 8,03 - 7,87 (m, 1H), 7,29 - 7,18 (m, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 2H), 7,02 - 6,98 (m, 2H), 6,97 - 6,91 (m, 1H), 4,53 - 4,36 (m, 2H), 4,05 (c, $J=6,9$ 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 = 11,5 min, HI: 100 %. hGPR40 EC_{50} = 82 nM.

20

Ejemplo 27

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)

25



El Ejemplo 27 (isómero 1) (espuma de color beige, 38 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 25. LC-MS Anal. calc. para $C_{30}H_{37}F_4N_3O_4$: 579,27, observado $[M+H]$ 580,3. 1H RMN (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 IP1 EC_{50} = 90 nM.

30

35

El Ejemplo 27 (isómero 2) (espuma de color beige, 21 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 25. LC-MS Anal. calc. para $C_{30}H_{37}F_4N_3O_4$: 579,27, observado $[M+H]$ 580,4. 1H RMN (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.

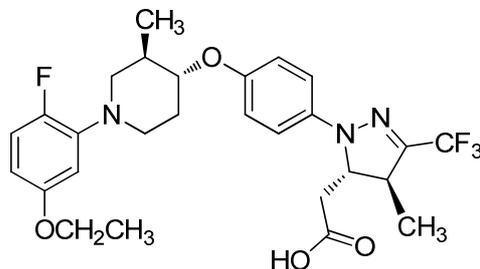
40

45

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 de HCl

5



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 NH₄OH 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 ultrarrápida para obtener 5-etoxi-2-fluoroanilina (4,10 g, 26,4 mmol, 48 % de rendimiento) en forma de un aceite de color pardo. LC-MS Anal. calc. para C₈H₂₀FNO 155,17, observado [M+H] 156,1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 (c, J=6,9 Hz, 2H), 3,68 (s a, 2H), 1,37 (t, J=6,9 Hz, 3H).

10

15

29B. 1-bencil-1,3-dimetil-4-oxopiperidin-1-io, sal de yoduro: A una solución de 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ona (14,0 g, 68,9 mmol) en acetona (68,9 ml) a temperatura ambiente, se le añadió gota a gota Mel (8,61 ml, 138 mmol). La mezcla de reacción se concentró para obtener 1-bencil-1,3-dimetil-4-oxopiperidin-1-io, sal de yoduro (24 g, 69,5 mmol, 101 % de rendimiento) en forma de una espuma de color amarillo claro. LC-MS Anal. calc. para C₁₄H₂₀NO: 218,15, observado [M+H] 219,2.

20

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 K₂CO₃ (1,05 g, 7,61 mmol), 1-bencil-1,3-dimetil-4-oxopiperidin-1-io, sal de yoduro (26,3 g, 76,0 mmol) y agua (46,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente 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 (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener 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 una noche. LC-MS Anal. calc. para C₁₄H₁₈FNO₂ 251,13, observado [M+H] 252,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 (c, 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).

25

30

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-Selectride (23,49 ml, 23,49 mmol) en THF. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con NaOH acuoso 1 M (23,49 ml, 23,49 mmol) y se calentó a 0 °C. Se añadió gota a gota H₂O₂ acuoso al 30 % (7,40 ml, 72,4 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente 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 (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener (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. LC-MS Anal. calc. para C₁₄H₂₀FNO₂: 253,31, observado [M+H] 254,0. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) 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 (c, 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 (dct, 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).

35

40

45

29E. (3R,4S)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ol: Se purificó (cis)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ol (29,15 g, 115 mmol) 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. LC-MS Anal. calc. para C₁₄H₁₈FNO₂: 251,13, observado [M+H] 252,2. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 (c, 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).

50

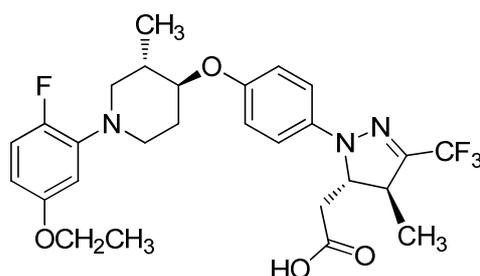
55

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 sometió a ultrasonido durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en hexanos y se filtró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para obtener 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. LC-MS Anal. Calc. para C₂₈H₃₃F₄N₃O₄: 551,57, observado [M+H] 552,4. ¹H RMN (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 (c, 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), 1,11 (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 1 M de LiOH (58,2 ml, 23,3 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó 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 máximo posible. A la emulsión se le añadió salmuera, y las capas se separaron por completo. La capa acuosa combinada y la capa acuosa de salmuera se acidificaron a pH 2 con HCl acuoso 1 M. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x), y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para obtener 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. LC-MS Anal. Calc. para C₂₇H₃₁F₄N₃O₄: 537,55, observado [M+H] 538,3. ¹H RMN (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 (c, 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 aguda a la glucosa oral: -52 % a 0,3 mg/kg (promedio de dos experimentos).

Ejemplo 30

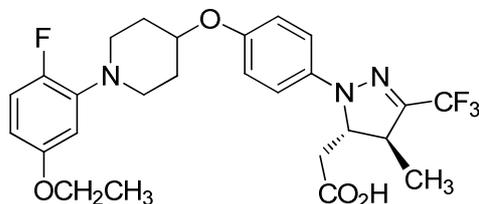
Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((3S, 4S)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético



El Ejemplo 30 (sólido blanquecino, 26,8 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 25. LC-MS Anal. Calc. para C₂₇H₃₁F₄N₃O₄: 537,55, observado [M+H] 538,3. ¹H RMN (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 (c, 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 - 2,11 (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): 13,3 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 1200 nM.

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



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 una noche. Se añadió lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para obtener 2-bromo-4-etoxi-1-fluorobenceno (aceite transparente, 1,9 g, 8,67 mmol, 83 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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 (c, J=7,0 Hz, 2H), 1,40 (t, J=7,0 Hz, 3H).

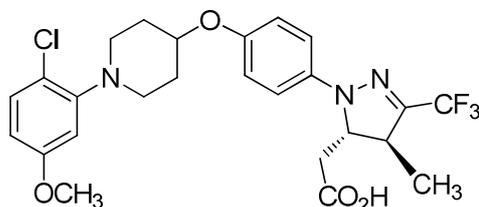
32B. 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-ol: Una mezcla de piperidin-4-ol (460 mg, 4,5 mmol), 2-bromo-4-etoxi-1-fluorobenceno (495 mg, 2,26 mmol) y precatalizador Sphos (15 mg, 0,023 mmol) en THF (4,5 ml) se purgó con argón, y se añadió bis(trimetilsilil)amida (9,0 ml, 9,04 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2,5 h. Se añadió lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) a la mezcla de reacción. 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), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-ol (aceite de color amarillo, 254 mg, 1,051 mmol, 46,5 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₃H₁₈FNO₂ 239,13, observado [M+H] 240,2.

El Ejemplo 32 se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1. LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₂₉F₄N₃O₄ 523,52, observado [M+H] 524,1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) 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 (c, 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 inicio): TR = 11,8 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 217 nM.

El Ejemplo 33 y el Ejemplo 35 al Ejemplo 56 se prepararon de acuerdo con 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

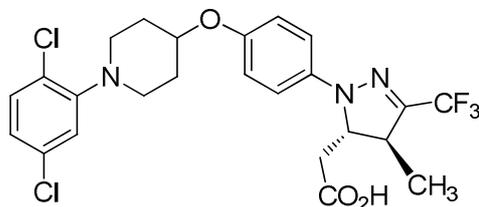


Ejemplo 33 (1,2 mg): LC-MS Anal. Calc. para C₂₅H₂₇ClF₃N₃O₄ 525,95, observado [M+H] 526,1. ¹H RMN (500 MHz, 1:1 de MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,24 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 2H), 6,94 (d, J=8,9 Hz, 2H), 6,66 (d, J=3,0 Hz, 1H), 6,54 (dd, J=8,7, 2,7 Hz, 1H), 4,51 - 4,37 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,31 - 3,18 (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 de LC/MS analítica, 0 % de disolvente B inicio): TR = 2,4 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 103 nM.

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

5

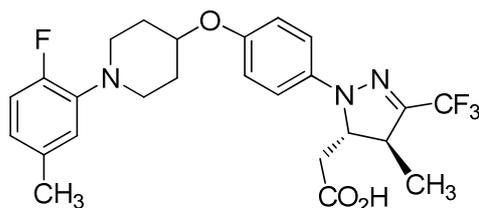


Ejemplo 35 (2,2 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{24}Cl_2F_3N_3O_3$ 530,37, observado $[M+H]$ 530,0. 1H RMN (500 MHz, 1:1 de MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,29 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 3H), 7,01 - 6,92 (m, 3H), 4,48 - 4,38 (m, 3H), 3,31 - 3,20 (m, 2H), 2,95 (ddd, $J=11,5, 8,1, 3,2$ Hz, 2H), 2,77 (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 de LC/MS analítica, 0 % de disolvente B inicio): TR = 2,7 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 254 nM.

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

15



Ejemplo 36 (5,9 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{25}H_{27}F_4N_3O_3$ 493,50, observado $[M+H]$ 494,2. 1H RMN (500 MHz, 1:1 de 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 de LC/MS analítica, 0 % de disolvente B inicio): TR = 1,9 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 440 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 86 nM.

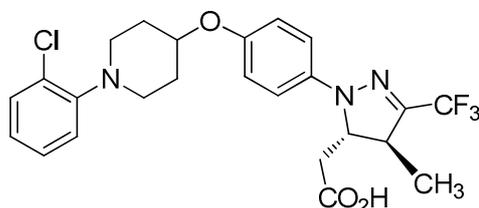
20

25

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

30



Ejemplo 37 (3,3 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{25}ClF_3N_3O_3$ 495,93, observado $[M+H]$ 496,1. 1H RMN (500 MHz, 1:1 de 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 de LC/MS analítica, 0 % de disolvente B inicio): TR = 2,4 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 448 nM.

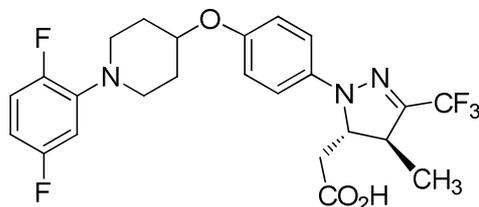
35

40

Ejemplo 38

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

5



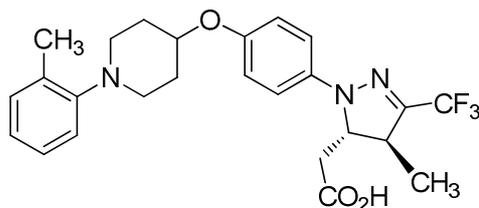
Ejemplo 38 (2,8 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{24}F_5N_3O_3$ 497,46, observado $[M+H]$ 498,1. 1H RMN (500 MHz, 1:1 de MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,09 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,01 - 6,90 (m, 3H), 6,73 (ddd, $J=10,3, 7,1, 3,0$ Hz, 1H), 6,66 - 6,57 (m, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 3H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 3,04 - 2,95 (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 de LC/MS analítica, 0 % de disolvente B inicio): TR = 2,4 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 475 nM.

10

Ejemplo 39

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

15



Ejemplo 39 (8,6 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{25}H_{28}F_3N_3O_3$ 475,51, observado $[M+H]$ 476,2. 1H RMN (500 MHz, 1:1 de 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 de LC/MS analítica, 0 % de disolvente B inicio): TR = 1,8 min, HI: 96 %. hGPR40 EC₅₀ = 498 nM.

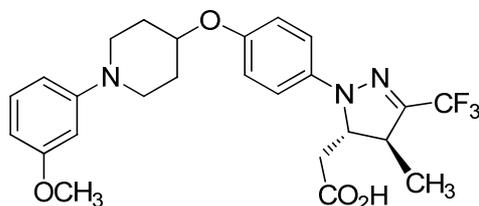
20

25

Ejemplo 40

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

30



Ejemplo 40 (1,2 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{25}H_{28}F_3N_3O_4$ 491,51, observado $[M+H]$ 492,2. 1H RMN (500 MHz, 1:1 de 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 de LC/MS analítica, 0 % de disolvente B inicio): TR = 1,7 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 620 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 107 nM.

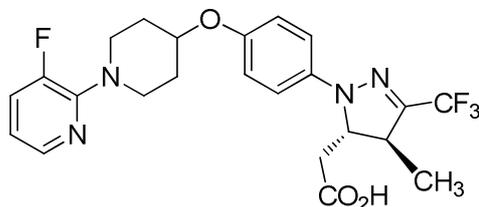
35

40

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

5

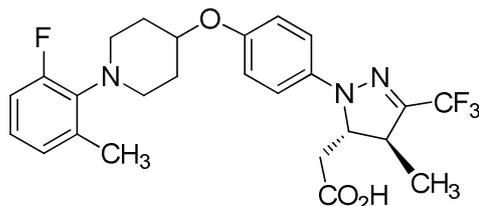


Ejemplo 41 (5,6 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{23}H_{24}F_4N_4O_3$ 480,46, observado $[M+H]$ 481,1. 1H RMN (500 MHz, 1:1 de MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,96 - 7,93 (m, 1H), 7,32 (ddd, $J=13,4, 7,9, 1,5$ Hz, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 7,00 - 6,89 (m, 2H), 6,82 (ddd, $J=7,9, 5,0, 3,0$ Hz, 1H), 4,53 - 4,39 (m, 3H), 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 de LC/MS analítica, 0 % de disolvente B inicio): TR = 1,9 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 628 nM.

Ejemplo 42

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

20



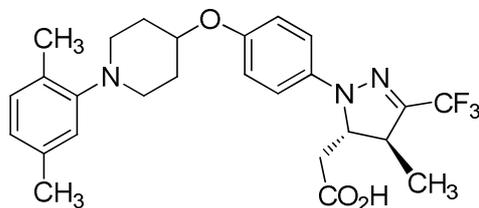
Ejemplo 42 (1,2 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{25}H_{27}F_4N_3O_3$ 493,50, observado $[M+H]$ 494,1. 1H RMN (500 MHz, 1:1 de MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,07 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,00 - 6,93 (m, 4H), 6,89 - 6,79 (m, 1H), 4,46 - 4,32 (m, 2H), 3,29 - 3,03 (m, 5H), 2,78 (dd, $J=16,1, 2,7$ Hz, 1H), 2,41 - 2,36 (m, 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 de LC/MS analítica, 0 % de disolvente B inicio): TR = 2,6 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 796 nM.

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

Ejemplo 43 (8,3 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{26}H_{30}F_3N_3O_3$ 489,54, observado $[M+H]$ 490,2. 1H RMN (500 MHz, 1:1 de 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, $J=11,9, 3,0$ Hz, 2H), 1,96 - 1,87 (m, 2H), 1,33 (d, $J=6,9$ Hz, 3H). HPLC analítica (método de LC/MS analítica, 0 % de disolvente B inicio): TR = 1,9 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 1074 nM.

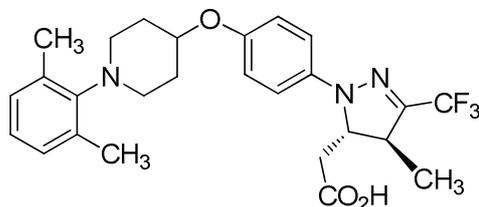
40



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

5



Ejemplo 44 (5,7 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{26}H_{30}F_3N_3O_3$ 489,54, observado $[M+H]$ 490,1. 1H RMN (500 MHz, 1:1 de 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 de LC/MS analítica, 0 % de disolvente B inicio): TR = 2,5 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 1338 nM.

10

Ejemplo 45

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

15



20

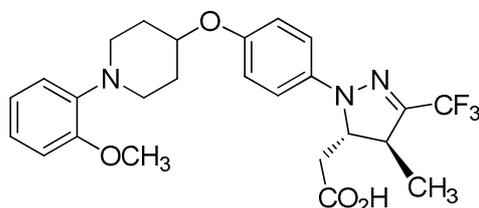
Ejemplo 45 (4,2 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{27}F_3N_4O_4$ 492,50, observado $[M+H]$ 493,1. 1H RMN (500 MHz, 1:1 de MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,91 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 7,14 - 7,04 (m, 2H), 6,97 - 6,90 (m, 2H), 6,31 (dd, $J=5,9, 2,0$ Hz, 1H), 6,24 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 4,48 (tt, $J=7,4, 3,5$ Hz, 1H), 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 de LC/MS analítica, 0 % de disolvente B inicio): TR = 1,6 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 1523 nM.

25

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

30



Ejemplo 46 (3,6 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{25}H_{28}F_3N_3O_4$ 491,51, observado $[M+H]$ 492,1. 1H RMN (500 MHz, 1:1 de 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 de LC/MS analítica, 0 % de disolvente B inicio): TR = 1,6 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 1697 nM.

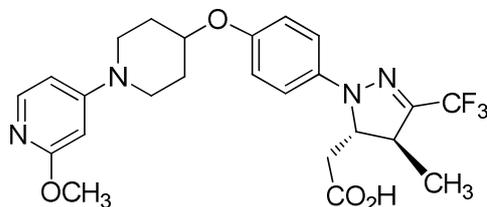
35

40

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

5

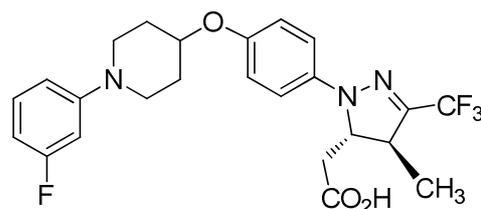


Ejemplo 47 (4,8 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{27}F_3N_4O_4$ 492,50, observado $[M+H]$ 493,1. 1H RMN (500 MHz, 1:1 de MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,76 (d, $J=6,4$ Hz, 1H), 7,13 - 7,03 (m, 2H), 6,98 - 6,88 (m, 2H), 6,52 (dd, $J=6,4$, 2,0 Hz, 1H), 6,14 (d, $J=2,5$ Hz, 1H), 4,51 (tt, $J=6,9$, 3,5 Hz, 1H), 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 de LC/MS analítica, 0 % de disolvente B inicio): TR = 1,6 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 1910 nM.

15 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

20

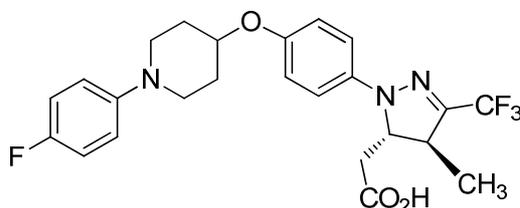


Ejemplo 48 (7,4 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{25}F_4N_3O_3$ 479,47, observado $[M+H]$ 480,1. 1H RMN (500 MHz, 1:1 de MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,23 - 7,16 (m, 1H), 7,10 - 7,05 (m, 2H), 7,00 - 6,90 (m, 2H), 6,74 (dd, $J=8,2$, 2,2 Hz, 1H), 6,65 (dt, $J=12,6$, 2,1 Hz, 1H), 6,50 (td, $J=8,1$, 2,2 Hz, 1H), 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 analítica (método de LC/MS analítica, 0 % de disolvente B inicio): TR = 2,1 min, HI: 93 %. hGPR40 EC₅₀ = 2272 nM.

30 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

35



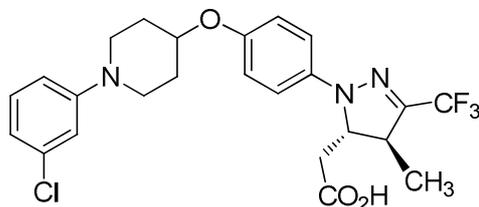
Ejemplo 49 (1,8 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{25}F_4N_3O_3$ 479,47, observado $[M+H]$ 480,2. 1H RMN (500 MHz, 1:1 de MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,11 - 7,04 (m, 2H), 7,01 - 6,88 (m, 6H), 4,45 - 4,34 (m, 2H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 3,24 (dd, $J=5,4$, 4,0 Hz, 1H), 3,06 - 2,99 (m, 2H), 2,77 (dd, $J=15,9$, 2,5 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 de LC/MS analítica, 0 % de disolvente B inicio): TR = 1,7 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 2646 nM.

40

Ejemplo 50

Ácido 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

5

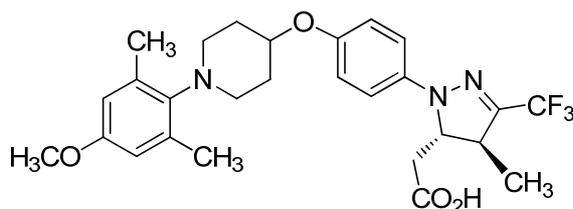


Ejemplo 50 (7,4 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{25}ClF_3N_3O_3$ 495,93, observado $[M+H]$ 496,1. 1H RMN (500 MHz, 1:1 de MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,17 (t, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,97 - 6,91 (m, 3H), 6,87 (dd, $J=8,2$, 2,2 Hz, 1H), 6,78 (dd, $J=7,9$, 1,5 Hz, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 2H), 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 de LC/MS analítica, 0 % de disolvente B inicio): TR = 2,2 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 2839 nM.

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

20



Ejemplo 51 (0,9 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{27}H_{32}F_3N_3O_4$ 519,56, observado $[M+H]$ 520,1. 1H RMN (500 MHz, 1:1 de 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 de LC/MS analítica, 0 % de disolvente B inicio): TR = 2,3 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 3063 nM.

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

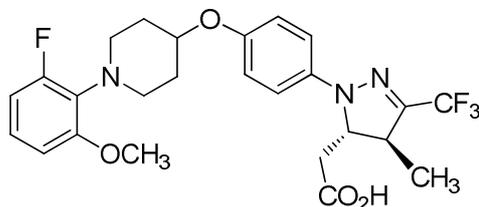
Ejemplo 52 (4,4 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{25}H_{27}F_4N_3O_4$ 509,50, observado $[M+H]$ 510,1. 1H RMN (500 MHz, 1:1 de MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,07 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,97 - 6,91 (m, 3H), 6,79 (dd, $J=14,1$, 2,7 Hz, 1H), 6,71 (ddd, $J=8,8$, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 4,45 - 4,37 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,41 - 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 de LC/MS analítica, 0 % de disolvente B inicio): TR = 1,7 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 3621 nM.

40

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

5

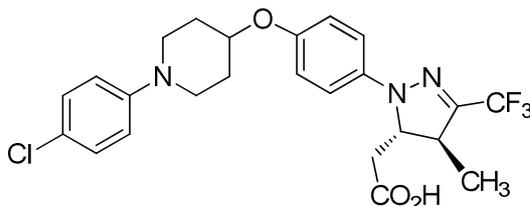


Ejemplo 54 (0,5 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{25}H_{27}F_4N_3O_4$ 509,50, observado $[M+H]$ 510,1. 1H RMN (500 MHz, 1:1 de MeOD:CDCl₃) δ ppm 7,11 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,98 (td, $J=8,3, 6,2$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 6,73 - 6,61 (m, 2H), 4,44 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 3H), 3,86 (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 de LC/MS analítica, 0 % de disolvente B inicio): TR = 1,8 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 5896 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

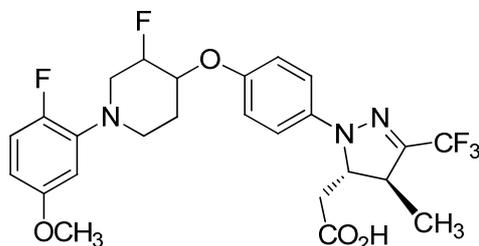
20



Ejemplo 56 (9 mg). LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{25}ClF_3N_3O_3$ 495,93, observado $[M+H]$ 496,1. 1H RMN (500 MHz, 1:1 de 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 de LC/MS analítica, 0 % de disolvente B inicio): TR = 1,9 min, HI: 94%. hGPR40 EC₅₀ = 6268 nM.

Ejemplo 57

30 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 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) y después 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 en MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener 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 transparente. 1H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22 - 7,08 (m, 5H), 4,98 - 4,94 (m, 2H), 4,60 (s a, 1H), 3,77 (c, $J=2,3$ 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 temperatura ambiente, se le añadió SELECTFLUOR® (2,1 g, 6,0 mmol) en porciones durante 10 min. La mezcla se agitó durante 2 h, después se concentró hasta secarse y se dividió en EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo 3-fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,2 g, 4,78 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 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 lentamente borohidruro de sodio (130 mg, 3,50 mmol). Después de 1 h, se añadió lentamente KHSO₄ al 10 % (10 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (870 mg, 3,44 mmol, 98 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 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).
- 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 trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo (390 µl, 1,70 mmol) a 0 °C. Después de 1 h, se añadió lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para obtener 4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de bencilo (450 mg, 1,22 mmol, 76 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 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).
- 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 carbón activado (127 mg, 0,120 mmol) en MeOH (12 ml) se purgó con H₂ durante 30 min y se agitó en un globo de H₂ a temperatura ambiente 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 obtener 4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidina (270 mg, 1,16 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 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 precatalizador Sphos (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 NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) a la mezcla de reacción. 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), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo 4-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina (182 mg, 0,49 mmol, 58 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₇H₂₈ClFN₂O₂Si 374,16, observado [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 añadió TBAF (0,6 ml, 0,61 mmol). La reacción se agitó a 23 °C durante 2 h. Se añadió lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) a la mezcla de reacción. 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), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo 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. LC-MS Anal. Calc. para C₁₁H₂₄ClFN₂O₂ 260,07, observado [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 temperatura ambiente 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 produjo 4-metilbencensulfonato de 3-fluoro-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ilo (sólido ceroso, 74 mg, 0,19 mmol, 61 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₉H₂₁F₂NO₄S 397,12, observado [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 HPLC preparativa de fase inversa produjo una mezcla diastereomérica. Los diastereómeros se separaron mediante SFC preparativa quiral para obtener 4 isómeros.

Isómero 1: LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₂₈F₅N₃O₄ 541,20, observado [M+H] 542,2.

Isómero 2: LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₂₈F₅N₃O₄ 541,20, observado [M+H] 542,2.

Isómero 3: LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₂₈F₅N₃O₄ 541,20, observado [M+H] 542,2.

Isómero 4: LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₂₈F₅N₃O₄ 541,20, observado [M+H] 542,2.

Cuatro isómeros del Ejemplo 57 se prepararon de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 1.

Ejemplo 57 (Isómero 1, sólido de color amarillo, 0,9 mg): LC-MS Anal. Calc. para C₂₅H₂₆F₅N₃O₄ 527,49, observado [M+H] 528,1. ¹H RMN (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 inicio): TR = 11,5 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 292 nM.

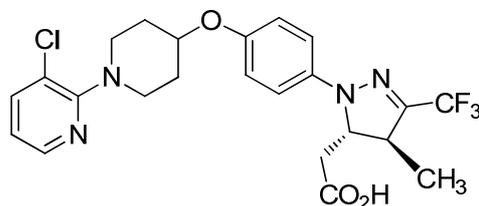
Ejemplo 57 (Isómero 2, sólido de color amarillo, 1,2 mg): LC-MS Anal. Calc. para C₂₅H₂₆F₅N₃O₄ 527,49, observado [M+H] 528,1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,14 - 7,07 (m, 3H), 7,07 - 7,02 (m, 2H), 6,99 (dd, J=7,2, 2,9 Hz, 1H), 6,69 (dt, J=9,0, 3,2 Hz, 1H), 5,06 - 4,87 (m, 1H), 4,58 - 4,42 (m, 2H), 3,80 (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 inicio): TR = 11,4 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 119 nM.

Ejemplo 57 (Isómero 3, sólido de color amarillo, 0,9 mg): LC-MS Anal. Calc. para C₂₅H₂₆F₅N₃O₄ 527,49, observado [M+H] 528,1. ¹H RMN (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 inicio): TR = 11,6 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 716 nM.

Ejemplo 57 (Isómero 4, sólido de color amarillo, 1,2 mg): LC-MS Anal. Calc. para C₂₅H₂₆F₅N₃O₄ 527,49, observado [M+H] 528,0. ¹H RMN (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 inicio): TR = 11,4 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 66 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 11 nM.

Ejemplo 58

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



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 agitada 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 temperatura ambiente, 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) y después 1-(3-cloropiridin-2-il)piperidin-4-ol (sintetizado de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 32 (25 mg, 0,12 mmol)). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 30 min. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó. La purificación mediante cromatografía produjo 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). LC-MS Anal. Calc. para C₂₄H₂₆ClF₃N₄O₃ 510,17, observado [M+H] 511,1.

El Ejemplo 58 (aceite de color amarillo, 9,5 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 32. LC-MS Anal. Calc. para C₂₃H₂₄ClF₃N₄O₃ 496,15, observado [M+H] 497,0. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8,26 - 8,10

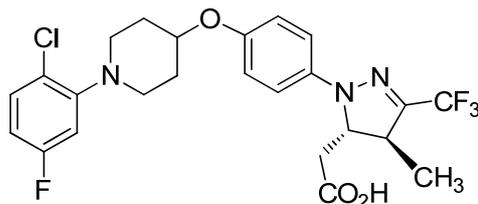
(m, 2H), 7,19 (dd, $J=7,8, 6,3$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,04 - 6,94 (m, 2H), 4,63 (dt, $J=6,8, 3,4$ Hz, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 1H), 4,01 - 3,85 (m, 2H), 3,81 - 3,58 (m, 2H), 3,35 (dd, $J=5,5, 4,5$ Hz, 1H), 2,76 (dd, $J=16,4, 3,1$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J=16,3, 9,5$ Hz, 1H), 2,26 - 2,11 (m, 2H), 2,08 - 2,01 (m, 2H), 1,32 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). HPLC analítica (método ortogonal, 30 % de disolvente B inicio): TR = 12,4 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 293 nM.

5

Los ejemplos 59 a 64 se prepararon de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 58.

Ejemplo 59

10 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



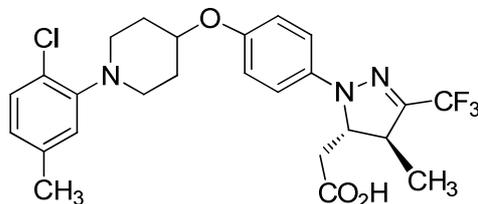
15 Ejemplo 59 (espuma de color blanco, 7 mg): LC-MS Anal. Calc. para C₂₄H₂₄ClF₄N₃O₃ 513,14, observado [M+H] 514,0. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,85 (s a, 1H), 7,57 (dd, $J=8,9, 5,6$ Hz, 1H), 7,18 - 7,08 (m, 3H), 7,05 - 6,99 (m, 2H), 4,64 (s a, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 3,85 (s a, 2H), 3,46 - 3,28 (m, 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 inicio): TR = 10,2 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 361 nM.

20

Ejemplo 60

25 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

25

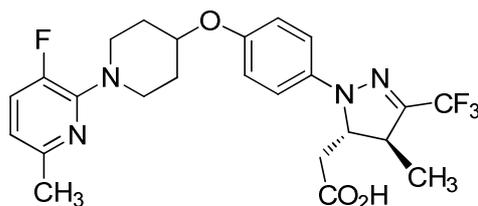


30 Ejemplo 60 (aceite transparente, 6 mg): LC-MS Anal. Calc. para C₂₅H₂₇ClF₃N₃O₃ 509,17, observado [M+H] 510,0. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 8,21 (s a, 1H), 7,52 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 2H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 4,74 (s a, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 4,15 (s a, 2H), 3,63 (s a, 2H), 3,42 - 3,31 (m, 1H), 2,81 - 2,65 (m, 3H), 2,53 (dd, $J=16,6, 9,5$ Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (d, $J=13,3$ Hz, 2H), 1,33 (d, $J=7,0$ Hz, 3H). HPLC analítica (método ortogonal, 30 % de disolvente B inicio): TR = 11,7 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 364 nM.

Ejemplo 61

35

35 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



40

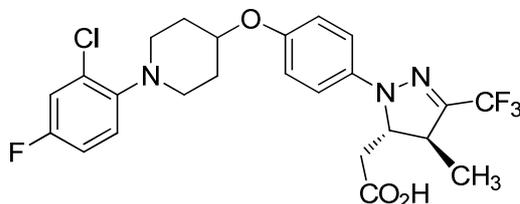
40 Ejemplo 61 (sólido de color amarillo, 35 mg): LC-MS Anal. Calc. para C₂₄H₂₆F₄N₄O₃ 494,19, observado [M+H] 495,1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,71 (dd, $J=13,1, 8,3$ Hz, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 7,02 - 6,93 (m, 2H), 6,80 (dd, $J=8,2, 3,4$ Hz, 1H), 4,67 - 4,55 (m, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 4,08 - 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 inicio): TR = 7,6 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 366 nM.

45

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

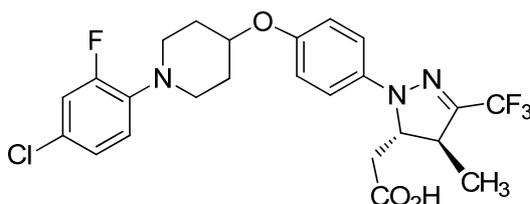


Ejemplo 62 (espuma de color blanco, 3 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{24}ClF_4N_3O_3$ 513,14, observado [M+H] 514,0. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8,08 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,30 (dd, $J=12,2, 8,9$ Hz, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 7,05 - 6,98 (m, 2H), 4,68 - 4,60 (m, 1H), 4,50 - 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, 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 inicio): TR = 10,0 min, HI: 97 %. hGPR40 EC_{50} = 382 nM.

15 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

20

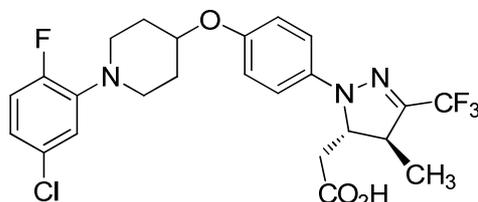


Ejemplo 63 (espuma de color blanco, 15 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{24}ClF_4N_3O_3$ 513,14, observado [M+H] 514,0. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8,42 (dd, $J=6,7, 2,6$ Hz, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 1H), 7,38 (dd, $J=12,0, 9,0$ Hz, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 4,75 - 4,66 (m, 1H), 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 inicio): TR = 6,8 min, HI: 99 %. hGPR40 EC_{50} = 398 nM.

30 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, HCl

35



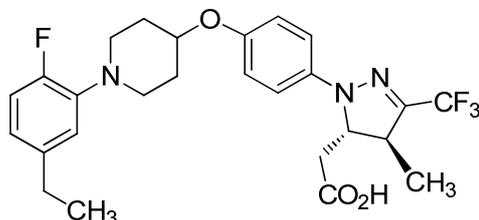
Ejemplo 64 (espuma de color blanco, 9 mg): LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{24}ClF_4N_3O_3$ 513,14, observado [M+H] 514,0. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,98 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J=9,0, 5,5$ Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 4,73 - 4,63 (m, 1H), 4,51 - 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 inicio): TR = 13,3 min, HI: 98 %. hGPR40 EC_{50} = 512 nM.

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



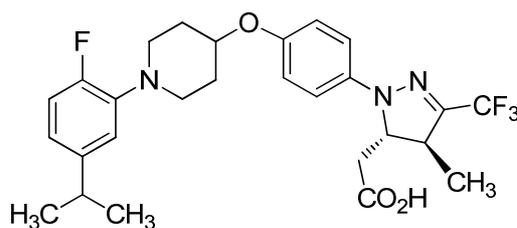
El Ejemplo 65 (sólido gris, 26 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 32. LC-MS Anal. Calc. para $C_{26}H_{29}F_4N_3O_3$ 507,22, observado $[M+H]$ 508,1. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8,23 (dd, $J=7,4$, 1,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,30 (dd, $J=12,5$, 8,5 Hz, 1H), 7,15 - 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, 1H), 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 inicio): TR = 13,5 min, HI: 100 %. hGPR40 EC_{50} = 583 nM. hGPR40 IP1 EC_{50} = 297 nM.

10

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



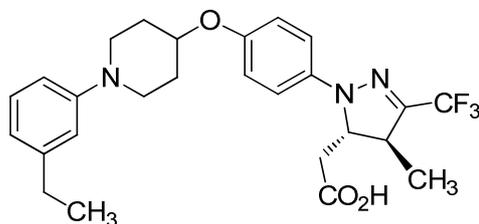
El Ejemplo 66 (sólido gris, 10 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 32. LC-MS Anal. Calc. para $C_{27}H_{31}F_4N_3O_3$ 521,23, observado $[M+H]$ 522,2. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8,29 (dd, $J=7,3$, 1,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,30 (dd, $J=12,4$, 8,7 Hz, 1H), 7,18 - 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 inicio): TR = 13,9 min, HI: 100 %. hGPR40 EC_{50} = 600 nM.

25

Ejemplo 71

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

30



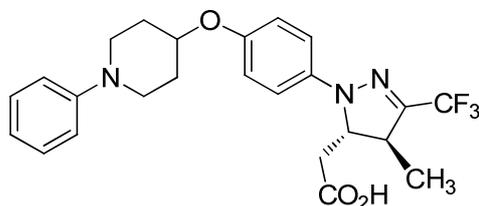
35

El Ejemplo 71 (sólido gris, 29 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 32. LC-MS Anal. Calc. para $C_{26}H_{30}F_3N_3O_3$ 489,22, observado $[M+H]$ 490,0. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) 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, 2H), 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 inicio): TR = 10,1 min, HI: 90 %. hGPR40 EC_{50} = 1182 nM. hGPR40 IP1 EC_{50} = 224 nM.

40

Ejemplo 72

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



5

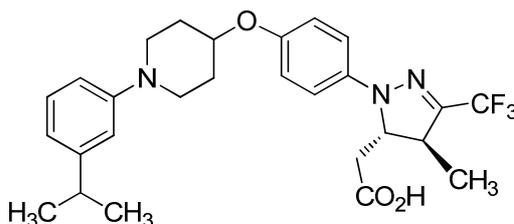
El Ejemplo 72 (espuma levemente amarilla, 46 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 58. LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{26}F_3N_3O_3$ 461,48, observado $[M+H]$ 462,1. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,95 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 7,70 - 7,46 (m, 3H), 7,22 - 6,94 (m, 4H), 4,72 (s a, 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 inicio): TR = 6,3 min, HI: 97 %. hGPR40 EC_{50} = 1932 nM.

10

Ejemplo 73

15

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



20

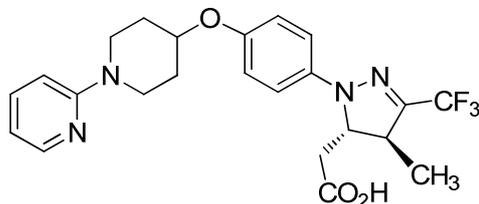
El Ejemplo 73 (sólido gris, 29 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 32. LC-MS Anal. Calc. para $C_{27}H_{32}F_3N_3O_3$ 503,24, observado $[M+H]$ 504,1. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 7,06 (s a, 2H), 4,72 (s a, 1H), 4,53 - 4,38 (m, 1H), 3,77 (d, $J=7,3$ 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 inicio): TR = 9,5 min, HI: 100 %. hGPR40 EC_{50} = 2121 nM.

25

Ejemplo 74

30

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



35

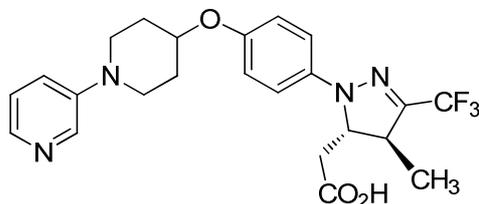
El Ejemplo 74 (aceite transparente, 2,5 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 58. LC-MS Anal. Calc. para $C_{23}H_{25}F_3N_4O_3$ 462,19, observado $[M+H]$ 462,9. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8,03 - 7,88 (m, 1H), 7,20 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 7,04 - 6,96 (m, 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 inicio): TR = 4,9 min, HI: 99 %. hGPR40 EC_{50} = 2606 nM.

40

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, HCl

5

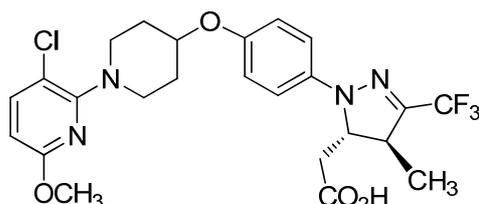


El Ejemplo 75 (aceite transparente, 2,2 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 58. LC-MS Anal. Calc. para $C_{23}H_{25}F_3N_4O_3$ 462,19, observado $[M+H]$ 463,1. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8,21 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 8,02 - 7,92 (m, 2H), 7,76 (dd, $J=9,0, 5,5$ Hz, 1H), 7,16 - 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 inicio): TR = 5,0 min, HI: 100 %. hGPR40 EC_{50} = 7680 nM.

15 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

20

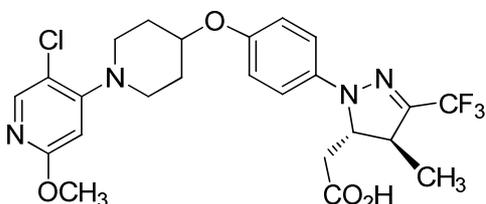


El Ejemplo 76 (sólido de color amarillo, 12 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 58. LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{26}ClF_3N_4O_4$ 526,16, observado $[M+H]$ 527,0. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,88 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 7,06 - 6,99 (m, 2H), 6,94 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,28 (s, 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 inicio): TR = 11,8 min, HI: 100 %. hGPR40 EC_{50} = 649 nM.

30 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

35



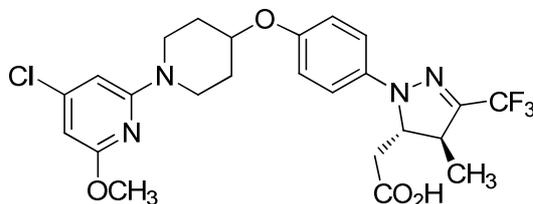
El Ejemplo 77 (sólido de color blanco, 4 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 81 (Isómero 2). LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{26}ClF_3N_4O_4$ 526,16, observado $[M+H]$ 526,8. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,97 (s, 1H), 7,11 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,04 - 6,96 (m, 2H), 6,49 (s, 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 inicio): TR = 11,3 min, HI: 100 %. hGPR40 EC_{50} = 110 nM. hGPR40 IP1 EC_{50} = 20 nM. Tolerancia aguda a la glucosa oral: -38 % a 0,3 mg/kg.

40

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

5



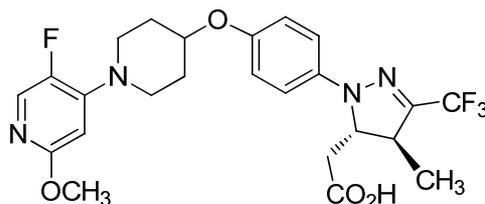
El Ejemplo 78 (sólido de color blanco, 1 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 58. LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{26}ClF_3N_4O_4$ 526,16, observado $[M+H]$ 526,8. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 8,84 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,28 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 7,08 - 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 inicio): TR = 13,6 min, HI: 98 %. hGPR40 EC_{50} = 1990 nM.

10

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

20



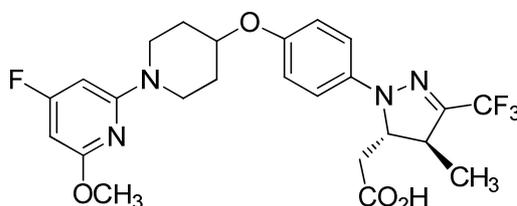
El Ejemplo 79 (espuma de color blanco, 5 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 58. LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{26}F_4N_4O_4$ 510,19, observado $[M+H]$ 511,0. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 7,83 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J=9,3$ Hz, 2H), 7,03 - 6,96 (m, 2H), 6,36 (d, $J=7,3$ 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 inicio): TR = 7,6 min, HI: 98 %. hGPR40 EC_{50} = 163 nM. hGPR40 IP1 EC_{50} = 94 nM.

25

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

35



El Ejemplo 80 (sólido de color blanco, 9 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 58. LC-MS Anal. Calc. para $C_{24}H_{26}F_4N_4O_4$ 510,19, observado $[M+H]$ 511,0. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 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 inicio): TR = 12,2 min, HI: 99 %. hGPR40 EC_{50} = 2559 nM.

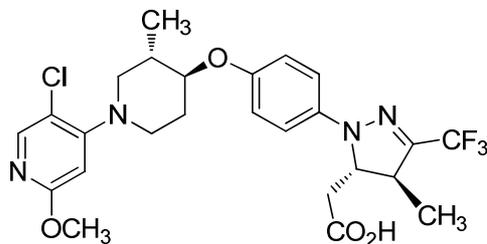
40

Ejemplo 81

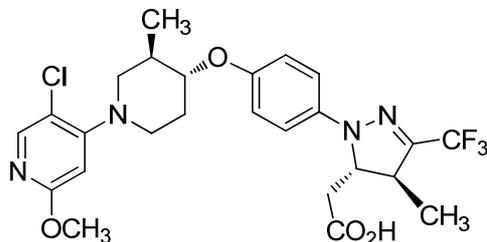
Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético

5

Isómero 1:



10 Isómero 2:



81A. 4-bromo-5-cloropiridin-2-amina: A una solución agitada de 4-bromopiridin-2-amina (30 g, 173 mmol) en DMF (350 ml) a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, se le añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (24 g, 182 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución fría de NaOH 1 M (300 ml), y la mezcla se extrajo con Et₂O (2 x 400 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se recrystalizó de DCM, lo que produjo 4-bromo-5-cloropiridin-2-amina como un sólido de color rojo (22 g, 106 mmol, 61 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₅H₄BrClN₂ 205,93, observado [M+H] 206,9. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,49 (s, 2H).

81B. 4-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina: A MeOH (390 ml), se le añadió clorotrimetilsilano (49 ml, 386 mmol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, y la solución se calentó a temperatura ambiente 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 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 mediante la adición de NaOH 1 N, y la solución se extrajo 3 x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron, y el residuo se purificó mediante recrystalización de MeOH y H₂O para obtener 4-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina como agujas cristalinas de color blanco (18 g, 81 mmol, 84 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₆H₅BrClNO 222,92, observado [M+H] 223,9. ¹H RMN (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 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se le añadió gota a gota una solución 1 M de L-Selectride (183 ml, 183 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se añadió gota a gota 30 % de H₂O₂ acuoso (55 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente 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 y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para obtener el producto en bruto en forma de un aceite. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo *rac*-(3R, 4S)-1-bencil-3-*cis*-metilpiperidin-4-ol como un sólido de color blanco (22,2 g, 88 % de rendimiento). ¹H RMN (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*-((*terc*-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 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, se le añadió trifluorometanosulfonato de *terc*-butildimetilsililo (29 ml, 130 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. Se añadió lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (180 ml) a la mezcla de reacción. La solución se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, y la capa orgánica resultante se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo *rac*-1-bencil-4-*cis*-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina en forma de un aceite (32 g, 92 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para

C₁₉H₃₃NOSi 319,56, observado [M+H] 320,3. ¹H RMN (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).

5 81E. *Rac-cis-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina*: Una mezcla de *rac-1-bencil-4-cis-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina* (16 g, 49 mmol) y 10 % de paladio sobre carbón (3,2 g) en MeOH (500 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm, globo) durante 24 h. La mezcla se filtró a través de CELITE®, y el filtrado se concentró para obtener *rac-4-cis-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina* en forma de un aceite (11,3 g, 100 % de rendimiento). ¹H RMN (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).

15 81F. *Rac-4-(cis-4-((terc-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-((terc-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 una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó sucesivamente con H₂O y salmuera, y la capa orgánica resultante se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo *rac-4-(cis-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina* en forma de un aceite (14,3 g, 77 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₈H₃₁ClN₂O₂Si: 370,18, observado [M+H] 371,2. ¹H RMN (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).

25 81G. *Rac-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-cis-metilpiperidin-4-ol*: A una mezcla de *rac-4-(cis-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina* (10 g, 27 mmol) in 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). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo *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). LC-MS Anal. Calc. para C₁₂H₁₇ClN₂O₂:256,10, observado [M+H] 257,0. ¹H RMN (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 (cd, 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).

35 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 después se introdujo en un baño de sonicación y se sometió a ultrasonido durante varios minutos, lo que produjo una solución transparente altamente viscosa. Mientras se sometía a ultrasonido, se añadió gota a gota diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-dietilo (74 µl, 0,47 mmol) a la mezcla de reacción, y se continuó con la sonicación 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). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía produjo *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. LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₃₀ClF₃N₄O₄: 554,19, observado [M+H] 555,1. ¹H RMN (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).

50 Ejemplo 81 (Isómeros 1 y 2): A una solución agitada 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 temperatura ambiente, se le añadió solución de LiOH 1 N (350 µl, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió una solución de HCl 3 N (0,4 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en CH₃CN y se filtró. La purificación mediante HPLC preparativa de fase inversa produjo una mezcla diastereomérica. Los diastereómeros se separaron mediante SFC preparativa quiral. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron, y el residuo se disolvió en DCM y se trató con HCl 3 N (3 ml). La mezcla resultante se concentró para obtener el Ejemplo 81, Isómero 1 e Isómero 2 como estereoisómeros separados. Ejemplo 81, Isómero 1 (espuma de color blanco, 20 mg) LC-MS Anal. Calc. para C₂₅H₂₈ClF₃N₄O₄ 540,18, observado [M+H] 541,0. ¹H RMN (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 inicio): TR = 11,9 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 319 nM. Ejemplo 81, Isómero 2 (espuma de color blanco, 20 mg) LC-MS Anal. Calc. durante C₂₅H₂₈ClF₃N₄O₄ 540,18,

observado [M+H] 541,0. ¹H RMN (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 inicio): TR = 11,9 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 71 nM.

81I. (3R,4S)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol: Los isómeros *rac*-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-*cis*-metilpiperidin-4-ol (81G, 9,6 g, 37,5 mmol) se separaron mediante SFC preparativa quiral para obtener (3R,4S)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol (espuma de color blanco, 4 g, 15,6 mmol) como un solo enantiómero. LC-MS Anal. Calc. para C₁₂H₁₇ClN₂O₂:256,10, observado [M+H] 257,0. ¹H RMN (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 (cd, 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 (E)-diazen-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (5,4 g, 21 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 120 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron 150 ml de hexanos a la mezcla, y se formó un precipitado de color blanco. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener 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). LC-MS Anal. Calc. durante C₂₆H₃₀ClF₃N₄O₄ 554,19, observado [M+H] 555,2. ¹H RMN (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 agitada 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 temperatura ambiente, se añadió solución de LiOH 2 N (12 ml, 24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y se añadió HCl 1 N (25 ml, 25 mmol) a 0 °C a pH = 4-5. El disolvente se evaporó, y el residuo se extrajo 3 x con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron en Na₂SO₄; la solución se filtró y se concentró. El residuo se volvió a cristalizar de isopropanol para obtener el Ejemplo 81, Isómero 2 (forma neutra) en forma de un sólido de color blanco (4,3 g, 7,7 mmol, 78 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₂₅H₂₈ClF₃N₄O₄ 540,18, observado [M+H] 541,0. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 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 inicio): TR = 11,9 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 71 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 9 nM. Tolerancia aguda a la glucosa oral: -54% a 0,3 mg/kg.

Forma N-1 del Ejemplo 81, Isómero 2

Los cristales adecuados para el análisis de difracción de rayos X se cultivaron agregando 3 mg del Ejemplo 81, Isómero 2 (forma neutra) a 0,7 ml de acetato de etilo. Se obtuvieron cristales incoloros con forma de prisma después de un día de evaporación lenta de la solución a temperatura ambiente. Se aisló un solo cristal de la solución durante el análisis de rayos X.

Se recogieron los datos de cada uno de los cristales en un sistema Bruker-AXS APEX2 CCD usando radiación Cu K α (λ = 1,5418 Å). El indexado y el procesamiento de los datos de intensidad medida se realizaron con el programa/paquete de software APEX2 (interfaz de usuario recolección y procesamiento de datos APEX2: manual usuario APEX2, v1.27; BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711, Estados Unidos).

Cuando se indicó, los cristales se enfriaron en el flujo frío de un sistema criogénico Oxford (refrigerante del sistema criogénico Oxford Cryosystems: Cosier, J. et al., *J. Appl. Cryst.*, 19:105 (1986)) durante la recolección de datos.

Las estructuras se resolvieron mediante métodos directos y se refinaron sobre la base de las reflexiones observadas usando el paquete cristalográfico SHELXTL (interfaz de usuario de recolección y procesamiento de datos APEX2: manual usuario APEX2, v1.27; BRUKER AXS, Inc., 5465 East Cheryl Parkway Madison, WI 53711, Estados Unidos).

Los parámetros atómicos derivados (coordinadas y factores de temperatura) se refinaron mediante cuadrados mínimos de matriz completa. La función minimizada en los refinamientos fue $\sum_w(|F_o| - |F_c|)^2$. R se define como $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$, mientras que $R_w = [\sum_w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum_w |F_o|^2]^{1/2}$, en las que w es una función de pesaje adecuada basada en errores en las intensidades observadas. Los mapas de diferencia se examinaron en todas las etapas del refinamiento. Se introdujeron hidrógenos en las posiciones idealizadas con factores de temperatura isotrópicos, pero

no varió ningún parámetro de hidrógeno.

Datos de la estructura de cristal de la forma N1 del Ejemplo 81, Isómero 2

5 Dimensiones de la celda unitaria:

10 $a = 10,1890(3) \text{ \AA}$
 $b = 13,4473(6) \text{ \AA}$
 $c = 18,8524(7) \text{ \AA}$
 $\alpha = 90^\circ$
 $\beta = 90^\circ$
 $\gamma = 90^\circ$

15 Volumen = $2583,05(17) \text{ \AA}^3$

Sistema de cristal: ortorrómbico

Grupo espacial: $P2_12_12_1$

Moléculas/unidad asimétrica: 1

Densidad (calculada) = $1,391 \text{ g/cm}^3$

20 La medición de la forma cristalina se realiza a una temperatura de aproximadamente $23 \text{ }^\circ\text{C}$.

Los parámetros de la celda unitaria se obtuvieron del análisis cristalográfico de rayos X de un solo cristal de acuerdo con el procedimiento descrito en Stout et al., *X-ray Structure Determination: A Practical Guide*, MacMillian (1968).

Tabla 1: Coordenadas atómicas fraccionales para la forma N1 del Ejemplo 81, Isómero 2 a temperatura ambiente

ÁTOMO	X	Y	Z	ÁTOMO	X	Y	Z
1 C1	0,8041	0,2154	0,4137	34 H17	0,1774	0,1229	-0,0341
2 C2	0,9001	0,2380	0,3555	35 H18	0,1294	0,0133	-0,0465
3 H1	0,9426	0,3023	0,3640	36 C18	0,1973	0,0361	0,0550
4 C3	0,8049	0,2453	0,2919	37 H19	0,1478	-0,0202	0,0745
5 H2	0,8371	0,2041	0,2527	38 C19	0,3353	-0,0002	0,0394
6 C4	0,7813	0,3516	0,2658	39 H20	0,3315	-0,0561	0,0078
7 H3	0,6987	0,3547	0,2403	40 H21	0,3771	-0,0197	0,0829
8 H4	0,7756	0,3962	0,3062	41 H22	0,3848	0,0523	0,0176
9 C5	0,8909	0,3843	0,2180	42 C20	-0,0942	0,0974	-0,0546
10 C6	1,0036	0,1563	0,3465	43 C21	-0,0565	0,0934	-0,1249
11 H5	1,0554	0,1516	0,3888	44 H23	0,0322	0,0935	-0,1365
12 H6	1,0592	0,1721	0,3070	45 C22	-0,1500	0,0891	-0,1782
13 H7	0,9607	0,0939	0,3379	46 C23	-0,3160	0,0884	-0,0978
14 C7	0,8340	0,2163	0,4898	47 H24	-0,4054	0,0853	-0,0879
15 C8	0,5723	0,1745	0,2834	48 C24	-0,2305	0,0944	-0,0419
16 C9	0,5695	0,1799	0,2100	49 C25	-0,1909	0,0901	-0,3024
17 H8	0,6428	0,2025	0,1855	50 H25	-0,2472	0,0330	-0,3000
18 C10	0,4584	0,1517	0,1729	51 H26	-0,1428	0,0891	-0,3462
19 H9	0,4572	0,1558	0,1236	52 H27	-0,2430	0,1495	-0,3001
20 C11	0,3489	0,1176	0,2087	53 CL1	-0,2951	0,0883	0,0430
21 C12	0,3521	0,1127	0,2816	54 F1	0,7345	0,1997	0,5309
22 H10	0,2785	0,0900	0,3060	55 F2	0,9228	0,1516	0,5089
23 C13	0,4616	0,1408	0,3189	56 F3	0,8838	0,3020	0,5093
24 H11	0,4617	0,1373	0,3682	57 N1	0,6849	0,2017	0,3213
25 C14	0,1930	0,1193	0,1095	58 N2	0,6882	0,1927	0,3928
26 H12	0,2501	0,1739	0,0942	59 N3	-0,0048	0,0985	0,0013
27 C15	0,0540	0,1576	0,1196	60 N4	-0,2780	0,0869	-0,1666
28 H13	0,0014	0,1067	0,1424	61 O1	0,8794	0,3954	0,1554
29 H14	0,0555	0,2154	0,1503	62 O2	1,0029	0,3957	0,2518
30 C16	-0,0076	0,1852	0,0491	63 H28	1,0760	0,4130	0,2247

31 H15	-0,0976	0,2065	0,0564	64 O3	0,2354	0,0831	0,1775
32 H16	0,0405	0,2400	0,0278	65 O4	-0,1014	0,0883	-0,2444
33 C17	0,1295	0,0681	-0,0130				

Los datos de la difracción de polvo de rayos X (PXRD) se obtuvieron mediante un Bruker C2 GADDS. La radiación fue Cu K α (40 KV, 40 mA). La distancia entre la muestra y el detector fue de 15 cm. Las muestras de polvo se colocaron en capilares de vidrio sellados de 1 mm o menos de diámetro; el capilar se rotó durante la recolección de datos. Los datos se recogieron aproximadamente durante $2 \leq 2\theta \leq 35^\circ$ con un tiempo de exposición de la muestra de al menos 1000 segundos. Los arcos de difracción bidimensional resultantes se integraron para crear un patrón de PXRD unidimensional tradicional con un tamaño de escalón de 0,05 grados 2θ en el rango aproximado de 2 a 35 grados 2θ .

Las posiciones de los picos de difracción característicos (grados $2\theta \pm 0,1$) a temperatura ambiente se basan en un patrón de alta calidad recolectado con un difractómetro (CuK α) con un capilar giratorio con 2θ calibrado con otro estándar adecuado del NIST.

N-1
9,9
10,9
11,9
12,8
14,4
17,4
18,4
20,4
21,2
22,2

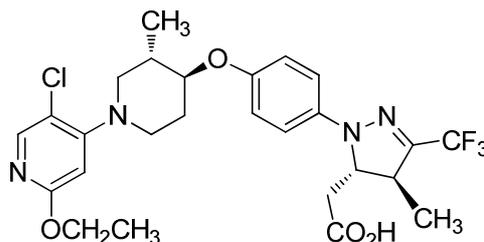
Los experimentos de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizaron en un TA INSTRUMENTS® modelo Q2000, Q1000 o 2920. La muestra (aproximadamente 1-10 mg) se pesó en una olla de aluminio y se registró con precisión a una centésima parte de miligramo y se transfirió a la DSC. El instrumento se purgó con gas nitrógeno a 50 ml/min. Los datos se recogieron entre temperatura ambiente y 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. La representación gráfica se realizó con los picos endotérmicos apuntando hacia abajo.

Los experimentos de análisis termogravimétrico (TGA) se realizaron en TA INSTRUMENTS® modelo Q5000, Q500 o 2950. La muestra (aproximadamente 4-30 mg) se colocó en una olla de platino previamente tarada. El peso de la muestra se midió con precisión y fue registrado por el instrumento en una milésima parte de un miligramo. El horno se purgó con gas nitrógeno a 100 ml/min. Los datos se recogieron entre temperatura ambiente y 300 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

Se recogieron las isotermas de sorción de humedad en un analizador de vapor simétrico VTI SGA-100 usando aproximadamente 10 mg de muestra. La muestra se secó a 60 °C hasta que la velocidad de pérdida de 0,0005 % en peso/min se obtuvo durante 10 minutos. La muestra se evaluó a 25 °C y 3 o 4, 5, 15, 25, 35, 45, 50, 65, 75, 85, y 95 % de HR. El equilibrio en cada HR se logró cuando se alcanzó la velocidad de 0,0003 % en peso/min durante 35 minutos o un máximo de 600 minutos.

Ejemplo 82

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

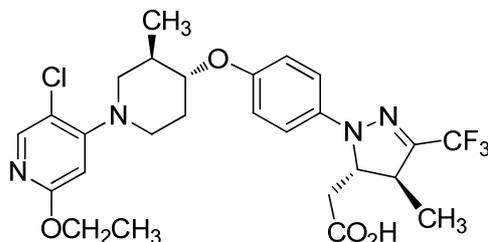


El Ejemplo 82 (espuma de color blanco, 15 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 81. LC-MS Anal. Calc, para C₂₆H₃₀ClF₃N₄O₄ 554,19, observado [M+H] 555,0. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 7,98 (s, 1H), 7,09 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,97 (d, J=9,0 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,30 (c, 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 inicio): TR = 13,5 min, HI: 100 %. hGPR40 EC_{50} = 760 nM.

Ejemplo 83

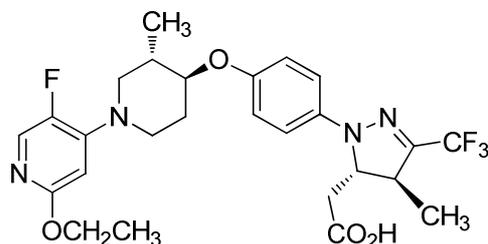
- 5 Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-etoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl



- 10 El Ejemplo 83 (espuma de color blanco, 15 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 81. LC-MS Anal. Calc. para $C_{26}H_{30}ClF_3N_4O_4$ 554,19, observado $[M+H]$ 555,0. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) 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 (c, $J=7,0$ 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 inicio): TR = 13,5 min, HI: 100 %. hGPR40 EC_{50} = 224 nM.

Ejemplo 84

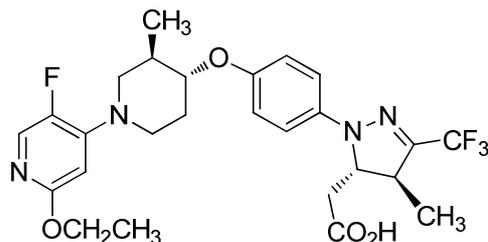
- 20 Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-(((3S,4S)-1-(2-etoxi-5-fluoropiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, HCl



- 25 El Ejemplo 84 (espuma de color blanco, 20 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 81. LC-MS Anal. Calc. para $C_{26}H_{30}F_4N_4O_4$ 538,22, observado $[M+H]$ 539,2. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) 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 (c, $J=7,0$ 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 inicio): TR = 7,5 min, HI: 99 %. hGPR40 EC_{50} = 2575 nM.

Ejemplo 85

- 35 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



- 40 El Ejemplo 85 (espuma de color blanco, 20 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 81. LC-MS Anal. Calc. para $C_{26}H_{30}F_4N_4O_4$ 538,22, observado $[M+H]$ 539,2. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) 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 (c, $J=7,0$ Hz, 2H),

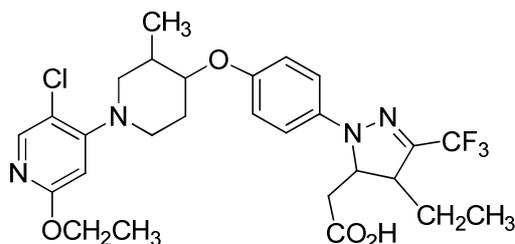
4,00 (td, $J=9,0, 3,9$ Hz, 1H), 3,71 - 3,58 (m, 2H), 3,34 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 3,07 - 2,93 (m, 2H), 2,86 - 2,65 (m, 2H), 2,46 (dd, $J=16,2, 9,7$ Hz, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 2,02 (dt, $J=4,8, 2,5$ Hz, 1H), 1,73 - 1,58 (m, 1H), 1,38 - 1,29 (m, 6H), 1,09 (d, $J=6,5$ Hz, 3H). HPLC (método ortogonal, 30 % de disolvente B inicio): TR = 7,6 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 277 nM.

5

Ejemplo 86

Ácido 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)acético (Isómeros 1, 2 y 3)

10



86A. 2,2,2-trifluoro-N'-(4-metoxifenil)acetohidrazida: A una suspensión agitada de (4-metoxifenil)hidrazina (6 g, 43,4 mmol) en THF (150 ml) a 0 °C se le añadió TFAA (6,0 ml, 43,4 mmol) por goteo. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla después se concentró y se purificó mediante cromatografía, lo que produjo 2,2,2-trifluoro-N'-(4-metoxifenil)acetohidrazida (9 g, 38,4 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rojo. LC-MS Anal. Calc. para C₉H₉F₃N₂O₂ 234,06, observado [M+H] 235,0.

15

20

86B. cloruro de (Z)-2,2,2-Trifluoro-N'-(4-metoxifenil)acetohidrazonoilo: A una solución agitada de 2,2,2-trifluoro-N'-(4-metoxifenil)acetohidrazida (5 g, 21,4 mmol) en EtOAc (100 ml) a 0 °C, se le añadió cloruro de bencenosulfonilo (3,4 ml, 25,6 mmol) y después N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (5,6 ml, 32,0 mmol) por goteo. La mezcla resultante después se calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. Después, se añadió lentamente NaHCO₃ (50 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía produjo cloruro de (Z)-2,2,2-trifluoro-N'-(4-metoxifenil)acetohidrazonoilo (3 g, 11,9 mmol, 56 % de rendimiento) en forma de un aceite de color rojo. LC-MS Anal. Calc. para C₉H₈ClF₃N₂O 252,03, observado [M-H] 251,0.

25

30

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 argón tres veces. Después, la mezcla se calentó a 65 °C durante una noche. La mezcla se filtró a través de CELITE® y se lavó con DCM. Los filtrados combinados se concentraron. La purificación mediante cromatografía produjo 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. LC-MS Anal. Calc. para C₁₅H₁₇F₃N₂O₃ 330,12, observado [M+H] 331,1.

35

40

86D. 4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metanol: Se disolvió 4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (2,3 g, 6,96 mmol) en EtOH (23,2 ml) y THF (11,61 ml), y se añadió NaBH₄ (0,53 g, 13,93 mmol) lentamente a la solución a 23 °C. Después de 1 hora, se añadió KHSO₄ al 10 % (10 ml) lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo 4-etil-1-(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. LC-MS Anal. Calc. para C₁₄H₁₇F₃N₂O₂ 302,12, observado [M+H] 303,0.

45

50

86E. Metanosulfonato 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 LCMS mostró que la reacción se había completado. La TLC (1:2 EtOAc:hexanos) mostró que el material de inicio se había consumido por completo. Después, se añadió lentamente NaHCO₃ saturado (200 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo metanosulfonato 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. LC-MS Anal. Calc. para C₁₅H₁₉F₃N₂O₄S 380,10, observado [M+H] 381,0.

55

86F. 2-(4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo: Una solución de metanosulfonato 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 argón. La reacción se controló mediante LC/MS. Después de 16 h, la LCMS mostró que se había completado. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con NaHCO₃ (~200 ml) y EtOAc (200 ml). Después de la separación de las capas, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x), salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo 2-(4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo en forma de un aceite. LC-MS Anal. Calc. para C₁₅H₁₆F₃N₃O 311,13, observado [M+H] 312,0.

86G. 2-(4-etil-1-(4-hidroxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo: A una solución agitada de 2-(4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo (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 calentó a 0 °C en un período de 2 h. La LCMS mostró que no había material de inicio. La mezcla de reacción se inactivó a 0 °C con MeOH seco (10 ml) y después se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó, y el residuo se dividió entre HCl 0,1 M (20 ml) y CH₂Cl₂ (40 ml). La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo 2-(4-etil-1-(4-hidroxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo (600 mg, 2,02 mmol, 70 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS Anal. Calc. para C₁₄H₁₄F₃N₃O 297,11, observado [M+H] 298,0.

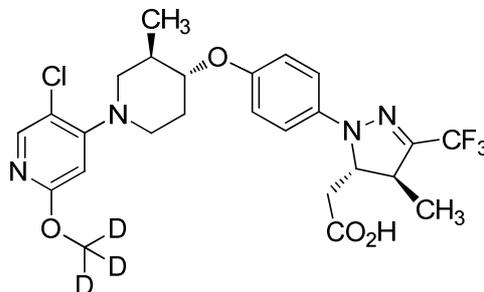
86H. 2-(1-(4-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-etil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo: A una solución de 2-(4-etil-1-(4-hidroxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo (174 mg, 0,58 mmol) y (3R,4S)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol (150 mg, 0,58 mmol) en THF (195 µl) se le añadió trifenilfosfina (215 mg, 0,82 mmol). El recipiente de reacción después se introdujo en un baño de sonicación y se sometió a ultrasonido durante varios minutos (para permitir la mezcla), lo que produjo una solución transparente altamente viscosa. Mientras se sometía a ultrasonido, se añadió gota a gota diazen-1,2-dicarboxilato de (E)-di-*tert*-butilo (161 mg, 0,70 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se sometió a ultrasonido durante 120 min. La LCMS mostró la masa deseada del producto. Después, se añadió lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) a la mezcla de reacción. 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 produjo 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)acetonitrilo (80 mg, 0,15 mmol, 26 % de rendimiento) en forma de un aceite. LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₂₉ClF₃N₅O₂ 535,20, observado [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 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)acetonitrilo (37 mg, 0,069 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo y se evaporó para retirar metanol y acetonitrilo. 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 después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en THF (124 µl) y agua (13 µl) a temperatura ambiente, y se añadió LiOH 2 M (345 µl, 0,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y la LCMS mostró que no había material de inicio. Después, se añadió HCl 3 N (0,4 ml) a 0 °C y se calentó a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el residuo se disolvió en CH₃CN y se filtró. La purificación mediante HPLC produjo una mezcla diastereomérica. Los diastereómeros se separaron mediante SFC preparativa quiral para obtener el Ejemplo 86, Isómeros 1, 2 y 3 como estereoisómeros simples, y se prepararon de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 81. Ejemplo 86, Isómero 1 (sólido blanquecino, 5 mg): LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₃₀ClF₃N₄O₄ 554,19, observado [M+H] 555,1. ¹H RMN (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), 2,76 - 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 inicio): TR = 12,5 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 73 nM. Ejemplo 86, Isómero 2 (sólido blanquecino, 5 mg): LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₃₀ClF₃N₄O₄ 554,19, observado [M+H] 555,1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) 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 inicio): TR = 12,5 min, HI: 96 %. hGPR40 EC₅₀ = 599 nM. Ejemplo 86, Isómero 3 (sólido blanquecino, 5 mg): LC-MS Anal. Calc. para C₂₆H₃₀ClF₃N₄O₄ 554,19, observado [M+H] 555,1. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) 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 inicio): TR = 12,5 min, HI: 95 %. hGPR40 EC₅₀ = 1932 nM.

Ejemplo 87

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

5



El Ejemplo 87 (espuma de color blanco, 60 mg) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 81. LC-MS Anal. Calc. para $C_{25}H_{25}D_3ClF_3N_4O_4$ 543,19, observado [M+H] 544,2. 1H RMN (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 inicio): TR = 11,6 min, HI: 100 %. hGPR40 EC_{50} = 74 nM. hGPR40 IP1 EC_{50} = 6 nM.

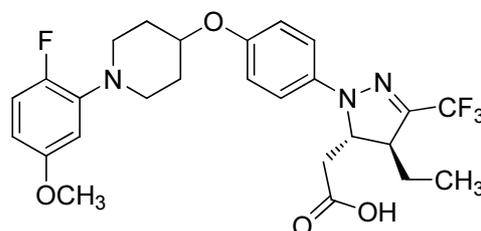
10

15

Ejemplo 88

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)

20



88A. 2,2,2-Trifluoro-*N'*-(4-metoxifenil)acetohidrazida: A una suspensión agitada de (4-metoxifenil)hidrazina (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 que se agitó durante 5 min más a 0 °C, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (6,48 g, 65,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino: LC-MS [M+Na] 257.

25

30

88B. cloruro de 2,2,2-Trifluoro-*N'*-(4-metoxifenil)acetohidrazonoílo: A una solución agitada de 2,2,2-trifluoro-*N'*-(4-metoxifenil)acetohidrazida (6,48 g, 22,14 mmol) en EtOAc (120 ml) se le añadió cloruro de bencenosulfonilo (3,44 ml, 26,6 mmol) a temperatura ambiente. 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 temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante una 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 producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0 a 10 % de EtOAc) para obtener el producto deseado (4,22 g, 75 % de rendimiento) en forma de un líquido de color rojizo: LC-MS [M+H] 253, 255.

35

40

88C. 4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de (4S,5R)- y (4R,5S)-metilo: Una mezcla agitada de cloruro de 2,2,2-trifluoro-*N'*-(4-metoxifenil)acetohidrazonoílo (1,20 g, 4,51 mmol), pent-2-enoato (*E*)-metilo (1,593 g, 13,54 mmol) y carbonato de plata (2,489 g, 9,03 mmol) en dioxano (20 ml) se sometió a ultrasonido 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 una noche. Después, la mezcla se filtró, y la torta de filtro se aclaró con CH_2Cl_2 . Los filtrados combinados se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (910 mg, 61,1 % de rendimiento) en forma de un aceite de color rojizo: LC-MS [M+H] 331.

45

88D. ((4S,5R) y (4R,5S)-4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metanol: A una solución agitada de 4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de (4S,5R) y (4R,5S)-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 temperatura ambiente durante una noche y después se inactivó con HCl 1 M. La mezcla acuosa se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 días. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (705 mg, 85 % de rendimiento) en forma de un aceite de color rojizo: LC-MS [M+H] 303.

88E. Metanosulfonato de ((4S,5R)- y (4R,5S)-4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metilo: A una solución agitada de ((4S,5R)- y (4R,5S)-4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)metanol (705 mg, 2,146 mmol) en CH₂Cl₂ (10,0 ml) a 0 °C se 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 una noche mientras se alcanzaba la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ saturado y agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (678 mg, 83 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo: LC-MS [M+H] 381.

88F. 2-((4S,5S)- y (4R,5R)-4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo: A una solución agitada de metanosulfonato de ((4S,5R)- y (4R,5S)-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 temperatura ambiente, se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con NaCl saturado, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo el producto deseado (512 mg, 91 % de rendimiento) en forma de un aceite anaranjado: LC-MS [M+H] 312.

88G. 2-((4S,5S)- y (4R,4S)-4-etil-1-(4-hidroxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo: A una solución agitada de 2-((4S,5S)- y (4R,5R)-4-etil-1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo (512 mg, 1,628 mmol) en CH₂Cl₂ (4,0 ml) a -78 °C en argón se le añadió tribromuro de boro (0,308 ml, 3,26 mmol) por goteo. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 10 min, después se calentó a 0 °C y se agitó durante 1 h. En ese momento, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH (20 ml), se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (427 mg, 82 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento: LC-MS [M+H] 298.

88H. 4-metilbencensulfonato de 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ilo: A una solución agitada de 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ol (1,25 g, 5,55 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) a temperatura ambiente, se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (1,270 g, 6,66 mmol) y después piridina (2,244 ml, 27,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (1,38 g, 65,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS [M+H] 380.

88I. 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)acetónitrilo: A una mezcla agitada de 4-metilbencensulfonato de 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ilo (390 mg, 1,0 mmol) y 2-((4S,5S)- y (4R,5R)-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 una noche. Después, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) y se concentró, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (206 mg, 36,5 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillento: LC-MS [M+H] 505.

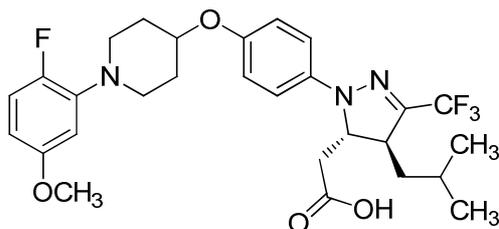
88J. 2-((4S,5S)- y (4R,5R)-4-etil-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: Se disolvió 2-((4S,5S)- y (4R,5R)-4-etil-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo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

Ejemplo 88 (Isómeros 1 2): A una solución de 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)acetato de metilo (102 mg, 0,190 mmol) en THF (3,0 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio (9,1 mg, 0,38 mmol) en agua (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua, y el pH de la mezcla acuosa se ajustó a 1 mediante la adición por goteo de HCl 1 M diluido. La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, y el extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener el producto racémico en forma de un aceite espeso. Los enantiómeros se separaron mediante SFC preparativa quiral para obtener: Ejemplo 88, Isómero 1 (sólido de color blanco, 42 mg, 41 % de rendimiento): LC-MS [M+H] 524. ¹H RMN (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 analítica (método Zorbax, 50 % de disolvente B inicio):

TR = 7,45 min, HI: 96 %. hGPR40 EC₅₀ = 78 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 18 nM. Ejemplo 88, Isómero 2 (sólido de color blanco, 44 mg, 44% de rendimiento): LC-MS [M+H] 524. ¹H RMN (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 analítica (método ortogonal, 0 % de disolvente B inicio): TR = 7,45 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 7454 nM.

Ejemplo 89

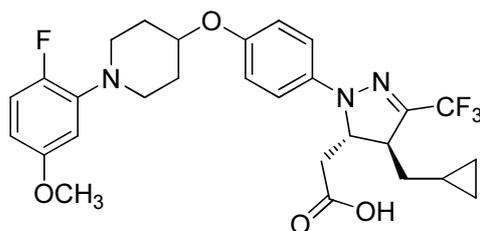
- 10 Ácido 2-((4*S*,5*S*)- y (4*R*,5*R*)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-isobutil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acético (Isómeros 1 y 2)



- 15 El Ejemplo 89, Isómero 1 (sólido de color blanco, 15 mg) e Isómero 2 (sólido de color blanco, 16 mg) se prepararon de 5-metilhex-2-enoato de (*E*)-metilo de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 88. Ejemplo 89, Isómero 1: LC-MS [M+H] 552. ¹H RMN (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 inicio): TR = 8,18 min, HI: 96 %. hGPR40 EC₅₀ = 7962 nM. Ejemplo 89, Isómero 2: LC-MS [M+H] 552. ¹H RMN (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 inicio): TR = 8,17 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 390 nM.

Ejemplo 90

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



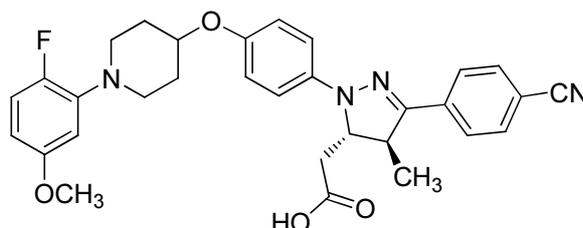
- 35 90A. 4-ciclopropilbut-2-enoato de (*E*)-bencilo: A una solución agitada de hidruro de sodio (0,7 g, 18 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C en argón se le añadió lentamente una solución de 2-(dimetoxifosforil)acetato de bencilo (3,8 g, 14 mmol) en THF (5,0 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, hasta que se convirtió en una solución transparente, 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 calentó a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) y se concentró, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (1,3 g, 44 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: LC-MS [M+Na] 239.

- 45 El Ejemplo 90, Isómero 1 (sólido de color blanco, 39 mg) e Isómero 2 (sólido de color blanco, 45 mg) se prepararon de 4-ciclopropilbut-2-enoato de (*E*)-bencilo de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 88. Ejemplo 90, Isómero 1: LC-MS [M+H] 550. ¹H RMN (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 analítica (método Zorbax, 50 % de disolvente B inicio): TR = 7,89 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 1626 nM. Ejemplo 90, Isómero 2: LC-MS [M+H] 550. ¹H RMN (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 analítica (método Zorbax, 50 % de disolvente B inicio): TR = 7,87 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 156 nM.

5 Ejemplo 91

Ácido 2-((4*S,5S*)-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



10

91A. 4-((2-(4-metoxifenil)hidrazono)metil)benzonitrilo: A una solución de clorhidrato de 4-metoxifenilhidrazina (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 temperatura ambiente en argón durante 47 h, se añadió agua (6,8 ml), y se continuó la agitación durante 1 h. El sólido que se obtuvo se filtró, se aclaró con agua (6 ml) y se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml). La solución de CH₂Cl₂ se secó (Na₂SO₄, durante una noche) y se concentró para obtener el producto deseado (857 mg, 97 % de rendimiento) en forma de un sólido de color parduzco: LC-MS [M+H] 252.

15

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

20

91C. 4-((4*S,5R*)-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,5S*)-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 argón. Se añadió carbonato de plata (877 mg, 3,15 mmol) a la solución, 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 temperatura ambiente y se filtró a través de CELITE®. La torta de filtro se aclaró con EtOAc (120 ml), y el filtrado combinado y el enjuague se concentraron. El producto en bruto se sometió a cromatografía para obtener 4-((4*S,5R*)-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: LC-MS [M+H] 481. La elución adicional de la columna en sílice produjo una mezcla de los diastereómeros (270 mg, 50 % de rendimiento), luego 4-((4*R,5S*)-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: LC-MS [M+H] 481.

25

30

35

91D. 4-((4*S,5R*)-5-(hidroximetil)-1-(4-metoxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)benzonitrilo: A una solución de 4-((4*S,5R*)-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 (60 ml) a temperatura ambiente se le añadió una solución de borohidruro de sodio (83 mg, 2,172 mmol) en agua (1,2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente 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 calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mayor parte del disolvente orgánico se evaporó a presión reducida, y la mezcla acuosa restante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La cromatografía del producto en bruto produjo el producto deseado (138 mg, 99 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo: LC-MS [M+H] 322.

40

45

91E. Metanosulfonato de ((4*S,5R*)-3-(4-cianofenil)-1-(4-metoxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)metilo: A una solución de 4-((4*S,5R*)-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 temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 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 produjo el producto deseado (154 mg, 91 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo: LC-MS [M+H] 400.

50

55

91F. 4-((4*S,5S*)-5-(cianometil)-1-(4-metoxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)benzonitrilo: A una solución de metanosulfonato de ((4*S,5R*)-3-(4-cianofenil)-1-(4-metoxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-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 temperatura ambiente, se diluyó con 4/1 de EtOAc/Hex (60 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 30 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 produjo el producto deseado (94 mg, 87 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo: LC-MS [M+H] 331.

91G. 4-((4S,5S)-5-(cianometil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzoniitrilo: A una solución de 4-((4S,5S)-5-(cianometil)-1-(4-metoxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzoniitrilo (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 temperatura ambiente durante 2,7 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y la reacción se interrumpió con MeOH (6,0 ml) y después con AcCl (0,2 ml). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1,5 h y se evaporó. El residuo se absorbió in EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 5 % (2 x 25 ml) y NaCl saturado (20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo el producto deseado (87 mg, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS [M+H] 317.

91H. Metanosulfonato 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 temperatura ambiente. 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 produjo el producto deseado (180 mg, 93 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: LC MS [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)benzoniitrilo: A una solución de 4-((4S,5S)-5-(cianometil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzoniitrilo (41 mg, 0,128 mmol) en DMF (0,25 ml) se le añadieron carbonato de potasio (polvo, 30 mg, 0,215 mmol) y metanosulfonato 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 temperatura ambiente, se diluyó con 1/1 de EtOAc/Hex (60 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 5 % (2 x 30 ml), agua (30 ml) y NaCl saturado (20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. La purificación mediante dos cromatografías consecutivas (SiO₂, primero 95/5 CH₂Cl₂/éter y después 7/3 de Hex/EtOAc) produjo el producto deseado (23 mg, 32,5 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS [M+H] 524.

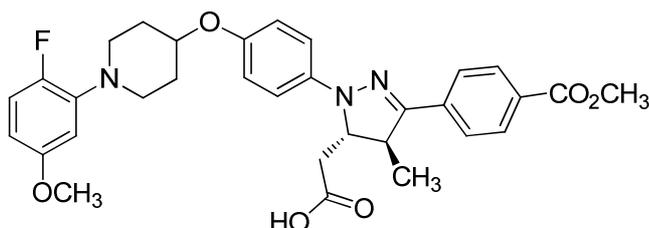
91J. 2-((4S,5S)-3-(4-cianofenil)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo y 4-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzoato de metilo: 4-((4S,5S)-5-(cianometil)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzoniitrilo: (22 mg, 0,040 mmol) se disolvió en una solución de HCl ~3 M/MeOH, MeOAc, CH₂Cl₂ [6,3 ml, preparada mediante la adición de AcCl (1,3 ml) a 3/2 de CH₂Cl₂/MeOH (5,0 ml) a 0 °C y después mezclando a temperatura ambiente durante 30 min]. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12,0 h, después se diluyó con MeCN (6 ml) y se evaporó. El residuo se absorbió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 5 % (2 x 30 ml) y NaCl saturado (20 ml). El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones que contenían el componente que se movía más lentamente se combinaron, se basificaron con NaHCO₃ sólido y se evaporaron parcialmente a temperatura ambiente para retirar la mayor parte de MeCN. La mezcla acuosa resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml), y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El secado al vacío produjo 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: LC-MS [M+H] 557. Las fracciones que contenían el componente que se movía más rápidamente se combinaron, se basificaron con NaHCO₃ sólido y se evaporaron parcialmente a temperatura ambiente para retirar la mayor parte de MeCN. La mezcla acuosa resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml), y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El concentrado se disolvió en 1/1 CH₂Cl₂/MeOH (4,0 ml) y se dejó que reposara a temperatura ambiente durante 7 días para permitir la conversión a un derivado que se moviera más lentamente. La solución se concentró para obtener 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: LC-MS [M+H] 590.

Ejemplo 91: A una solución agitada 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 temperatura ambiente se le añadió hidróxido de litio acuoso 1,0 M (0,03 ml, 0,030 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5,0 h, la mezcla de reacción se evaporó parcialmente para retirar la mayor parte del THF. La solución restante se dividió entre agua (30 ml) y hexano (10 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 mediante adición por goteo de HCl 1 M, y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto en bruto (5,5 mg) se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones que contenían el ácido deseado se combinaron y se evaporaron parcialmente a temperatura ambiente para retirar la mayor parte de MeCN. La mezcla acuosa resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml), y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El secado al vacío produjo el producto deseado

(3,5 mg, 51,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: HPLC-50 % de B inicio (TR 6,75, % de área 100); LC-MS [M+H] 543. ¹H RMN (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 analítica (método Zorbax, 50 % de disolvente B inicio): TR = 6,75 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 62 nM.

Ejemplo 92

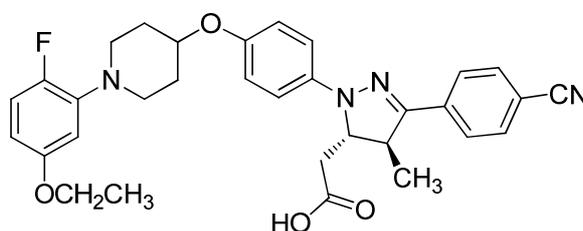
Ácido 2-((4S,5S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-(4-(metoxicarbonil)fenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acético, TFA



A una solución agitada 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 temperatura ambiente se le añadió hidróxido de litio acuoso 1,0 M (0,03 ml, 0,03 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,4 h, la mezcla se enfrió a 0 °C y se acidificó con HCl 1 M (0,04 ml). La mezcla acuosa se dividió entre CH₂Cl₂ (40 ml) y agua (15 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 2 mediante la adición por goteo de HCl 1 M, y la mezcla bifásica se agitó. La capa orgánica se recogió, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El producto en bruto (8 mg) se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones que contenían el ácido deseado se combinaron y se evaporaron parcialmente a temperatura ambiente para retirar la mayor parte de MeCN. La mezcla acuosa resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml), y los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El secado al vacío produjo 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: LC-MS [M+H] 576. ¹H RMN (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 analítica (método Zorbax, 50 % de disolvente B inicio): TR = 7,28 min, HI: 99 %. hGPR40 EC₅₀ = 139 nM.

Ejemplo 93

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



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 dividió entre 1/4 Hex/EtOAc (50 ml) y 2 % de NaHCO₃ (30 ml). La capa orgánica se lavó con 2 % de NaHCO₃ (2 x 20 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) produjo el producto deseado (222 mg, 32,1 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: LCMS [M+H] 240.

93B. 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: A una solución agitada 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 trifenilfosfina (420 mg, 1,585 mmol) en THF (5,8 ml) a temperatura ambiente se añadió di-*tert*-butilazodicarboxilato (375 mg, 1,596 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 h y después se evaporó. El residuo se purificó mediante dos cromatografías consecutivas (SiO₂, primero 95/5 CHCl₃/éter y después 4/1 a 3/2 de

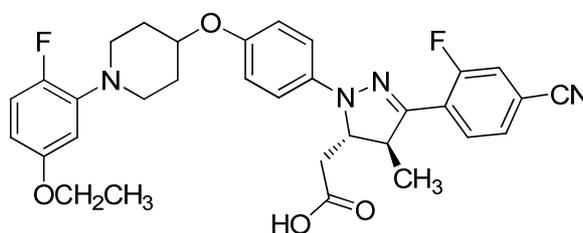
Hex/EtOAc) para obtener el producto deseado (390 mg, 74,0 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo: LC-MS [M+H] 538.

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)benzocitrilo (389 mg, 0,716 mmol) se disolvió en HCl ~2,5 M/MeOH, MeOAc, CH₂Cl₂ solución [36,6 ml, preparada mediante la adición de AcCl (6,6 ml) a 3/2 de CH₂Cl₂/MeOH (30,0 ml) a 0 °C y después agitando a temperatura ambiente durante 30 min]. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 h y después se evaporó a un volumen de aproximadamente 5 ml. El remanente oleoso se despojó de MeOH (2 x 20 ml), se absorbió en EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 5 % (2 x 50 ml) y NaCl saturado (40 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice produjo el producto deseado (75 mg, 18 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo: LC-MS [M+H] 571.

Ejemplo 93: A una solución agitada 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 temperatura ambiente se le añadió hidróxido de litio acuoso 1,0 M (0,09 ml, 0,09 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4,5 h, la mezcla de reacción se evaporó parcialmente para retirar la mayor parte del THF. La mezcla restante se dividió entre agua (50 ml) y hexano (15 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 mediante adición por goteo de HCl 1 M, y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se secó al vacío para obtener el producto deseado (16,7 mg, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo: LC-MS [M+H] 557. ¹H RMN (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 (c, 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 Zorbax, 0 % de disolvente B inicio): TR = 8,23 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 82 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 7 nM. Tolerancia aguda a la glucosa oral: -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-fluorobenzonitrilo se preparó de 3-fluoro-4-formilbenzocitrilo de acuerdo con el procedimiento durante la preparación de 4-((4S,5S)-5-(cianometil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzocitrilo (91G): LC-MS [M+H] 335.

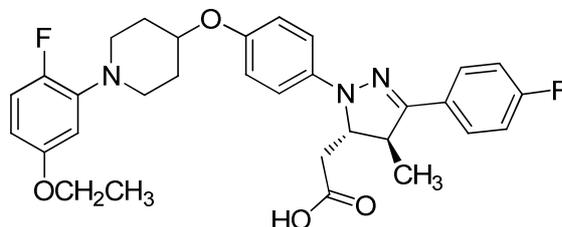
El Ejemplo 94 (sólido de color amarillo, 11,7 mg) se preparó de 4-((4S,5S)-5-(cianometil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)-3-fluorobenzonitrilo de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 93, pero la purificación del ácido final se logró mediante la acidificación de la mezcla de reacción, la extracción con CH₂Cl₂ y cromatografía (SiO₂, 95/5 CHCl₃/MeOH). LC-MS [M+H] 575. ¹H RMN (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 (c, 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 analítica (método Zorbax, 0 % de disolvente B inicio): TR = 8,16 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 59 nM.

50

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 de 4-fluorobenzaldehído y (4-bromofenil)hidrazina de acuerdo con el procedimiento durante la preparación de 4-((4S,5S)-5-(cianometil)-1-(4-metoxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il)benzonitrilo (Ejemplo 91G). LC-MS [M+H] 372, 374.

10

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 agitada 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 añadieron 4,4,4',4',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)ferrocenpaladio(II), (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 una noche, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, 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 para obtener el producto deseado (447 mg, 72,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillento: LC-MS [M+H] 420.

15

20

95C. 2-((4S,5S)-3-(4-fluorofenil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo: A una solución agitada 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 temperatura ambiente se le añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (3,04 ml, 29,7 mmol) durante 2 min. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente 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 sódico. 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 (EtOAc del 0 al 60 %/Hex) para obtener el producto deseado (226 mg, 73,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color oscuro: LC-MS [M+H] 310.

25

30

El Ejemplo 95 (sólido amarillento, 10 mg) se preparó de 2-((4S,5S)-3-(4-fluorofenil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetonitrilo de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 93. La sal de 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 por goteo de HCl 1 M. La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, y el extracto orgánico se secó (Na₂SO₄) y se concentró. LC-MS [M+H] 550. ¹H RMN (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 (c, 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 analítica (método Zorbax, 0 % de disolvente B inicio): TR = 8,81 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 108 nM.

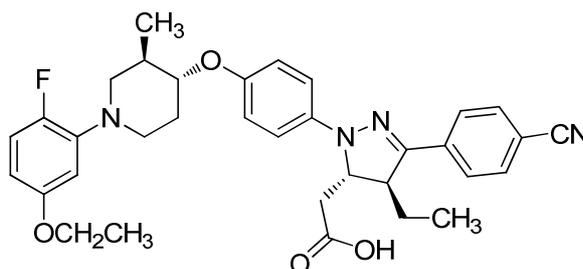
35

40

Ejemplo 99

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

45

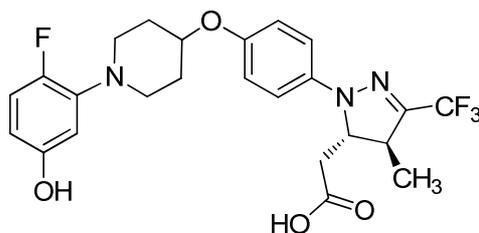


- 99A. Anhídrido (*E*)-p-2-enoico: A una solución agitada de ácido (*E*)-pent-2-enoico (5 g, 48,9 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadió trietilamina (6,82 ml, 48,9 mmol). La solución resultante se purgó con argón y después se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones lentamente trifosgeno (2,90 g, 9,79 mmol), y después de que se completó la adición, la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó en argón durante una noche. El disolvente se retiró soplando nitrógeno en la mezcla de reacción, y el sólido de color blanco residual se absorbió en EtOAc (20 ml). La suspensión resultante se filtró, y la torta de filtro se aclaró con Et₂O. Los filtrados combinados se concentraron para obtener el producto deseado (5,10 g, rendimiento cuantitativo) en forma de un líquido de color naranja: LC-MS [M+Na] 205.
- 99B. (*S,E*)-3-(Pent-2-enoil)-4-feniloxazolidin-2-ona: A una suspensión liviana 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 anhídrido (*E*)-pent-2-enoico (5,09 g, 27,9 mmol) por goteo. Después de que se completó la adición, el baño frío se retiró, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente 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 obtener un líquido naranja, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener el producto deseado (4,37 g, 76 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS [M+H] 246.
- 99C. 4-((4*S*,5*S*)-5-(cianometil)-4-etil-1-(4-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)benzonitrilo se preparó de (*S,E*)-3-(pent-2-enoil)-4-feniloxazolidin-2-ona de acuerdo con el procedimiento durante la preparación de 4-((4*S*,5*S*)-5-(cianometil)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)benzonitrilo (91G): LC-MS [M+H] 331.

El Ejemplo 99 (sólido de color amarillo, 5,0 mg) se preparó de 4-((4*S*,5*S*)-5-(cianometil)-4-etil-1-(4-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-il)benzonitrilo y (3*R*,4*S*)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ol de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 93, pero no fue necesaria ninguna purificación mediante HPLC preparativa inversa: LC-MS [M+H] 585. ¹H RMN (400 MHz, 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 (c, *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). HPLC analítica (método Zorbax, 50 % de disolvente B inicio): TR = 8,47 min, HI: 98 %. hGPR40 EC₅₀ = 25 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 20 nM.

Ejemplo 102

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



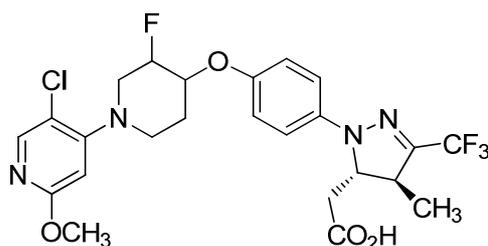
- 102A. 2-((4*S*,5*S*)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-hidroxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acetato de etilo: A una solución de EtOH (0,86 ml) se le añadió cloruro de acetilo (0,18 ml, 2,6 mmol) para obtener HCl anhidro. Después de la adición, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, y se añadió ácido 2-((4*S*,5*S*)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-il)acético (Ejemplo 1, 0,044 g, 0,086 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (0,6 ml) y se enfrió a -78 °C, y 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 una 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 en MgSO₄, se filtró y se evaporó para obtener 85 mg de un aceite de color amarillo que se purificó mediante cromatografía en sílice para obtener 25 mg del producto deseado en forma de un aceite transparente. Anal. Calc. para C₂₆H₂₉F₄N₃O₄: 523,21, LCMS osc. [M+H] = 524,1.

Ejemplo 102: A una solución de 2-((4*S*,5*S*)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-hidroxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1*H*-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 1 N, y la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron para retirar el acetonitrilo. La capa de agua se extrajo 2 x con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, y la capa orgánica se decantó. La solución se evaporó para obtener 8 mg de una espuma de color blanco que se volvió a disolver en acetonitrilo y HCl 3 M (acuoso). La mezcla

se agitó durante 5 min, después se evaporó y se colocó sobre la bomba durante una noche para obtener 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 como un sólido de color blanco. LCMS Anal. Calc. para $C_{24}H_{25}F_4N_3O_4$: 495,18; observado $[M+H] = 496,1$. 1H RMN (400 MHz, CD_3CN) 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). HPLC analítica (método ortogonal): TR = 10,2 min, HI: 98 %. hGPR40 $EC_{50} = 190$ nM.

Ejemplo A1 (Isómero 1) e (Isómero 2)

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



A1A. 4-((trimetilsilil)oxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo: A una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (0,8 g, 5,4 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió clorotrimetilsilano (1,5 ml, 6,53 mmol) y después, 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 $NaHCO_3$ saturado (30 ml) y salmuera (30 ml), después se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró para obtener 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 transparente. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 - 7,08 (m, 5H), 4,98 - 4,94 (m, 2H), 4,60 (s a, 1H), 3,77 (c, $J=2,3$ Hz, 2H), 3,42 (t, $J=5,6$ Hz, 2H), 1,94 (s a, 2H), 0,04 - 0,04 (m, 9H).

A1B. 3-fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo: A una solución de 4-((trimetilsilil)oxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo (1,5 g, 4,98 mmol) en acetonitrilo (31 ml) a temperatura ambiente se le añadió SELECTFLUOR® (2,1 g, 5,97 mmol) en porciones durante 10 min. La mezcla se agitó durante 2 h, después se concentró hasta secarse y se dividió entre EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para obtener 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (1,2 g, 4,78 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

A1C. 3-fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo: A una solución de 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de bencilo (880 mg, 3,50 mmol) en MeOH (7 ml) se le añadió lentamente borohidruro de sodio (130 mg, 3,50 mmol). Después de 1 h, se añadió lentamente $KHSO_4$ al 10 % (10 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para obtener 3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo (870 mg, 3,44 mmol, 98 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para $C_{13}H_{16}FNO_3$, observado $[M+H]$ 253,26 254. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

A1D. 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de bencilo: A una solución de 3-fluoro-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de bencilo (410 mg, 1,62 mmol) en DCM (1,6 ml) y trietilamina (670 μ l, 4,86 mmol) se le añadió trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (390 μ l, 1,70 mmol) a 0 °C. Después de 1 h, se añadió lentamente $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para obtener 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidina-1-carboxilato de bencilo (450 mg, 1,224 mmol, 76 % de rendimiento). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

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 carbón activado (127 mg, 0,120 mmol) en MeOH (12 ml) se purgó con H_2 durante 30 min y se agitó en un globo de H_2 a temperatura ambiente 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 obtener 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidina (270 mg, 1,157 mmol, 97 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

A1F. 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 precatalizador Sphos (6 mg, 8,3 μ mol) en THF (1,7 ml) se purgó con argón, y se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (solución 1 M en THF, 1 ml, 1,0 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 2 h, y NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción. 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 produjo 4-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina (182 mg, 0,49 mmol, 58 % de rendimiento). LC-MS Anal. Calc. para C₁₇H₂₈ClFN₂O₂Si 374,16, observado [M+H] 374,9.

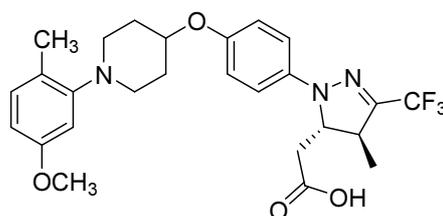
A1G. 1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-fluoropiperidin-4-ol: A una mezcla de 4-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina (192 mg, 0,51 mmol) en THF (1,0 ml) se le añadió TBAF (0,6 ml, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 2 h y NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) se añadió a la mezcla de reacción. 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 produjo 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. LC-MS Anal. Calc. para C₁₁H₂₄ClFN₂O₂ 260,07, observado [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 μ l, 0,29 mmol). Mientras se agitaba, se añadió en porciones (E)-diazén-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (73 mg, 0,29 mmol) a la mezcla de reacción, y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 120 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, 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. LC-MS Anal. Calc. para C₂₅H₂₇ClF₄N₄O₄ 558,2, observado [M+H] 559,2. ¹H RMN (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 agitada 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 μ l) a temperatura ambiente se añadió solución de LiOH 2 N (40 μ l, 0,081 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió HCl 1 N (80 μ l, 0,081 mmol) a 0 °C a pH = 4-5, y después se calentó a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó, y el residuo se extrajo con EtOAc 3 veces. Las porciones orgánicas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Los diastereómeros se separaron mediante SFC preparativa quiral para obtener el Ejemplo A1, Isómero 1 e Isómero 2 como estereoisómeros simples. Ejemplo A1, Isómero 1: (sólido de color blanco, 5 mg). LC-MS Anal. Calc. para C₂₄H₂₅ClF₄N₄O₄ 544,2, observado [M+H] 545,2. ¹H RMN (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), 3,11 - 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 inicio): TR = 9,2 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 184 nM. Ejemplo A1, Isómero 2: (sólido de color blanco, 5 mg). LC-MS Anal. Calc. para C₂₄H₂₅ClF₄N₄O₄ 544,2, observado [M+H] 545,2. ¹H RMN (400 MHz, 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 inicio): 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 añadieron 5-metoxi-2-metilfenilamina (265 mg, 1,93 mmol), K_2CO_3 (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 de yoduro (960 mg, 2,9 mmol) en agua (1 ml) durante 20 min, y se continuó agitando y calentando durante 1 h. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y después se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice para obtener 1-(5-metoxi-2-metilfenil)piperidin-4-ona (120 mg, 0,55 mmol, 28 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. LC-MS Anal. Calc. para $C_{13}H_{17}NO_2$: 219,1, observado $[M+H]^+$ 220,1. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

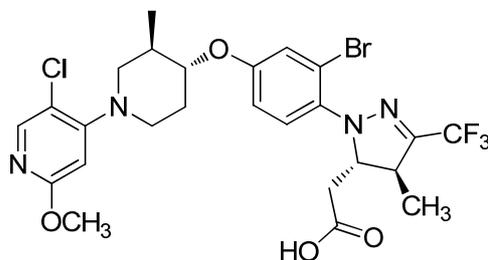
A2B. 1-(5-Metoxi-2-metilfenil)piperidin-4-ol. A un matraz de fondo redondo se añadió 1-(5-metoxi-2-metilfenil)piperidin-4-ona (110 mg, 0,49 mmol), THF (2 ml) y $NaBH_4$ (19 mg, 0,49 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se interrumpió con agua (1 ml), y la mezcla se dividió entre EtOAc (30 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en sílice para obtener 1-(5-metoxi-2-metilfenil)piperidin-4-ol (95 mg, 0,43 mmol, 87 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. LC-MS Anal. Calc. para $C_{13}H_{19}NO_2$: 221,3, observado $[M+H]^+$ 222,2. 1H RMN (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. A un matraz de fondo redondo se 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), Bu_3P (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 obtener 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 (45 mg, 0,087 mmol, 55 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente. LC-MS Anal. Calc. para $C_{27}H_{32}F_3N_3O_4$: 519,2, observado $[M+H]^+$ 520,2.

Ejemplo A2: A un matraz de fondo redondo se añadió 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 (45 mg, 0,087 mmol), LiOH 2 M (0,26 ml, 0,52 mmol) y THF (1 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente 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 en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 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). LC-MS Anal. Calc. para $C_{26}H_{30}F_3N_3O_4$: 505,2, observado $[M+H]^+$ 506,1. 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) 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 EC_{50} = 161 nM.

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-(((*terc*-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)metanol (1G, 285 mg, 0,845 mmol) e imidazol (151 mg, 2,198 mmol) en diclorometano (2,7 ml) a temperatura ambiente se le añadió gota a gota una solución de cloruro de *terc*-butildimetilsililo (171 mg, 1,10 mmol) en CH_2Cl_2 (1,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con EtOAc (70 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2 x 30 ml) y $NaCl$ saturado (20 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. La cromatografía (SiO_2 , 9/1 de Hex/éter) del producto en bruto produjo (4S,5R)-1-(4-bromofenil)-5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol (351 mg, 92 % de rendimiento) en forma de

un aceite incoloro: LC-MS [M+H] 451, 453.

A3B. (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: Un matraz que contenía una suspensión de (4S,5R)-1-(4-bromofenil)-5-(((*terc*-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 argón. Se añadió complejo de [1,1-bis(Difenilfosfino)ferrocen]dicloropaladio(II) con diclorometano (32 mg, 0,039 mmol) a la suspensión, y la mezcla se desgasificó mediante irradiación de ultrasonido en argón durante 5 min. La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó a esta temperatura durante 6,0 h. En este momento, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 12 h más. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, y la torta de filtro se aclaró con EtOAc (80 ml). El filtrado y el enjuague combinados se lavaron con Na₂CO₃ al 10 % (2 x 40 ml), agua (40 ml) y NaCl saturado (40 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. A una solución del residuo e imidazol (116 mg, 1,69 mmol) en CH₂Cl₂ (2,1 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de cloruro de *terc*-butildimetilsililo (132 mg, 0,85 mmol) en CH₂Cl₂ (1,1 ml) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y después se diluyó con EtOAc (80 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 40 ml) y NaCl saturado (40 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂, 95/5 a 9/1 de Hex/éter) para obtener (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: LC-MS [M+H] 499.

A3C. 4-((4S,5R)-5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)fenol: A una solución agitada 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 temperatura ambiente se le añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (0,7 ml, 6,85 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con Na₂S₂O₃ al 10 % (11 ml). La mezcla acuosa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl saturado (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La cromatografía (SiO₂, 7/3 de Hex/EtOAc) del residuo en bruto produjo 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: LC-MS [M+H] 389.

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 agitada 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 CH₂Cl₂ (2,3 ml) a 0 °C se le añadió bromuro de piridinio-perbromuro (41 mg, 0,115 mmol) en tres porciones. La solución se tornó púrpura después de la adición en porciones y se agitó hasta que se tornó nuevamente transparente, antes de añadir la siguiente porción. Después de la adición de la última porción, la mezcla de reacción se agitó hasta la decoloración y después se inactivó con Na₂S₂O₃ al 10 % (4,0 ml). La mezcla acuosa se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla final se dividió entre EtOAc (50 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ al 5 % (2 x 30 ml) y NaCl saturado (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. A una solución del residuo en CH₂Cl₂ (0,5 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de cloruro de *terc*-butildimetilsililo (32 mg, 0,206 mmol) en CH₂Cl₂ (0,25 ml) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7,3 h. En este momento, se añadieron más imidazol (28 mg, 0,407 mmol) y solución de cloruro de *terc*-butildimetilsililo (32 mg, 0,206 mmol) en diclorometano (0,25 ml), y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 11 h más. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 20 ml) y NaCl saturado (20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. A una solución del residuo resultante en DMF (0,45 ml) se añadió agua (0,05 ml) y después carbonato de cesio (30 mg, 0,092 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente 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 (Na₂SO₄) y se evaporó, y el producto en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂, 4/1 de Hex/EtOAc) para obtener una mezcla de bromuros de arilo isoméricos (30 mg). Esta mezcla isomérica se separó mediante cromatografía (SiO₂, 96/4 de CHCl₃/éter) para obtener 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: LC-MS [M+H] 467, 469.

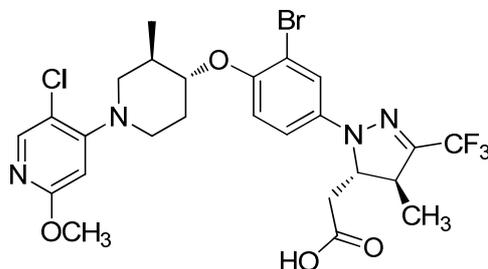
A3E. 4-((3R,4R)-4-(3-Bromo-4-((4S,5R)-5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)fenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina: A una solución agitada de 3-bromo-4-((4S,5R)-5-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)fenol (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 temperatura ambiente se le añadió di-*terc*-butilazodicarboxilato (11 mg, 0,047 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 59 h y después se evaporó, el residuo se sometió a cromatografía (SiO₂, 96/4 de CHCl₃/éter) para obtener 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: LC-MS [M+H] 705, 707, 709.

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)metanol: Se disolvió 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 en HCl ~1,1 M/MeOH, solución de MeOAc [3,25 ml, preparada mediante la adición de AcCl (0,25 ml) a MeOH (3,0 ml) a 0 °C y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 min]. La solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 12 h. Después de este tiempo, la solución se diluyó con MeCN (4 ml) y se evaporó. El residuo se absorbió en EtOAc (40 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 5 % (2 x 20 ml) y NaCl saturado (20 ml).
- 5 La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La cromatografía (SiO₂, 4/1 a 7/3 de Hex/EtOAc) del producto en bruto produjo ((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, 82 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: LC-MS [M+H] 591, 593.
- 10 A3G. Metanosulfonato 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 CH₂Cl₂ (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 3,0 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 15 ml) y NaCl saturado (15 ml). La solución de EtOAc se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El secado al vacío produjo metanosulfonato 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: LC-MS [M+H] 669, 671.
- 15
- 20 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)acetónitrilo: A una solución de metanosulfonato 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 argón durante 8,5 h. En este momento, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h más. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 15 ml), agua (2 x 15 ml) y NaCl saturado (10 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂, 7/3 de Hex/EtOAc) para obtener 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)acetónitrilo (7 mg, 78 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: LC-MS [M+H] 600, 602.
- 25
- 30 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: Se disolvió 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)acetónitrilo (7 mg, 0,012 mmol) en una solución de HCl ~3 M/MeOH, CH₂Cl₂, MeOAc [3,8 ml, preparada mediante la adición de AcCl (0,8 ml) a una solución de 3/2 de CH₂Cl₂/MeOH (3,0 ml) a 0 °C y después se agitó a temperatura ambiente durante 20 min]. La solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 29 h. Después de este tiempo, la solución se evaporó, y el material se despojó de MeOH (2 x 4 ml). El residuo se disolvió en una solución de HCl ~3 M/MeOH, MeOAc [3,8 ml, preparado mediante la adición de AcCl (0,8 ml) a MeOH (3,0 ml) a 0 °C y después con agitación a temperatura ambiente durante 30 min]. La solución resultante se calentó a 40 °C y se dejó reposar a esta temperatura durante 23,0 h. Después de este tiempo, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MeCN (4 ml) y se evaporó. El residuo se absorbió en EtOAc (40 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 35 ml) y NaCl saturado (30 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂, 4/1 de Hex/EtOAc) para obtener 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: LC-MS [M+H] 633, 635.
- 35
- 40
- 45 Ejemplo A3: A una solución agitada 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 temperatura ambiente se le añadió hidróxido de litio acuoso 1,0 M (0,04 ml, 0,040 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13,5 h y después se evaporó parcialmente para retirar la mayor parte del THF. La solución restante se dividió entre agua (40 ml) y hexano (15 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 mediante adición por goteo de HCl 1 M, y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se secó al vacío para obtener ácido
- 50 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: LC-MS [M+H] 619, 621. ¹H RMN (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). HPLC analítica (método Zorbax, 0 % de disolvente B inicio): TR = 8,69 min, HI: 97 %. hGPR40 EC₅₀ = 844 nM.
- 55
- 60

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



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)acetónitrilo: Un matraz que contenía una suspensión de 2-((4S,5S)-1-(4-bromofenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo (1 l, 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 argón. Se añadió complejo de [1,1-Bis(difenilfosfino)ferrocen]dicloropaldio(II) con diclorometano (76 mg, 0,093 mmol) se a la suspensión, y la mezcla se desgasificó mediante irradiación de ultrasonido en argón 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 de filtro se aclaró con EtOAc (130 ml). El filtrado y el enjuague combinados se lavaron con Na₂CO₃ al 10 % (50 ml), NaHCO₃ saturado (70 ml), agua (70 ml) y NaCl saturado (50 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂, 4/1 a 7/3 de Hex/EtOAc) para obtener 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)acetónitrilo (642 mg, 88 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: LC-MS [M+H] 394.

A4B. 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo: A una solución agitada 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)acetónitrilo (572 mg, 1,455 mmol) en EtOAc (6,4 ml) a temperatura ambiente se le añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (2,3 ml, 22,52 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con Na₂S₂O₃ al 10 % (35 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con NaCl saturado (40 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La cromatografía (SiO₂, 3/2 de Hex/EtOAc) del producto en bruto produjo 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo (391 mg, 94 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillento: LC-MS [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)acetónitrilo: A una solución agitada de 2-((4S,5S)-1-(4-hidroxifenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo (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 temperatura ambiente se le añadió di-*tert*-butilazodicarboxilato (231 mg, 0,984 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y después se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía (malla de SiO₂ de 230-400, 96/4 de CHCl₃/éter) para obtener 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)acetónitrilo (257 mg, 87 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro: LC-MS [M+H] 600, 602.

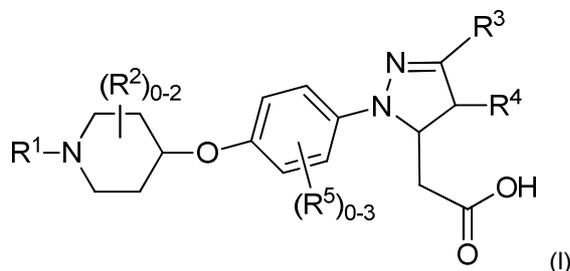
A4D. 2-((4S,5S)-1-(3-bromo-4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetato de metilo: Se disolvió 2-((4S,5S)-1-(3-bromo-4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metil-3-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-il)acetónitrilo (258 mg, 0,425 mmol) en una solución de HCl ~3 M/MeOH, CH₂Cl₂, MeOAc [12,6 ml, preparada mediante la adición de AcCl (2,6 ml) a una solución de 3/2 de CH₂Cl₂/MeOH (10,0 ml) a 0 °C y después se agitó a temperatura ambiente durante 20 min]. La solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se evaporó, y el material se despojó de MeOH (2 x 10 ml). El residuo se disolvió en una solución de HCl ~3 M/MeOH, MeOAc [12,6 ml, preparado mediante la adición de AcCl (2,6 ml) a MeOH (10,0 ml) a 0 °C y después con agitación a temperatura ambiente durante 30 min]. La solución resultante se calentó a 40 °C y se dejó reposar a esta temperatura durante 23,0 h. Después de este tiempo, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MeCN (10 ml) y se evaporó. El residuo se absorbió en EtOAc (60 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2 x 35 ml) y NaCl saturado (30 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂, 4/1 de Hex/EtOAc) para obtener 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)acetónitrilo (247 mg, 92 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS [M+H] 633, 635.

5 Ejemplo A4: A una solución agitada 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 temperatura ambiente se le añadió hidróxido de litio acuoso 1,0 M (0,2 ml,
0,200 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4,5 h, la mezcla de reacción se evaporó
parcialmente para retirar la mayor parte del THF. La solución restante se dividió entre agua (50 ml) y hexano (15 ml).
La capa acuosa se acidificó a pH 2 mediante adición por goteo de HCl 1 M, y después se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x
10 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se secó al vacío
para obtener 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: LC-MS [M+H] 619, 621. ¹H RMN (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
15 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,7 Hz, 3H). HPLC analítica (método Zorbax, 50 % de disolvente B inicio): TR = 8,55 min, HI:
100 %. hGPR40 EC₅₀ = 45 nM.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



5

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

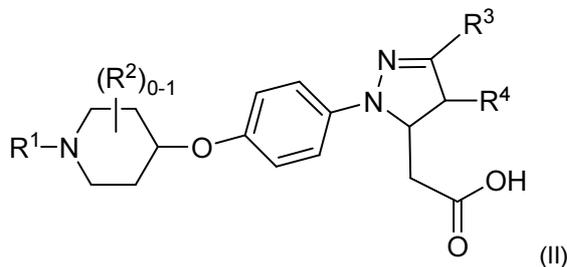
- 10 R¹ es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o piridinilo sustituido con 0-3 R⁶;
 R² es, en cada caso, independientemente halógeno o alquilo C₁₋₄;
 R³ se selecciona independientemente de: CF₃, 4-halo-Ph, 4-CN-Ph, 4-CO₂(alquil C₁₋₂)-Ph, 2-halo-4-CN-Ph y
 pirimidin-2-ilo;
 R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ o ciclopropilmetilo;
 15 R⁵ es, en cada caso, independientemente halógeno; y
 R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente de: OH, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

15

y en donde el compuesto de Fórmula (I) puede estar marcado isotópicamente.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la Fórmula (II):

20



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo;
 y en donde el compuesto de Fórmula (II) puede estar marcado isotópicamente.

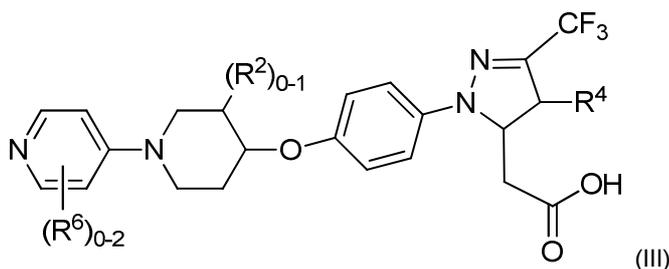
25

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

- 30 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(alquil C₁₋₂)-Ph, 2-halo-4-CN-Ph y
 pirimidin-2-ilo;
 R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄ o ciclopropilmetilo; y
 R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

30

35 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto es de la Fórmula (III):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo; y en donde el compuesto de Fórmula (III) puede estar marcado isotópicamente.

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

5

R² es independientemente halógeno o alquilo C₁₋₄;

R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₄; y

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

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

R² es independientemente alquilo C₁₋₄;

y

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

15

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

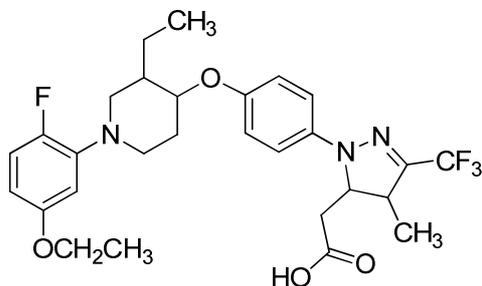
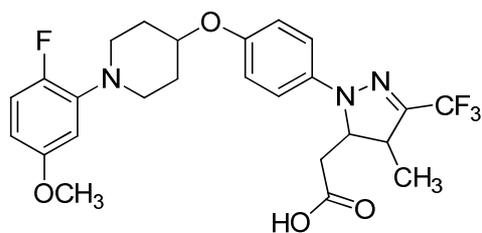
R² es metilo;

R⁴ es metilo; y

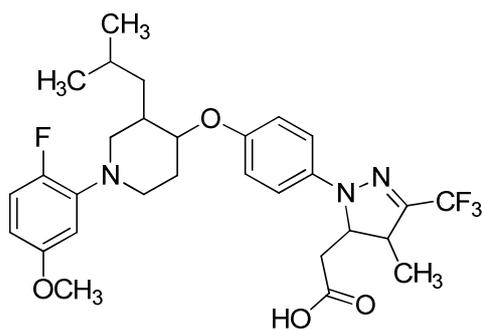
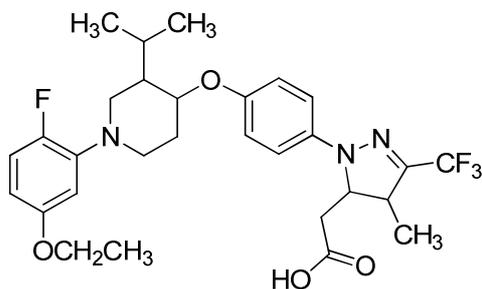
20

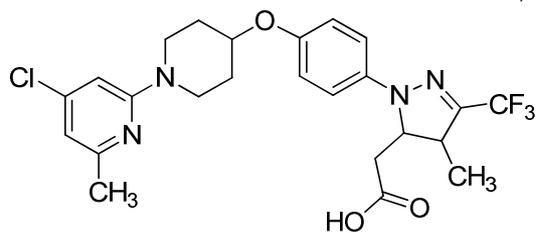
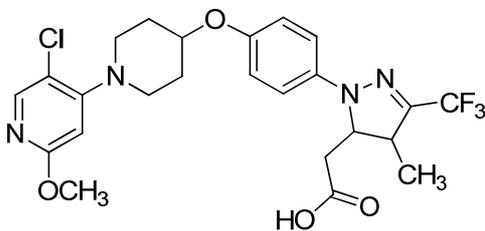
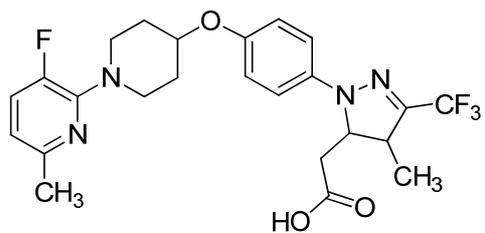
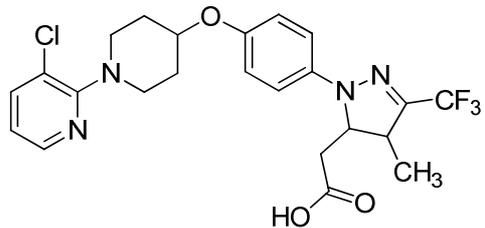
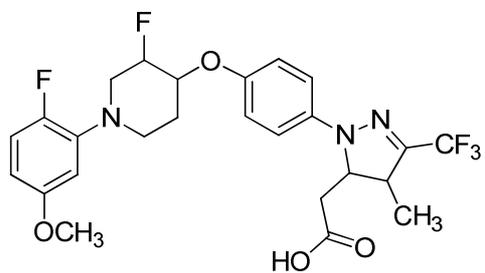
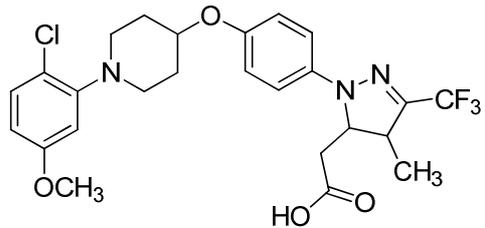
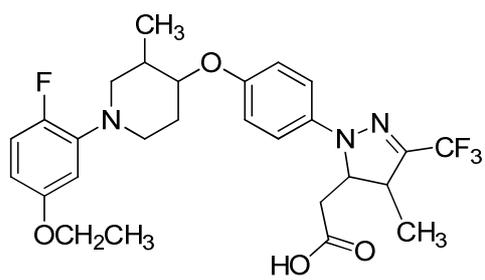
R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente de: Cl y metoxi.

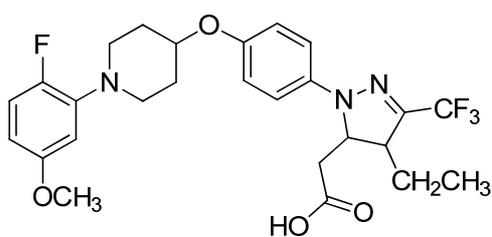
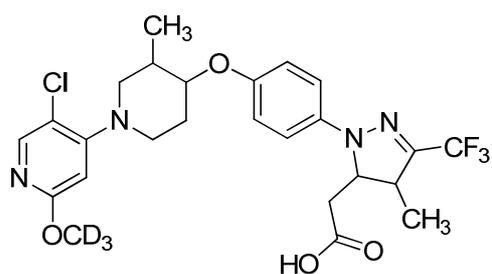
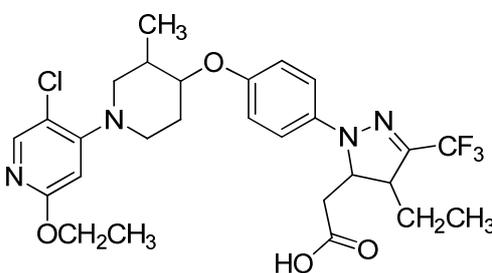
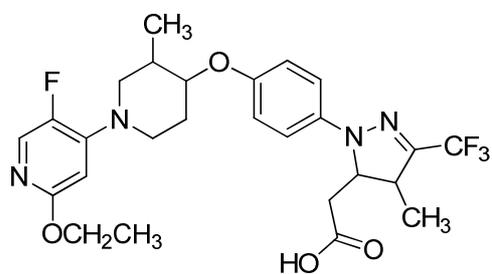
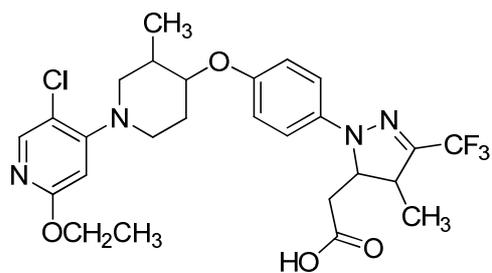
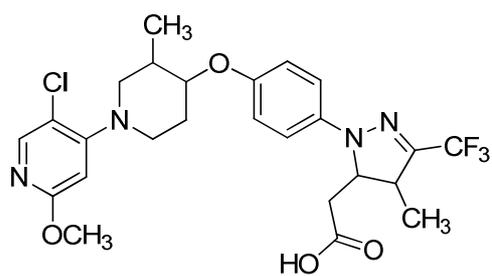
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:

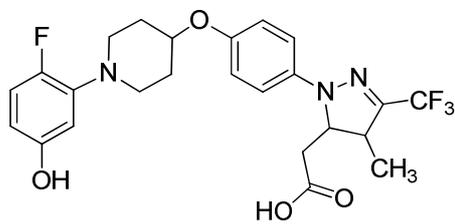
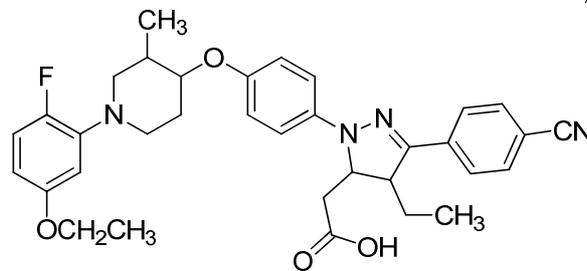
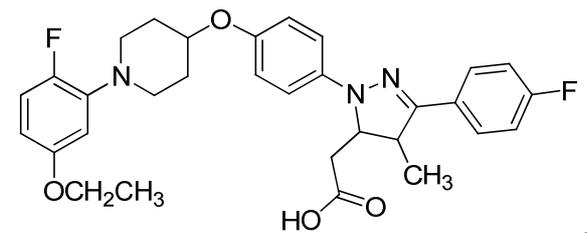
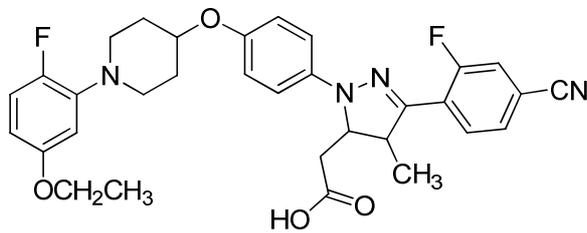
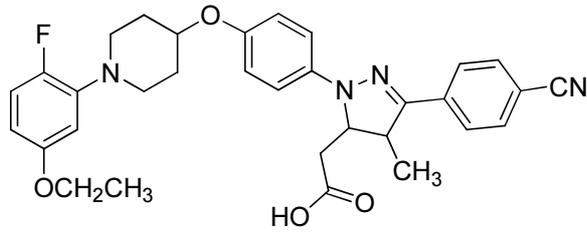
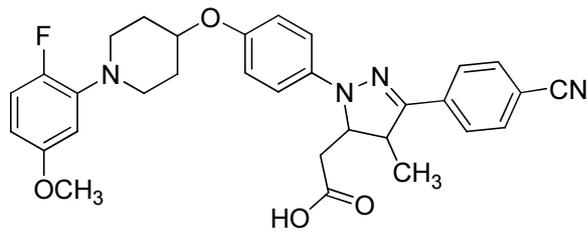


25





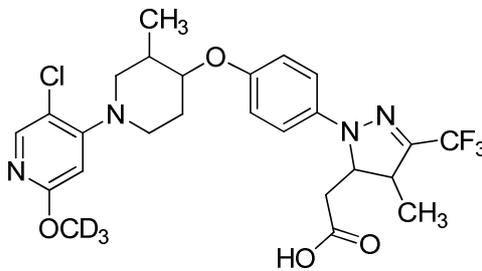
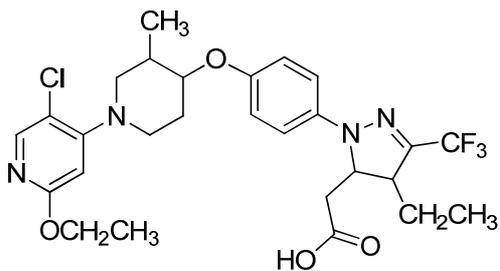
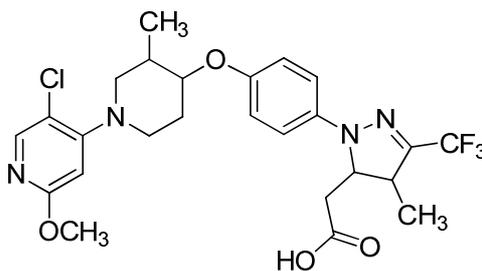
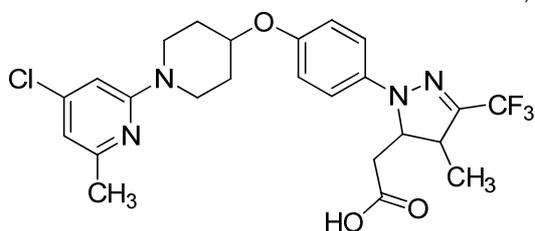
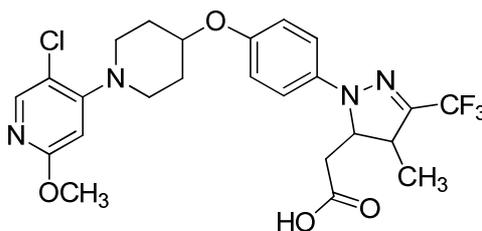
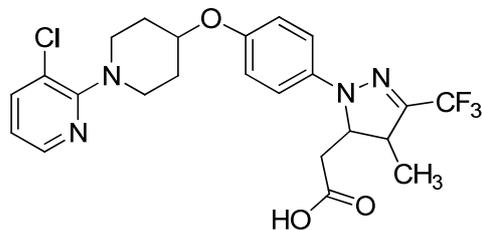


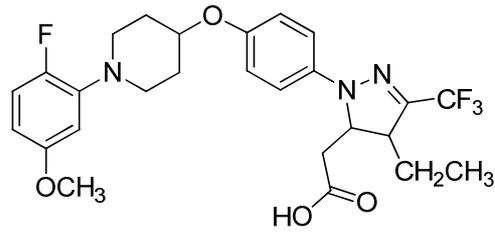


y

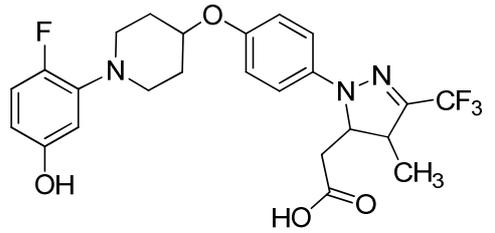
o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



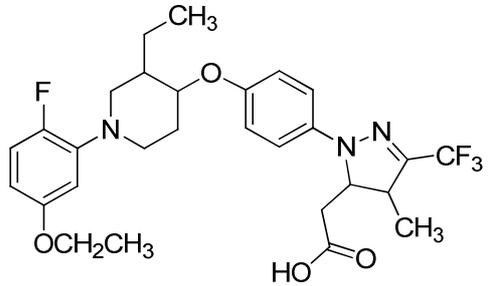
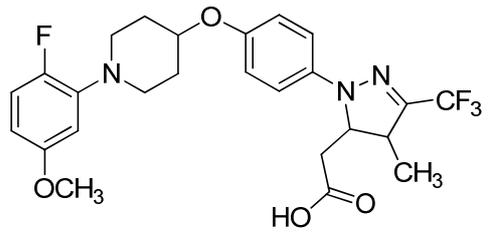


y

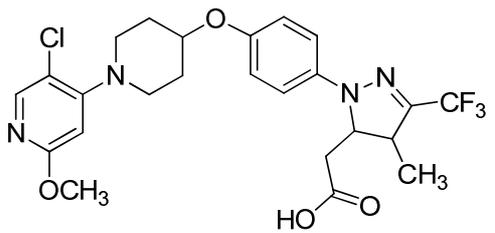
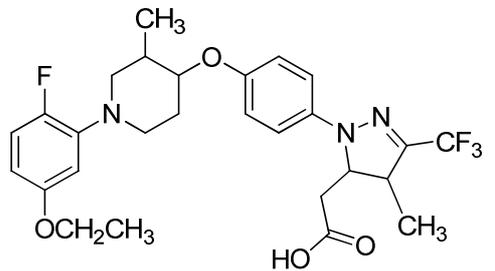


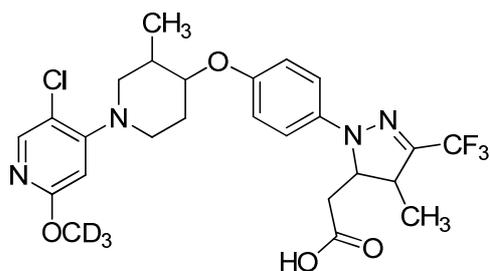
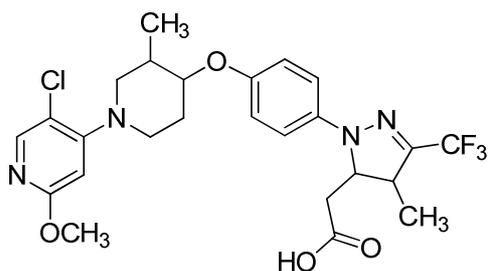
5 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

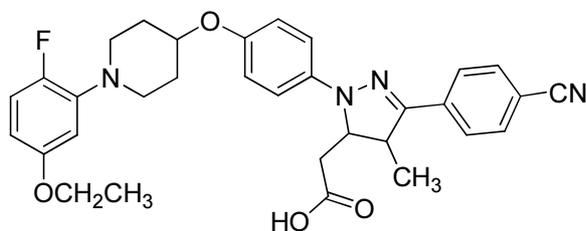


10





y



5

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende: un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

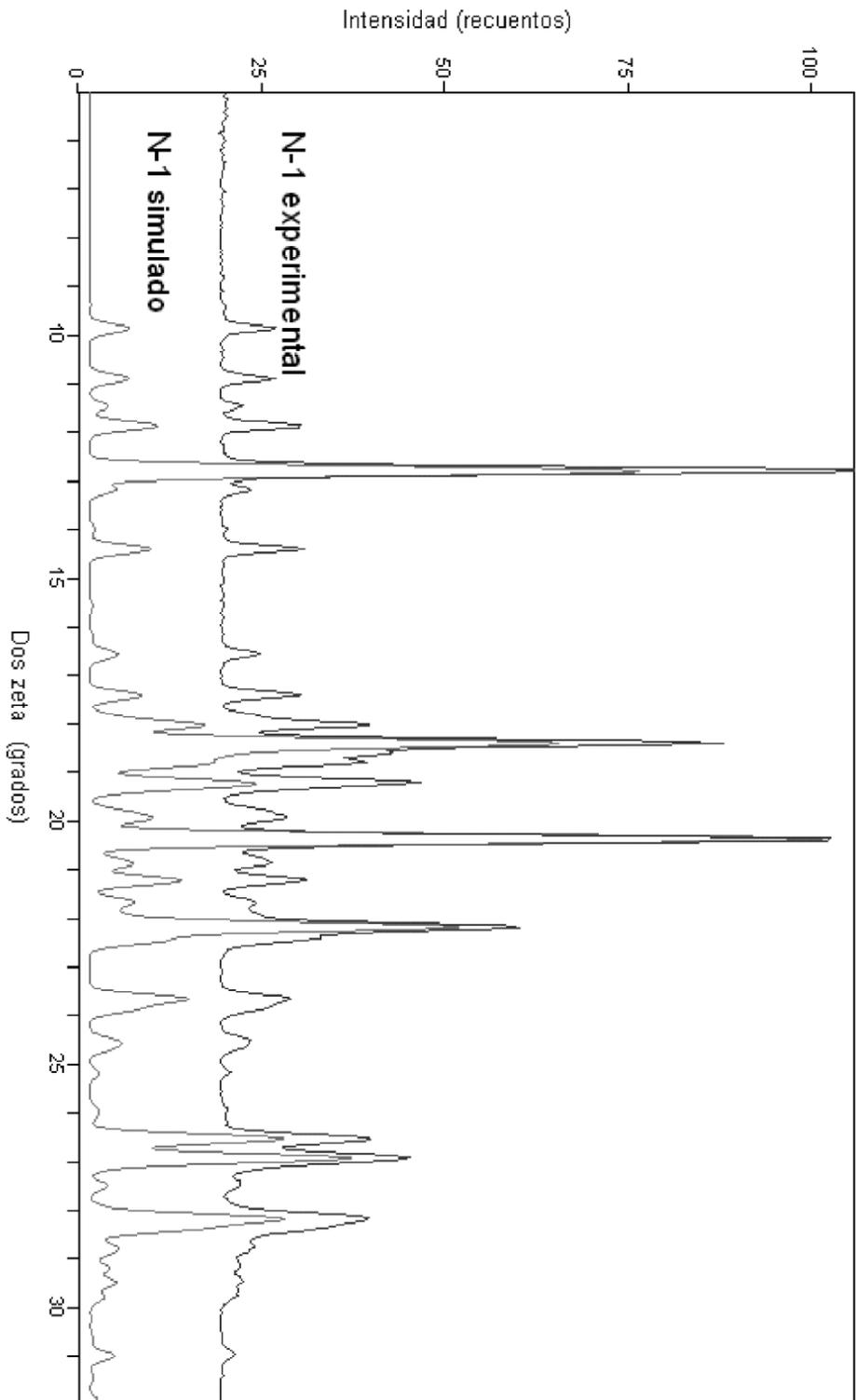
12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende además otros, uno o más, agentes terapéuticos adicionales: agentes antidiabéticos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroescleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensivos, agentes contra la obesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes contra la reestenosis, agentes antipancreáticos, hipolipemiantes, anorexígenos, agentes que mejoran la memoria, agentes contra la demencia, agentes promotores del desarrollo cognitivo, supresores del apetito, tratamientos para la insuficiencia cardíaca, tratamientos para la arteriopatía periférica y agentes antiinflamatorios.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende adicionalmente un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV y/o un inhibidor del transportador de sodio-glucosa 2.

14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en la prevención, la modulación o el tratamiento de diabetes, hiperglucemia, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, nefropatía diabética, lesión renal aguda, síndrome cardiorenal, síndrome coronario agudo, cicatrización tardía, aterosclerosis y sus secuelas, actividad cardíaca anormal, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia de miocardio, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, hepatopatía grasa, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, lipoproteína de alta densidad baja, lipoproteína de baja densidad alta, isquemia no cardíaca, pancreatitis, trastornos lipídicos, enfermedad neurodegenerativa, deterioro cognitivo, demencia, enfermedades hepáticas y cirrosis hepática.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso simultáneo, por separado o secuencial con un agente terapéutico adicional, en la prevención, la modulación o el tratamiento de diabetes, hiperglucemia, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, nefropatía diabética, lesión renal aguda, síndrome cardiorenal, síndrome coronario agudo, cicatrización tardía, aterosclerosis y sus secuelas, actividad cardíaca anormal, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia de miocardio, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, hepatopatía grasa, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, lipoproteína de alta densidad baja,

lipoproteína de baja densidad alta, isquemia no cardíaca, pancreatitis, trastornos lipídicos, enfermedad neurodegenerativa, deterioro cognitivo, demencia, enfermedades hepáticas y cirrosis hepática.



Patrones de difracción de rayos X de polvo (PXRD) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$) de la forma N-1 del ejemplo 81, isómero 2 experimentales y simulados

FIG. 1

FIG. 2

Termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma N-1 del ejemplo 81, isómero 2

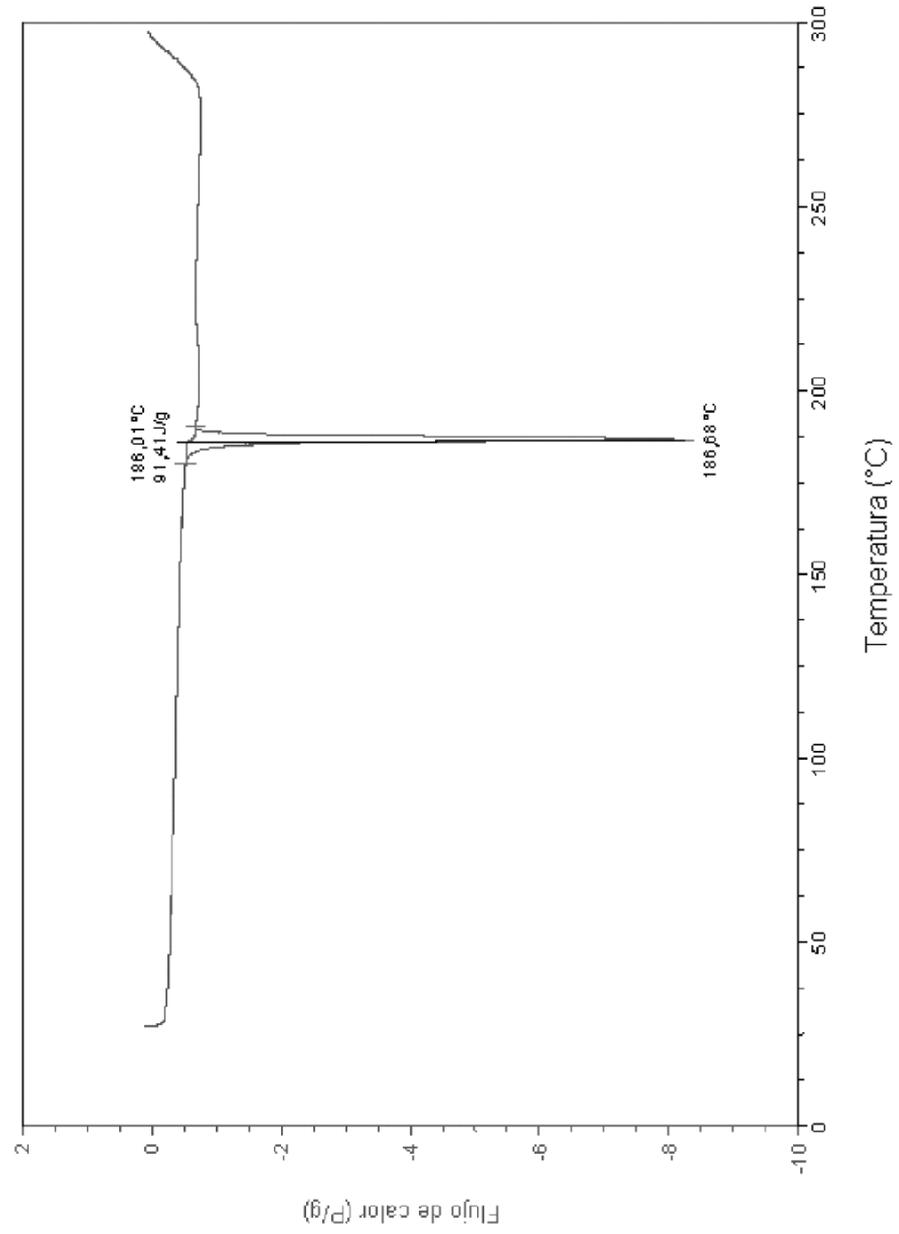


FIG. 3
Termograma del análisis termogravimétrico (TGA) de la forma N1 del ejemplo 81, isómero 2

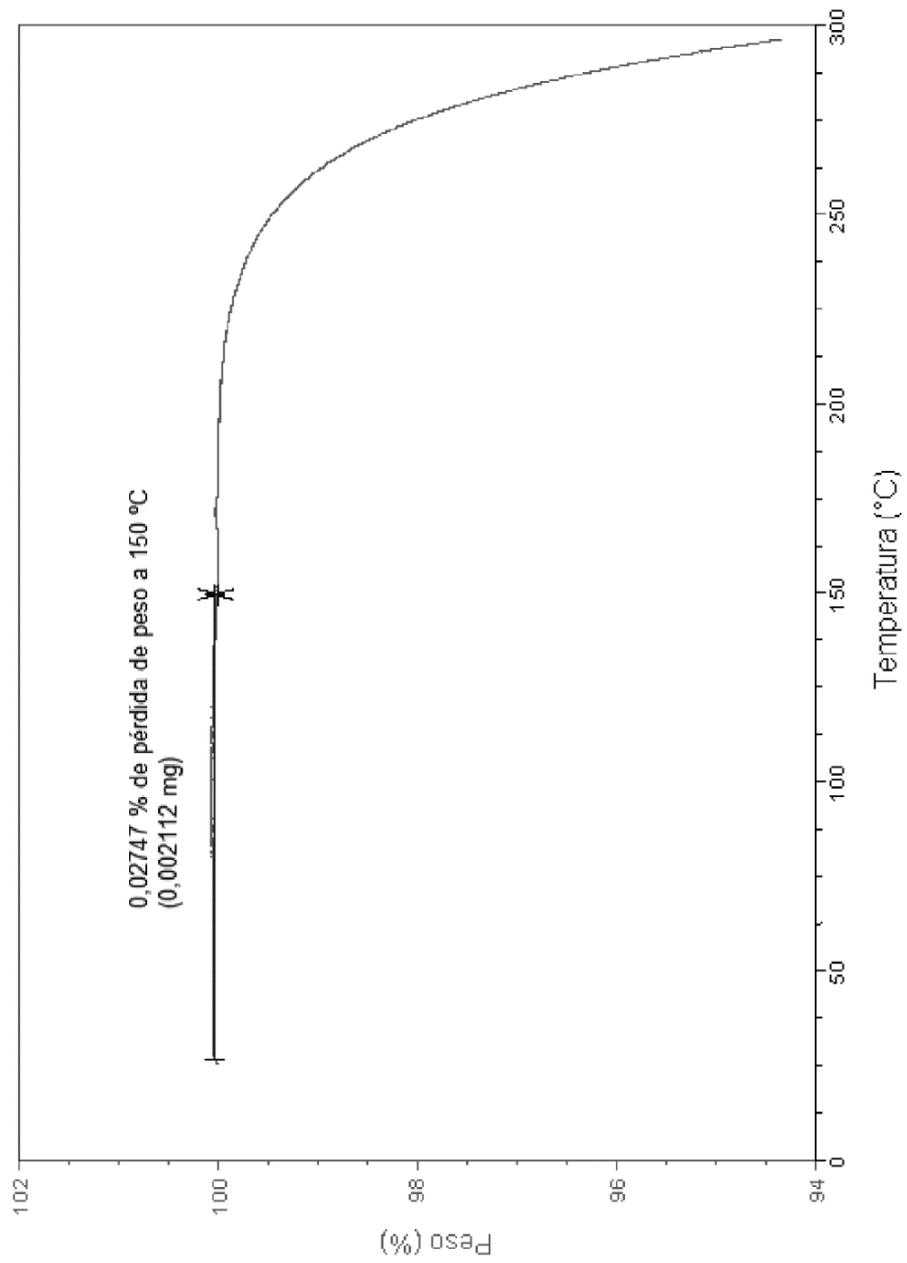


FIG. 4
Isotermas de sorción de humedad de la forma NI del ejemplo 81, isómero 2

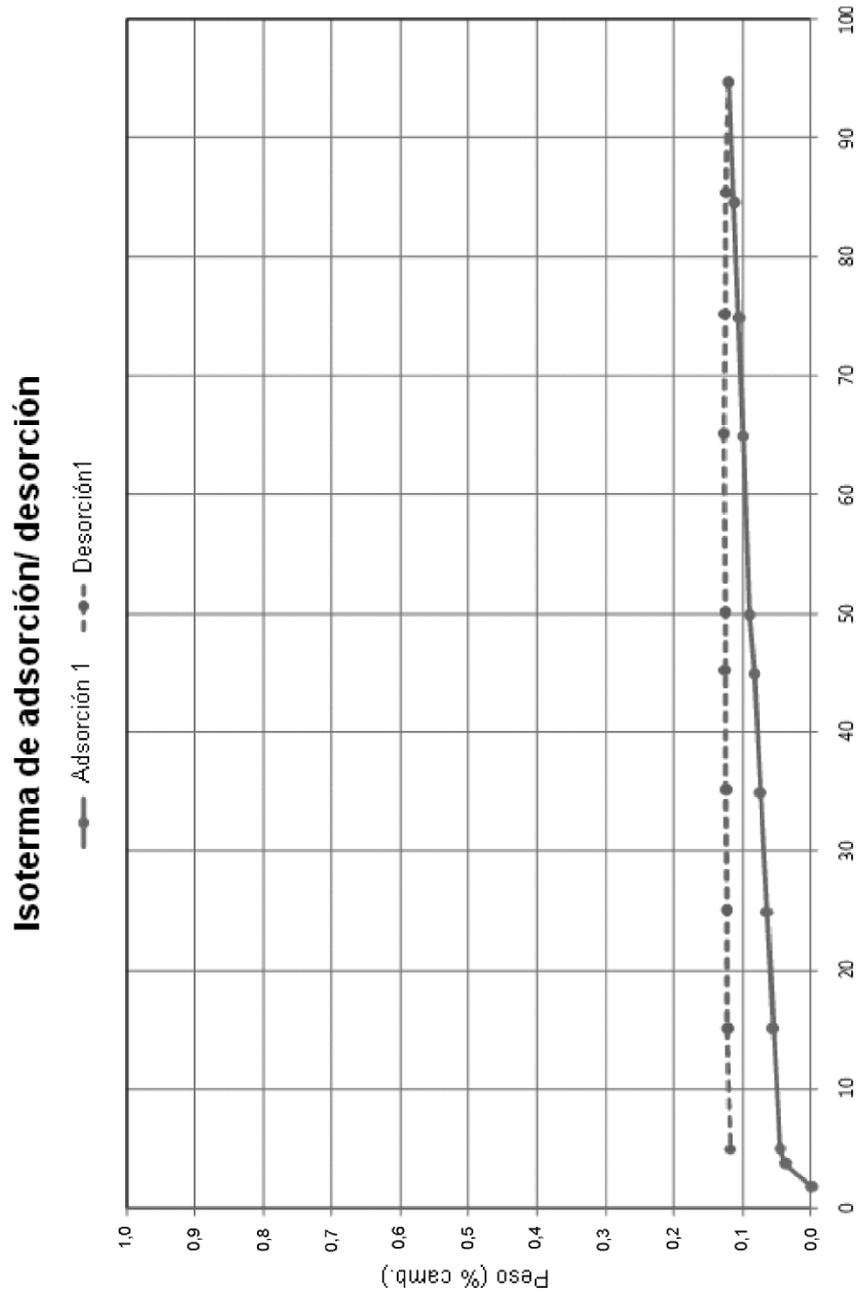


FIG. 5

Curva de fluctuación de la glucosa en ratas, de un estudio de combinación aguda del ejemplo 81, isómero 2 con BMS DPP4i

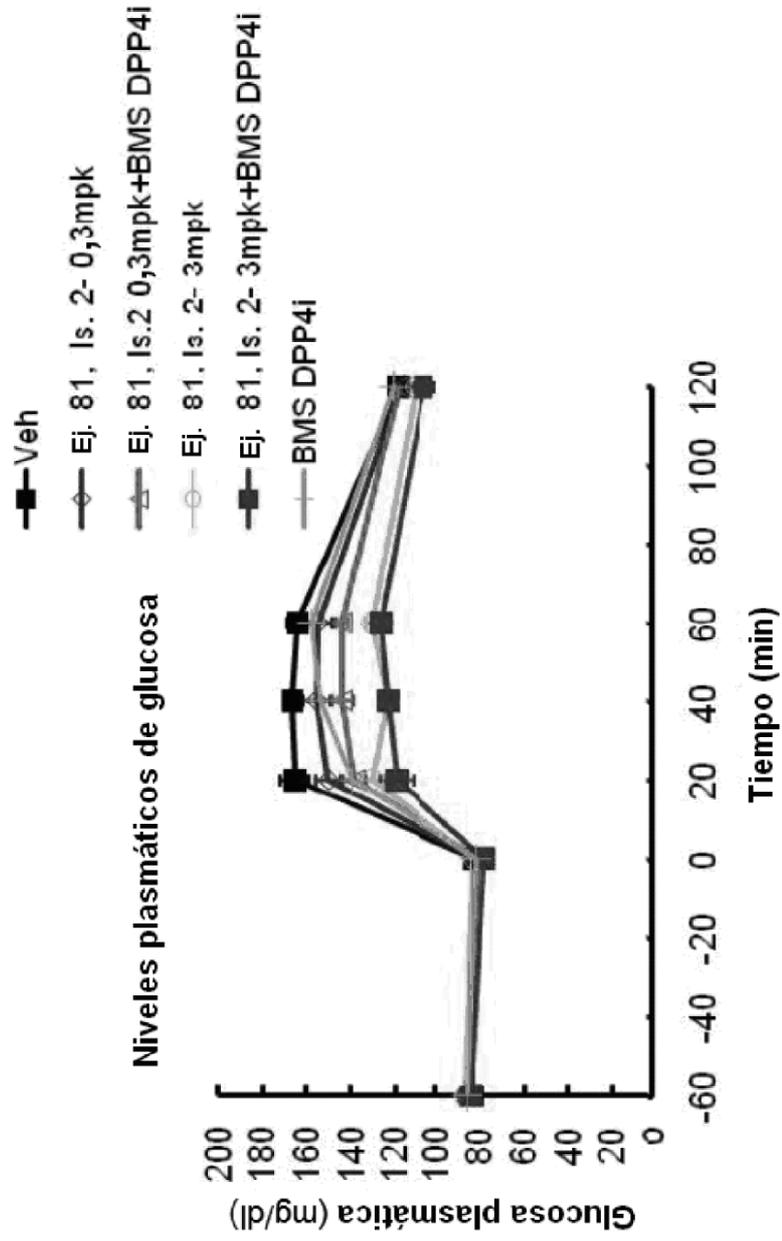
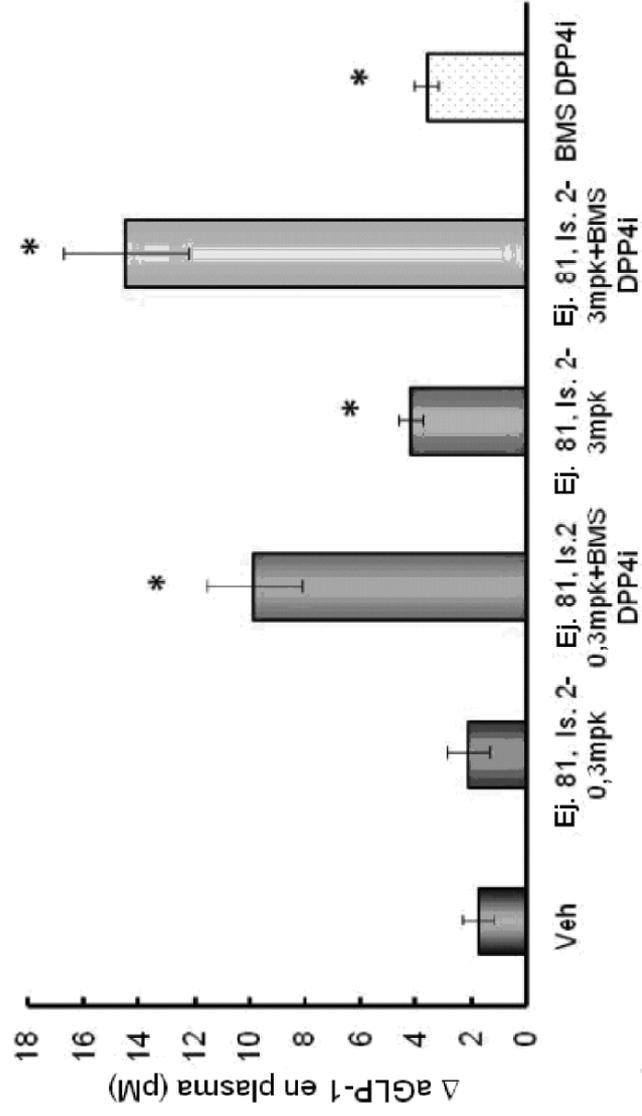


FIG. 6

Niveles plasmáticos de GLP-1 después de la administración a ratas de un estudio, de combinación del ejemplo 81, isómero 2 con BMS DPP4i

Respuesta del GLP-1 activo plasmático en ayunas al tratamiento (Δ -60 a 0 min)



* -P<0,01 frente a vehículo