

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 402**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.05.2015 PCT/US2015/029422**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2015 WO15171733**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2015 E 15723096 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 3140297**

54 Título: **Moduladores de pirrolidina GPR40 para el tratamiento de enfermedades tales como diabetes**

30 Prioridad:

07.05.2014 US 201461989560 P

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

06.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SUN, CHONGQING

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 671 402 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 pirrolidina GPR40 para el tratamiento de enfermedades tales como diabetes

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona novedosos compuestos de pirrolidina con ácido carboxílico sustituido, y análogos de los mismos, que son moduladores del receptor GPR40 acoplado a la proteína G, a composiciones que los contienen y a dichos compuestos para su uso en métodos, por ejemplo, para el tratamiento de la diabetes y dolencias relacionadas.

Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus es un trastorno progresivamente debilitante de proporciones epidémicas que produce varias complicaciones microvasculares y macrovasculares y morbilidad. El tipo más habitual de diabetes, diabetes de tipo 2, se caracteriza por una resistencia a la insulina creciente asociada con una secreción de insulina inadecuada después de un periodo de hiperinsulinemia compensatoria. Hay pruebas de que los ácidos grasos libres (FFA, por sus siglas en inglés) alteran la secreción de insulina desde las células β primarias, principalmente potenciando la secreción de insulina dependiente de la glucosa (GSIS). Se sabe que los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) expresados en células β modulan la liberación de insulina en respuesta a cambios en los niveles de glucosa en plasma. GPR40, también conocido como receptor de ácido graso 1 (FFAR1), es un receptor de FFA unido a membrana que se expresa preferentemente en los islotes pancreático y específicamente en las células β y media en la secreción de insulina mediada por los ácidos grasos de cadena larga. GPR40 también se expresa en las células enteroendocrinas, en las que la activación fomenta la secreción de hormonas incretinas intestinales, tales como GLP-1, GIP, CCK y PYY. Para disminuir la carga médica de la diabetes de tipo 2 a través de un control glicémico mejorado, los compuestos moduladores de GPR40 tienen la promesa de ejercer un efecto de incretina para fomentar GSIS así como el de una potencial combinación con una amplia gama de fármacos antidiabéticos.

Los documentos WO 2014/078609 y WO 2011/044073 divulgan compuestos tales como los moduladores del receptor GPR40 acoplado a la proteína G que se pueden usar como medicamentos.

La presente invención se refiere a novedosos compuestos de pirrolidina sustituida que tienen la capacidad de modular GPR40. Por tanto, dichos compuestos son potencialmente útiles para el tratamiento de diabetes y dolencias relacionadas.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de pirrolidina sustituida, y sus análogos de la misma, que son útiles como moduladores de GPR40, incluidos estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos o solvatos de los mismos.

En el presente documento también se divulgan procesos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos o solvatos de los mismos.

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

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

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con GPR40, tales como diabetes y dolencias relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes, las complicaciones macrovasculares asociadas con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y las dolencias que lo componen, trastornos del metabolismo de la glucosa, obesidad y otras enfermedades.

Los compuestos de la invención pueden usarse en terapia.

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

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

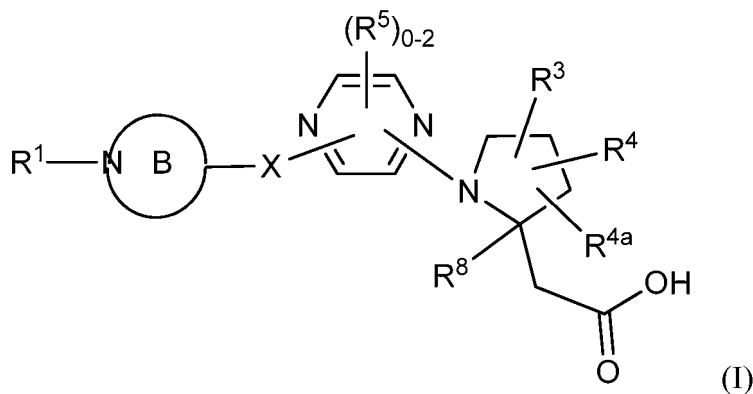
Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las

reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

5 I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente divulgación proporciona, entre otras cosas, un compuesto de fórmula (I):



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

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

el anillo B es independientemente un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros saturado que contiene átomos de carbono, el átomo de nitrógeno mostrado en el anillo B y 0-1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S; y el anillo B está sustituido con 0-4 R²;

20 R¹ es independientemente fenilo, bencilo, naftilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S; en el que dichos fenilo, bencilo, naftilo y heteroarilo están sustituidos, cada uno de ellos, con 0-3 R⁶;

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

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

30 cuando dos grupos R² están unidos al mismo átomo de carbono, se pueden combinar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar un espiroanillo de 3 a 6 miembros que contiene átomos de carbono;

35 R³ se selecciona independientemente entre: H, halógeno, CN, OH, CO₂H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹⁰, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-1 R¹⁰, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-1 R¹⁰, haloalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹⁰, haloalcoxi C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹⁰, -(O)(CH₂)₁₋₂O(CH₂)₁₋₄ R¹⁰, OR⁹, SR⁹, C(O)OR⁹, CO₂R⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, CONHR⁹, -(O)_n-(CH₂)_m-(fenilo sustituido con 0-2 R¹⁰), y -(O)_n-(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O, y S); en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R¹⁰;

R⁴ y R^{4a} se seleccionan independientemente entre: H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, y carbociclo -(CH₂)_m-C₃₋₆;

40 R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;

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

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

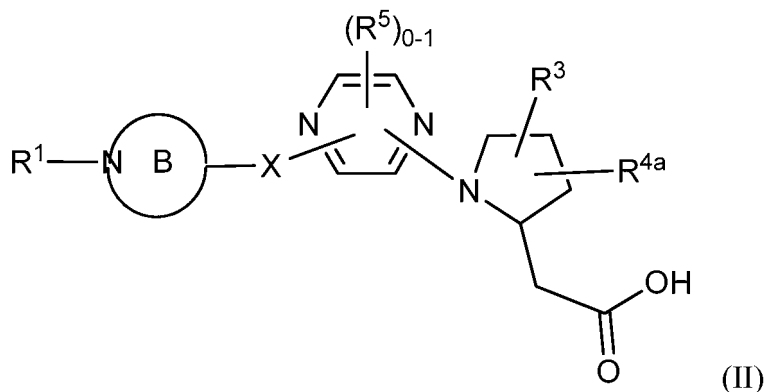
R⁸ se selecciona independientemente entre: H y alquilo C₁₋₄;

50 R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₆ sustituido con sustituido con 0-1 R¹⁰, y haloalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹⁰;

R¹⁰, en cada caso, se selecciona independientemente entre: CN, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), y tetrazolilo;

R^{11} , en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, alquilo C_{1-4} y bencilo;
 R^{12} , en cada caso, se selecciona independientemente entre: OH, halógeno, CN, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CO_2 (alquilo C_{1-4}), y tetrazolilo;
 m, en cada caso, es independientemente 0, 1 o 2; y
 n, en cada caso, es independientemente 0 o 1.

En un segundo aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en el que R^4 es hidrógeno y R^8 es hidrógeno, caracterizado además por la Fórmula (II):

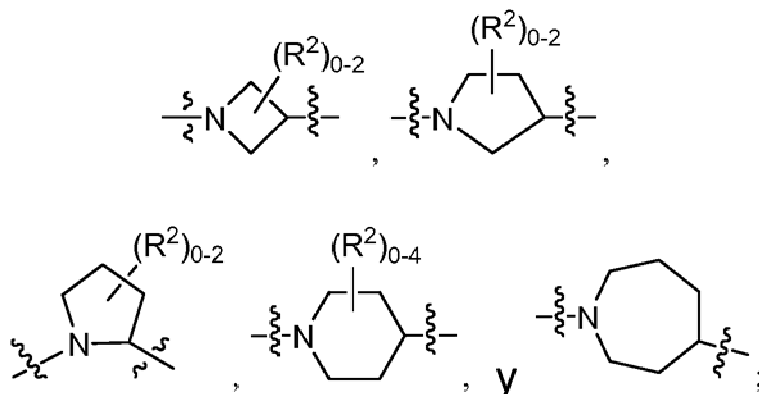


o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, en el que:

X se selecciona independientemente entre: O, $N(CH_3)$, CH_2 , CH_2O , y CH_2CH_2O ;
 el anillo B es independientemente un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y el átomo de nitrógeno mostrado en el anillo B; y el anillo B está sustituido con 0-4 R^2 ;
 R^1 es independientemente fenilo, bencilo, naftilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{11} , O y S; en el que dichos fenilo, bencilo, naftilo y heteroarilo están sustituidos, cada uno de ellos, con 0-3 R^6 ;
 R^2 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: =O, OH, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 R^{12} , alcoxi C_{1-4} sustituido con 0-1 R^{12} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , y bencilo;
 cuando dos grupos R^2 están unidos a dos átomos de carbono diferentes, se pueden combinar para formar un puente de átomo de carbono de 1 a 3 miembros sobre el anillo B;
 cuando dos grupos R^2 están unidos al mismo átomo de carbono, se pueden combinar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar un espiroanillo de 3 a 6 miembros que contiene átomos de carbono;
 R^3 se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-6} sustituido con 0-1 R^{10} , alcoxi C_{1-6} sustituido con 0-1 R^{10} , haloalquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 R^{10} , y haloalcoxi C_{1-4} sustituido con 0-1 R^{10} , y $-O(CH_2)_{1-2}O(CH_2)_{1-4}R^{10}$;
 R^{4a} se selecciona independientemente entre: H, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , y carbociclo $-(CH_2)_m-C_{3-6}$;
 R^5 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , y haloalcoxi C_{1-6} ;
 R^6 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C_{1-4} , CN, SO_2 (alquilo C_{1-2}), N (alquilo C_{1-4})₂, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-8} sustituido con 0-1 R^7 , alcoxi C_{1-4} sustituido con 0-1 R^7 , carbociclo $-(O)_n-(CH_2)_m-(C_{3-6}$ sustituido con 0-2 R^7), $-(CH_2)_m$ -(naftilo sustituido con 0-2 R^7), y $-(CH_2)_m$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R^7);
 R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , SCF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , NH (alquilo C_{1-4}), N (alquilo C_{1-4})₂, SO_2 (alquilo C_{1-2}), y fenilo;
 R^{10} , en cada caso, se selecciona independientemente entre: CN, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CO_2 (alquilo C_{1-4}), SO_2 (alquilo C_{1-4}), y tetrazolilo;
 R^{11} , en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, alquilo C_{1-4} y bencilo;
 R^{12} , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, CN, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CO_2 (alquilo C_{1-4}), y tetrazolilo;
 m, en cada caso, es independientemente 0, 1 o 2; y
 n, en cada caso, es independientemente 0 o 1.

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

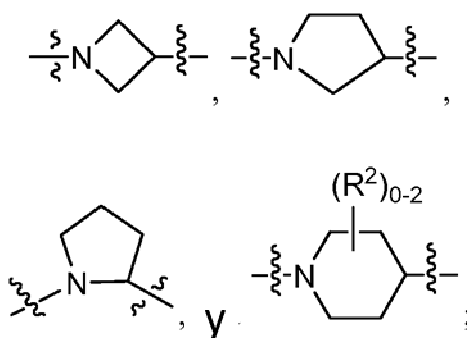
el anillo B se selecciona independientemente entre:



- 5 R^1 es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R^6 o un heteroarilo sustituido con 0-2 R^6 ; en el que dicho heteroarilo se selecciona entre: furanilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, y pirazinilo;
 R^2 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: OH, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 CN, alcoxi C_{1-4} , bencilo, y tetrazolilmetilo;
 10 R^3 se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 R^{10} , alcoxi C_{1-4} sustituido con 0-1 R^{10} , haloalquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 R^{10} , y haloalcoxi C_{1-4} sustituido con 0-1 R^{10} ;
 R^{4a} se selecciona independientemente entre: H, halogenoalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , y cicloalquilo C_{3-6} ;
 R^6 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 alquilo C_{1-4} , cicloalquenilo C_{5-6} sustituido con 0-2 alquilo C_{1-4} , y
 15 bencilo; y
 R^{10} , en cada caso, se selecciona independientemente entre: CN, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CO_2 (alquilo C_{1-4}), y tetrazolilo.

20 En un cuarto aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de Fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores, en el que:

el anillo B se selecciona independientemente entre:



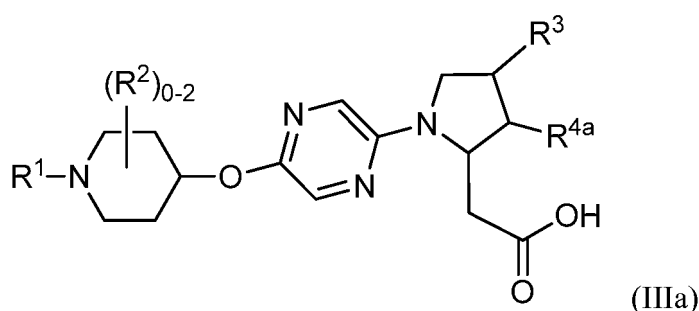
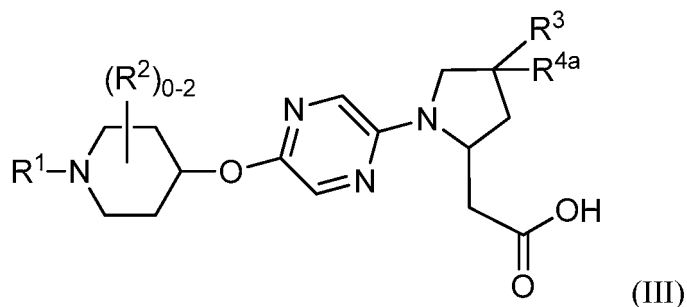
- 25 R^1 , en cada caso, es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R^6 , piridinilo sustituido con 0-2 R^6 , pirazinilo sustituido con 0-2 R^6 , pirimidinilo sustituido con 0-2 R^6 , o tiazolilo sustituido con 0-2 R^6 ; y
 R^2 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y tetrazolilmetilo.
 30

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

- 35 R^1 , en cada caso, es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R^6 o piridinilo sustituido con 0-2 R^6 ;
 R^3 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} sustituido con 0-1 alcoxi C_{1-4} , y haloalquilo C_{1-4} ; y
 R^6 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 alquilo C_{1-4} , cicloalquenilo C_{5-6} sustituido con 0-2 alquilo C_{1-4} , y

bencilo.

En un sexto aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de Fórmula (III) o (IIIa):



5

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

- 10 R^1 , en cada caso, es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R^6 o piridinilo sustituido con 0-2 R^6 ;
 R^2 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ;
 R^3 , en cada caso, es independientemente: alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} sustituido con 0-1
alcoxi C_{1-4} , y haloalquilo C_{1-4} ;
 R^{4a} , en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , y ciclopropilo;
15 R^5 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, haloalquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-6} ; y
 R^6 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6}
sustituido con 0-2 alquilo C_{1-4} , y cicloalqueno C_{5-6} sustituido con 0-2 alquilo C_{1-4} .

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

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

25

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de $CE_{50} \leq 5 \mu M$ para *hGPR40*.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de $CE_{50} \leq 1 \mu M$ para *hGPR40*.

30

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de $CE_{50} \leq 0,5 \mu M$ para *hGPR40*.

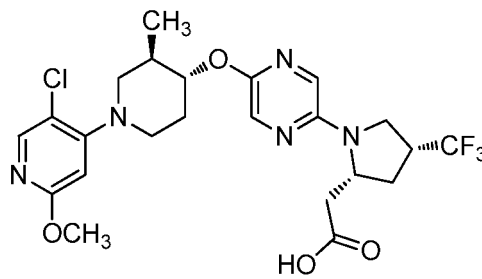
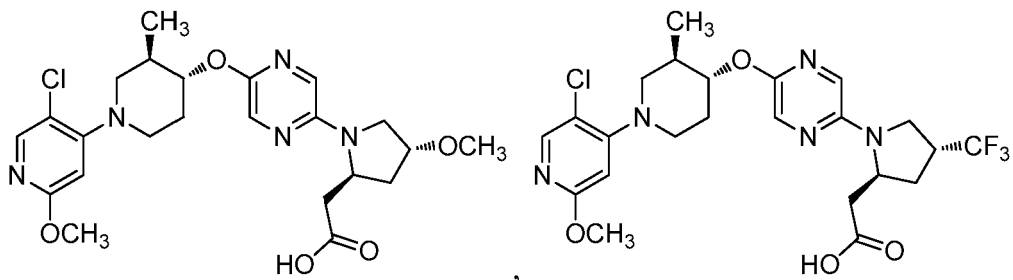
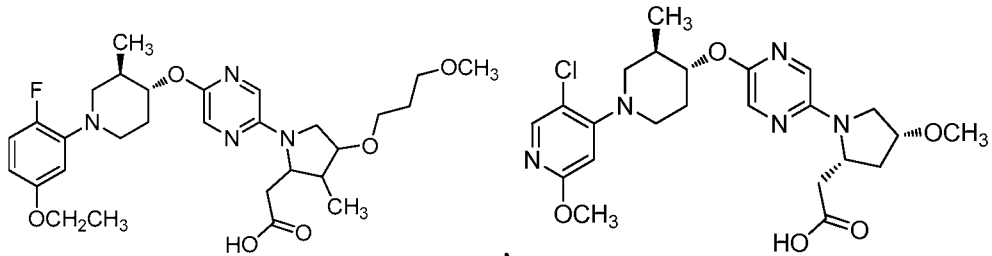
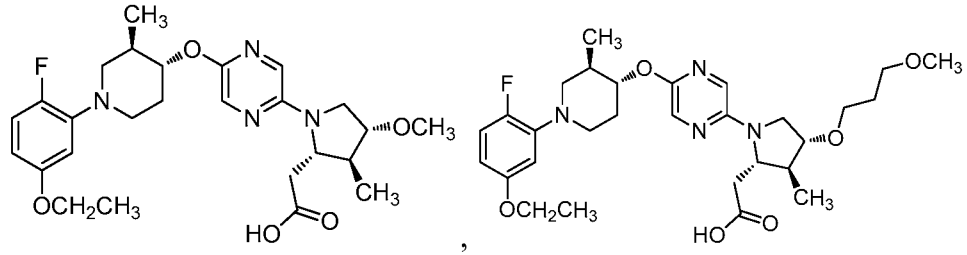
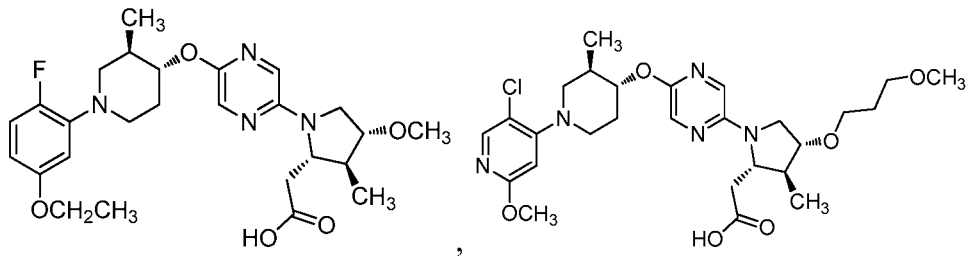
En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de $CE_{50} \leq 0,2 \mu M$ para *hGPR40*.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de $CE_{50} \leq 0,1 \mu M$ para *hGPR40*.

35

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

Realizaciones adicionales de la invención incluyen compuestos que tienen la estructura:

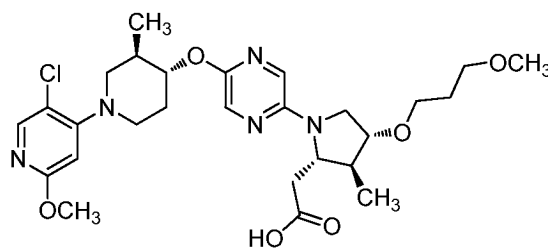


5

10

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

Otra realización de la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:

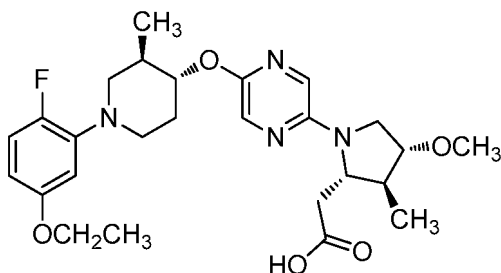


15

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

Otra realización de la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:

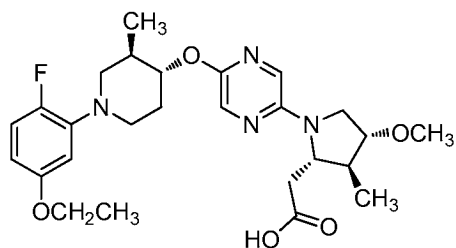
5



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

Otra realización de la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:

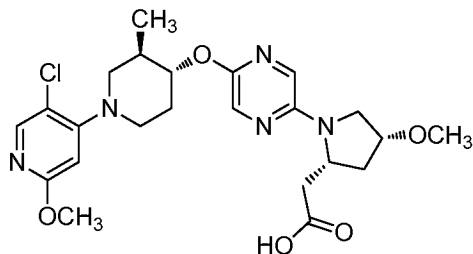
10



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

Otra realización de la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:

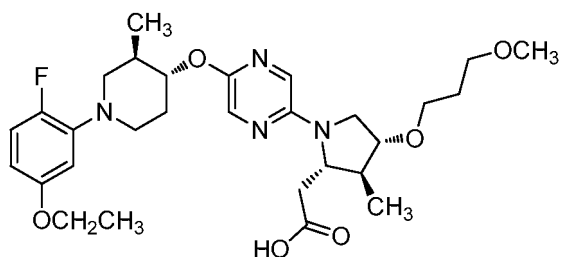
15



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

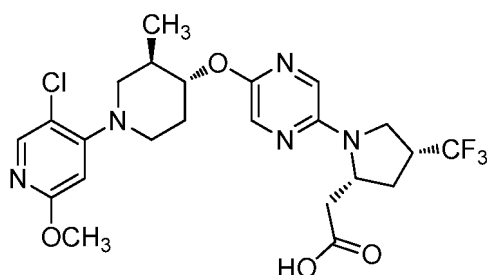
20

Otra realización de la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



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

Otra realización de la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



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

5 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, un polimorfo o un solvato del mismo.

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

15 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un transportador 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, un polimorfo o un solvato del mismo.

20 Se divulga también en el presente documento un proceso para producir un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo.

Se divulga también un intermedio para producir un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo.

25 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los ejemplos de uno o más agentes terapéuticos adicionales, de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes hipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antiestenténóticos, agentes antipancaeáticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexigénicos y supresores del apetito.

35 En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que los agentes terapéuticos adicionales son, por ejemplo, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-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 entre dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y remagliflozina).

40 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").

45 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).

50 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con GPR40, comprendiendo el método administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

55 Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de GPR40 que se pueden prevenir, modular o tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, enfermedad del riñón diabético, lesión renal aguda, síndrome cardiorrenal, síndrome coronario agudo, cicatrización retardado de las heridas, aterosclerosis y sus secuelas, funcionamiento cardíaco anómalo,

5 insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia del miocardio, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, enfermedad de hígado graso, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), isquemia no cardíaca, pancreatitis, trastornos lipídicos, y enfermedades hepáticas tales como EHNA (esteatohepatitis no alcohólica), EHGNA (enfermedad del hígado graso no alcohólica), cirrosis hepática, enfermedades inflamatorias del intestino que incorporan colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, enfermedad celiaca, artrosis, nefritis, psoriasis, dermatitis atópica, e inflamación de la piel.

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

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

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

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

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

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

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

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

55 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en terapia para el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con GPR40.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con GPR40.

60 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método de tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con GPR40, comprendiendo el procedimiento administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un primer y un segundo agente terapéutico, en el que el primer agente terapéutico es el compuesto de la presente invención. Preferiblemente, el segundo agente terapéutico, por ejemplo, un inhibidor de DPP4 (por ejemplo, un miembro seleccionado de saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, linagliptina y alogliptina).

65 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente

invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o secuencial en terapia.

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

En los casos en los que se desee, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con uno o más tipos diferentes de agentes antidiabéticos y/o uno o más tipos diferentes de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección. El otro tipo de agente antidiabético que se puede emplear opcionalmente junto con el modulador del receptor de GPR40 de la presente invención puede ser uno, dos, tres o más agentes antidiabéticos o agentes antihiper glucémicos que pueden administrarse por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección para producir un beneficio farmacológico adicional.

El agente antidiabético utilizado junto con el modulador del receptor de GPR40 de la presente invención incluyen, pero sin limitación, secretagogos de la insulina o sensibilizantes de la insulina, otros moduladores del receptor de GPR40 u otros agentes antidiabéticos. 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 PPAP γ , tales como tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas dobles de PPAR α/γ (por ejemplo, muraglitazar, tesaglitazar y aleglitazar), activadores de la 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)), análogos de amilina, tales como pramlintida y/o insulina.

El modulador del receptor de GPR40 de la presente invención también puede usarse opcionalmente junto con agentes para tratar complicaciones de la diabetes. Estos agentes incluyen inhibidores de PKC y/o inhibidores de AGE.

El modulador del receptor de GPR40 de la presente divulgación también pueden emplearse opcionalmente en combinación con uno o más agentes hipofágicos y/o de pérdida de peso, tales como dietilpropión, fendimetrazina, fentermina, orlistat, sibutramina, lorcaserina, pramlintida, topiramato, antagonistas 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 5HT2c y similares. El modulador del receptor de GPR40 de la presente invención también se puede emplear junto con un agonista del receptor del péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1 R), tal como exenatida, liraglutida, GLP-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37), que pueden administrarse por inyección, por vía intranasal o mediante dispositivos transdérmicos o bucales.

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

III. QUÍMICA

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

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

Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente

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

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

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

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquilen" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar no sustituido, o sustituido con al menos un hidrógeno que está sustituido por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C₀" o "alquilen C₀", se pretende indicar un enlace directo.

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

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

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

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

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

Tal como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "resto carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, o un anillo bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9,

10, 11, 12, o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se muestra anteriormente, los anillos con puente también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, salvo que se especifique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, fenilo, indanilo y tetrahidronaftilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Se produce un anillo con puente cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno a dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

Grupos "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos, que incluyen, por ejemplo, fenilo y naftilo. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Lewis, R.J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13a Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1997. "Arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo y naftilo.

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

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

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, imidazopiridazinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-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, pirazolopirimidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridoxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo,

isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, imidazolopiridinilo, imidazopiridazinilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirazolopiridinilo y pirazolopirimidinilo.

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

Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillo heterocíclico de 9 o 10 miembros estable que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

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

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

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomos tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolano y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno está sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en la que R es H u otro sustituyente, si está definido). Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse (es decir, N→O y S(O)_p, en la que p es 0, 1 o 2).

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

Los anillos con puentes también se incluyen en la definición de heterociclo. Se produce un anillo con puente cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos (es decir, C, O, N, o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos con puente incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector de amina" significa cualquier grupo conocido en la técnica de la síntesis orgánica para la protección de grupos amina que sea estable a un agente reductor de éster, una hidrazina disustituida, R₄-M y R₇-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente de ciclación. Dichos grupos protectores de amina que encajan en estos criterios incluyen los enumerados en Wuts, P. G. M. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, Wiley (2007) y The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, Nueva

York (1981). Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero sin limitación, los siguientes: (1) los de tipo acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo; (2) los de tipo carbamato aromático, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilo sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo, y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc); (3) los de tipo carbamato alifático, tales como *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) los tipo alquil carbamato cíclicos tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) los tipo alquilo tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano tal como trimetilsilano; (7) los tipos que contienen tiol tales como feniltiocarbonilo y ditiassuccinoílo; y (8) los de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y los de tipo alquilo sustituidos, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo, y f-butilo; y los de tipo trialquilsilano, tales como trimetilsilano.

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

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

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

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

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

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

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

Tal como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en las que el compuesto precursor se modifica fabricando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico y similares.

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

22ª edición, Pharmaceutical Press, Londres, R. U. (2012).

Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco (no forman parte de la invención). Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármaco. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véanse:

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

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

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

La presente invención también incluye compuestos de la invención marcados isotópicamente, en los que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ²H (también representado como 'D' por deuterio) y ³H, carbono (tales como ¹¹C, ¹³C, y ¹⁴C, nitrógeno, tales como ¹³N y ¹⁵N, oxígeno, tales como ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O. Algunos compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, ³H, y carbono-14, ¹⁴C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, ²H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o necesidades de dosis reducidas, y, por tanto, se pueden preferir en determinadas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ¹¹C, ¹⁵O, y ¹³N, puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato. Los compuestos de la invención marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a aquellos descritos en el presente documento, usando un reactivo adecuado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado que de otro modo se emplea.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas disolventes, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos el solvato podrá aislarse, por ejemplo cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos ilustrativos incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

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

forma de un sólido.

Las abreviaturas usadas en el presente documento, se definen del siguiente modo: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "Å" para "Angstroms", "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml o ml" para mililitro o mililitros, "µl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "N" para normal, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o min, "h" para hora o h, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "kpa, (psi)" para kilopascal (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "ac" para "acuoso", "sat" o "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para cromatografía líquida espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase invertida, "HPLC RP-Prep" para HPLC preparativa en fase invertida, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para duplete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

	AcCl	cloruro de acetilo
20	Ac ₂ O	anhídrido acético
	AcOH	ácido acético
	ADDP	1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina
	Ag ₂ O	óxido de plata
	atm	atmósfera
25	9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
	BF ₃ ·OEt ₂	dietileterato trifluoruro de boro
	BF ₃ ·SMe ₂	trifluoruro de boro · sulfuro de dimetilo
	BH ₃ ·DMS	complejo borano-sulfuro de dimetilo
	Bn	bencilo
30	Boc	<i>tert</i> -butiloxycarbonilo
	Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
	Bu	butilo
	n-BuOH	n-butanol
	Bu ₃ P	tributilfosfina
35	CDCl ₃	cloroformo deuterado
	CD ₂ Cl ₂	diclorometano deuterado
	ADNc	ADN complementario
	CH ₂ Cl ₂ o DCM	diclorometano
	CH ₃ CN o MeCN	acetonitrilo
40	CHCl ₃	cloroformo
	CSA	ácido alcanforsulfónico
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
	Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
	CuI	yoduro de cobre (I)
45	CuBr·SMe ₂	complejo de bromuro de cobre-sulfuro de dimetilo
	DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre
	DBAD	azodicarboxilato de di- <i>tert</i> -butilo
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
50	DIPEA	diisopropiletilamina
	DMAP	4-(dimetilamino)piridina
	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DiBPF	1,1'-bis(di- <i>tert</i> -butilfosfino)ferroceno
55	EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
	Et	etilo
	Et ₂ O	éter dietílico
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
60	H ₂	hidrógeno molecular
	H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
	H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
	HCl	ácido clorhídrico
	Hex	hexanos
65	<i>i</i> -Bu	isobutilo
	<i>i</i> -Pr	isopropilo

	<i>i</i> -PrOH o IPA	isopropanol
	KCN	cianuro de potasio
	K ₂ CO ₃	carbonato potásico
	K ₂ HPO ₄	fosfato dipotásico
5	KHSO ₄	bisulfato potásico
	KI	yoduro potásico
	KOH	hidróxido potásico
	KOtBu	<i>tert</i> -butóxido potásico
	K ₃ PO ₄	fosfato tripotásico
10	LAH	hidruro de litio y aluminio
	LDA	diisopropilamida de litio
	L.G.	grupo saliente
	LHMDS	hexametildisilazida de litio
	LiBH ₄	borohidruro de litio
15	LiOH	hidróxido de litio
	L-Selectride	tri- <i>sec</i> -butilborohidruro de litio
	Me	metilo
	MeI	yodometano
	MeLi	metil litio
20	MeOH	metanol
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	MsCl	cloruro de metanosulfonilo
	NaDCC	dicloroisocianurato sódico
	NaHMDS	hexametildisilazida sódica
25	NaNO ₂	nitrito sódico
	Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
	Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato sódico
	NaBH ₄	borohidruro sódico
	NaCl	cloruro sódico
30	NaCN	cianuro sódico
	NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
	NaH	hidruro sódico
	NaHCO ₃	bicarbonato sódico
	NaOH	hidróxido sódico
35	NaOtBu	<i>tert</i> -butóxido sódico
	NH ₃	amoníaco
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
	NH ₄ OH	hidróxido de amonio
40	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
	Pd/C	paladio sobre carbono
	PdCl ₂ (dppf)	dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II)
	PdCl ₂ (dtbpf)	[1,1'-bis(di- <i>tert</i> -butilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II)
	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
45	Pd(Ph ₃ P) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
	P.G.	grupo protector
	Ph	fenilo
	Ph ₃ P	trifenilfosfina
	Pr	propilo
50	PS	poliestireno
	PtO ₂	óxido de platino(IV)
	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	SiO ₂	óxido de silicio
	SPhos	2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo
55	precatalizador SPhos	aducto de cloro(2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil) [2-(2-aminoetilfenil)]paladio (II)-metil- <i>t</i> -butil éter
	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
	<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
	TBDPS-Cl	<i>tert</i> -butilclorodifenilsilano
60	TBS-Cl	cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
	TBSOTf	trifluorometanosulfonato de <i>tert</i> -butildimetilsililo
	TCCA	ácido tricloroisocianúrico
	TEA o NEt ₃	triethylamina
	TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
65	TFA	ácido trifluoroacético
	Tf ₂ O	anhídrido trifluorometanosulfónico

THF	tetrahidrofurano
TMS-Cl	clorotrimetilsilano
TsCl	cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo
TsOH o pTsOh	ácido <i>para</i> -toluenosulfónico
5 XPhos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo

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

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

SÍNTESIS

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

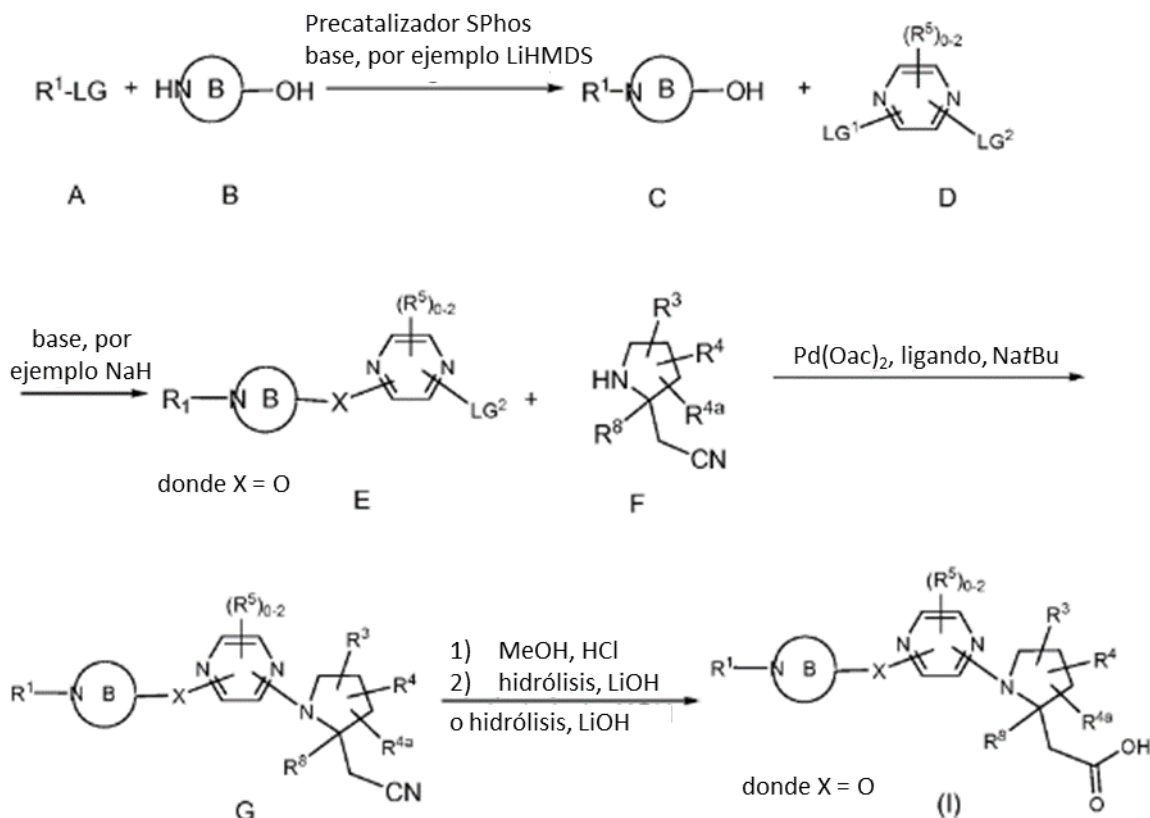
Los métodos para sintetizar una amplia variedad de compuestos de pirrolidina sustituida útiles como materiales de partida para la preparación de compuestos de la presente invención son bien conocidos en la técnica. Para ver ejemplos de métodos útiles para la preparación de materiales de pirrolidina, véanse las siguientes referencias, y las citas incluidas en dichos documentos: Katritzky et al., eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press Inc., Nueva York (1996); Bellina, F. et al., *Tetrahedron*, 62:7213 (2006); Wolfe, J.P., *Eur. J. Org. Chem.*, 571 (2007); Deng, Q.-H. et al., *Organic Letters*, 10:1529 (2008); Pisaneschi, F. et al., *Synlett*, 18:2882 (2007); Najera, C. et al., *Angewandte Chemie, Edición Internacional*, 44(39):6272 (2005); Sasaki, N.A., *Methods in Molecular Medicine*, 23(Peptidomimetics Protocols):489 (1999); Zhou, J.-Q. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 57(12):3328 (1992); Coldham, I. et al., *Tetrahedron Letters*, 38(43):7621 (1997); Schlummer, B. et al., *Organic Letters*, 4(9):1471 (2002); Larock, R.C. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 59(15):4172 (1994); Galliford, C.V. et al., *Organic Letters*, 5(19):3487 (2003); Kimura, M. et al., *Angewandte Chemie, Edición Internacional*, 47(31):5803 (2008); Ney, J.E. et al., *Adv. Synth. Catal.*, 347:1614 (2005); Paderes, M.C. et al., *Organic Letters*, 11(9):1915 (2009); Wang, Y.-G. et al., *Organic Letters*, 11(9):2027 (2009); Cordero, F.M. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 74(11):4225 (2009); Hoang, C.T. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 74(11):4177 (2009). Luly, J.R. et al., *Journal of the American Chemical Society*, 105:2859 (1983); Kimball, F.S. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16:4367 (2008); Bertrand, M. B. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 73(22):8851 (2008); Browning, R.G. et al., *Tetrahedron*, 60:359 (2004); Ray, J.K. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2(12):1417 (1994); Evans, G.L. et al., *Journal of the American Chemical Society*, 72:2727 (1950); Stephens, B.E. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 74(1):254 (2009); Spangenberg, T. et al., *Organic Letters*, 11(2):261 (2008); y Qiu, X.-L. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 67(20):7162 (2008).

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden sintetizar partiendo de pirazina D sustituida D (LG1 puede ser igual o no igual a LG2) mediante acoplamiento con el alcohol C usando una base, *por ejemplo*, NaH, para dar el intermedio E como se representa gráficamente en el Esquema 1. El alcohol C se puede preparar por desplazamiento del LG en el intermedio A mediante la amina B usando el precatizador S-Phos y una base, tal como LiHMDS u, opcionalmente mediante un desplazamiento no catalizado de LG en el intermedio A. El intermedio G se puede sintetizar acoplado pirrolidina F al intermedio E usando un catalizador de paladio, *por ejemplo*, Pd(OAc)₂, un ligando de fosfina, tal como

1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno en presencia de una base, por ejemplo, *tert*-butóxido de sodio. El grupo ciano del intermedio G se puede convertir en un éster metílico mediante un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico en presencia de metanol, después hidrolizarse con LiOH, o hidrolizarse directamente con KOH para proporcionar compuestos de Fórmula (I).

5

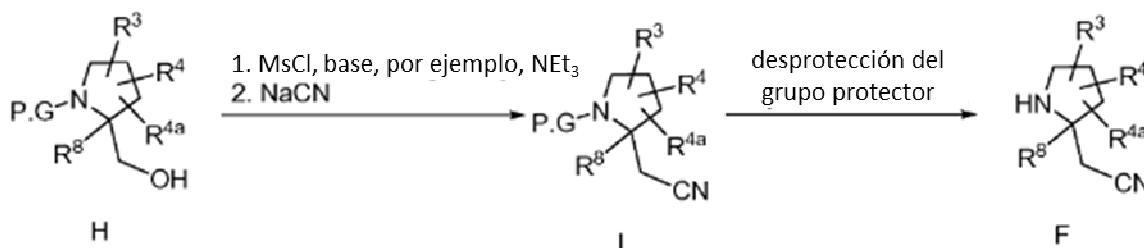
Esquema 1



El intermedio F se puede sintetizar mediante activación de pirrolidino H N-protegido con cloruro de metanosulfonilo y una base, por ejemplo Et_3N , y desplazamiento con cianuro sódico al nitrilo I. La eliminación del P.G. del intermedio I, tal como mediante hidrogenólisis (cuando P.G. es un grupo Cbz) o hidrólisis catalizada por ácidos (cuando P.G. es un grupo Boc) para proporcionar el intermedio F.

10

Esquema 2



IV. BIOLOGÍA

15

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 anomalías en la homeostasis de la glucosa, que da como resultado una glucosa en sangre elevada. La diabetes es un síndrome con componentes metabólicos, vasculares y neuropáticos relacionados entre sí. La anomalía metabólica se caracteriza por lo general por hiperglucemia y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, producidas por una secreción de insulina inexistente o reducida, y/o una secreción de insulina ineficaz. El síndrome vascular consiste en anomalías de los vasos sanguíneos, que producen complicaciones cardiovasculares, retinales y renales. Las

20

anomalías en los sistemas nerviosos autónomo y periférico también son parte del síndrome diabético. Increíblemente, la diabetes es la cuarta causa principal de muerte global por enfermedad, la principal causa de insuficiencia renal en los países desarrollados, la principal causa de pérdida de visión en países industrializados, y tiene el mayor aumento de la prevalencia en los países en vías de desarrollo.

5 La diabetes de tipo 2, que representa el 90 % de los casos de diabetes, se caracteriza por una resistencia a la insulina creciente asociada con una secreción de insulina inadecuada después de un periodo de hiperinsulinemia compensatoria. Los motivos del fallo secundario de las células β no se conocen completamente. Se ha teorizado el daño adquirido o el agotamiento de los islotes pancreáticos y/o factores genéticos que producen susceptibilidad a la
10 insuficiencia secretora de los islotes.

Hay pruebas de que los ácidos grasos libres (FFA, por sus siglas en inglés) alteran la secreción de insulina desde las células β primarias, principalmente potenciando la secreción de insulina dependiente de la glucosa (GSIS). Aunque se reconoce que la glucosa es el principal estimulador de la secreción de insulina desde las células β , otros
15 estímulos, tales como aminoácidos, hormonas, y FFA, también regulan la secreción de insulina. Por lo tanto, en condiciones normales, la secreción de insulina desde las células β en respuesta a una ingesta de alimento se evoca por el estímulo colectivo de los nutrientes, tal como glucosa, aminoácidos, y FFA, y hormonas tales como el péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1), que es una incretina. También se sabe que los ácidos grasos estimulan la secreción de varias hormonas de la saciedad en el intestino, incluidas la colicistoquinina (CCK), GLP-1, y el péptido YY (PYY).

Se sabe que los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) expresados en células β modulan la liberación de insulina en respuesta a cambios en los niveles de glucosa en plasma. GPR40, también conocido como receptor de ácido graso 1 (FFAR1), es un receptor de FFA unido a membrana que se expresa preferentemente en los islotes pancreático y específicamente en las células β . GPR40 (por ejemplo, GPR40 humano, RefSeq ARNm ID
20 NM_005303; *por ejemplo*, GPR40 RefSeq ARNm de ratón ID NM_194057) es un GPCR situado en el cromosoma 19q13.12. GPR40 se activa mediante ácidos grasos de cadena media a larga, y por tanto desencadena una cascada de señalización que da como resultado niveles aumentados de $[Ca^{2+}]_i$ en las β y la posterior estimulación de la secreción de insulina (Itoh et al., Nature, 422:173-176 (2003)). Se ha demostrado que agonistas de molécula pequeña selectivos de GPR40 estimulan el GSIS y reducen la glucosa en sangre en ratones (Tan et al., Diabetes, 57:2211-2219 (2008)). En resumen, cuando se administran activadores de GPR40 a bien a ratones normales o a ratones con propensión a diabetes debido a una mutación genética, antes de llevar a cabo una prueba de tolerancia a glucosa, se observan aumentos en la tolerancia a la glucosa. También se ha observado un aumento de corta duración de los niveles de insulina en plasma en estos ratones tratados. También se ha demostrado que los agonistas de GPR40 restauran GSIS en células β pancreáticas en ratas STZ neonatas, lo que sugiere que los agonistas de GPR40 serán eficaces en personas diabéticas con una alteración en la función y en la masa de las células β . Se sabe que los ácidos grasos estimulan la secreción de varias hormonas de la saciedad en el intestino, incluidas la colicistoquinina (CCK), GLP-1, y el péptido YY (PYY), y se ha demostrado que GPR40 se colocaliza con las células se secretan dichas hormonas (Edfalk et al., Diabetes, 57:2280-2287 (2008) Luo et al., PLoS ONE, 7:1-12 (2012)). También se sabe que los ácidos grasos tienen un papel en el desarrollo y función neuronal, y se ha notificado que GPR40 sería un modulador potencial de los efectos de los ácidos grasos sobre las neuronas (Yamashima, T., Progress en Neurobiology, 84:105-115 (2008)).

Dado el aumento en todo el planeta de la población de pacientes afectada por diabetes de tipo 2, existe necesidad de terapias novedosas que sean eficaces con mínimos acontecimientos adversos. Para disminuir la carga médica de la diabetes de tipo 2 a través de un control glicémico mejorado, se han investigado aquí los compuestos moduladores de GPR40 de la presente invención para estudiar su efecto como incretina para estimular GSIS, así como su combinación potencial con una amplia gama de fármacos antidiabéticos.

El término "modulador" se refiere a un compuesto químico que tiene la capacidad bien de potenciar (por ejemplo, actividad "agonista") o potenciar parcialmente (por ejemplo, actividad "agonista parcial") o inhibir (por ejemplo, actividad "antagonista" o actividad "agonista inverso") una propiedad funcional de una actividad o proceso biológico (por ejemplo, actividad enzimática o la unión a un receptor); dicha potenciación o inhibición puede ser contingente con la aparición de un evento específico, tal como la activación de una ruta de transducción de la señal, internalización del receptor, y/o se puede manifestar solamente en algunos tipos de células.

También es deseable y preferente hallar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con los agentes antidiabéticos conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como ejemplos y no pretenden ser limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, incluyendo biodisponibilidad oral, semivida y eliminación; (b) propiedades farmacéuticas; (c) necesidades de dosificación; (d) factores que reducen las características de la concentración sanguínea del fármaco de pico a valle; (e) factores que aumentan la concentración de principio activo en el receptor; (f) factores que reducen la posibilidad de interacciones clínicas entre fármacos; (g) factores que reducen el potencial de efectos secundarios adversos, incluyendo selectividad frente a otras dianas biológicas; y (h) índice terapéutico mejorado con menos propensión a la hipoglucemia.

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

Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier organismo humano o no humano que podría beneficiarse potencialmente del tratamiento con un modulador de GPR40. Los sujetos ilustrativos incluyen seres humanos de cualquier edad con factores de riesgo de enfermedad metabólica. Los factores de riesgo habituales incluyen, pero sin limitación, edad, sexo, peso, los antecedentes familiares o los signos de resistencia a la insulina, tales como acantosis nigricans, hipertensión, dislipidemia, o síndrome del ovario poliquístico (PCOS).

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

Tal como se usa en el presente documento, "prevenir" o "prevención" abarca el tratamiento preventivo (es decir, profilaxis y/o reducción del riesgo) de una patología subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, dirigidas a la probabilidad de la aparición de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva según factores conocidos por aumentar el riesgo de padecer una patología clínica, en comparación con la población general. Las terapias de "profilaxis" pueden dividirse en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no ha presentado una patología clínica, mientras que la prevención secundaria se define como prevenir una segunda aparición de la misma patología clínica, o una similar.

Tal como se usa en el presente documento, "reducción del riesgo" abarca terapias que reducen la incidencia del desarrollo de una patología clínica. De esta forma, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

Se pretende que "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención que sea eficaz cuando se administra sola o en combinación para modular GPR40 y/o prevenir o tratar los trastornos enumerados en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto preventivo o terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o de manera simultánea.

Ensayo de GPR40 *in vitro*

Ensayo del calcio intracelular basado en FDSS

Se generaron líneas celulares que expresan GPR40 se generan usando el sistema de expresión génica pDEST-3xFLAG y se cultivaron en un medio de cultivo que comprende los siguientes componentes: F12 (Gibco n.º 11765), suero de feto bovino privado de lípidos al 10 %, 250 µg/ml de zeocina y 500 µg/ml de G418. Para realizar la obtención de imágenes con un lector de placas del ensayo de flujo de calcio basado en FLIPR para medir la respuesta del Ca²⁺ intracelular, células que expresaban GPR40 se sembraron en placas de 384 placas (BD Biocoat n.º 356697) a una densidad de 20.000 células/20 µl de medio por pocillo en rojo de fenol y DMEM exento de suero (Gibco n.º 21063-029) y se incubaron durante una noche. Usando los kit números 80500-310 o 80500-301 de BD, las células se incuban con 20 µl por pocillo de solución salina de Hank tamponada con probenecid 1,7 mM, y Fluo-3 a 37°C durante 30 min. Los compuestos se disolvieron en DMSO y se diluyeron hasta las concentraciones deseadas con tampón de ensayo y se añadieron a las células en forma de una solución 3x (20 µl por pocillo). Se usó un lector de fluorescencia/luminiscencia FDSS (Hamamatsu) para leer la respuesta del Ca²⁺ intracelular.

Los ejemplos ilustrados descritos más adelante se analizaron en el ensayo *in Vitro* con GRP40 humana descritos anteriormente y se descubrió una actividad moduladora de hGRP40, notificada como CE₅₀ de hGPR40.

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

Se prepararon ensayos intracelulares IP-One HTRF mediados por GPR40 de ratón, rata y ser humano usando células de riñón embrionario humano HEK293 transfectadas de forma estable con un receptor de GPR40 de ser humano, ratón o rata inducible por tetraciclina. Las células se cultivaron de forma rutinaria en medio de cultivo que contenía DMEM (Gibco n.º Cat. 12430-047), FBS cualificado al 10 % (Sigma, n.º Cat. F2442), 200 µg/ml de higromicina (Invitrogen, Cat. n.º 16087-010) y 1,5 µg/ml de blasticidina (Invitrogen, n.º Cat. R210-01). Aproximadamente 12-15 millones de células se pasaron a un matraz de cultivo de tejido T175 (BD Falcon 353112) con medio de cultivo y se incubaron durante 16-18 horas (durante una noche) a 37°C con CO₂ al 5 %. Al día siguiente, el medio de cultivo se intercambió con medio de crecimiento que contenía 1000 ng/ml de tetraciclina (Fluka Analytical, n.º Cat. 87128) para inducir la expresión de GPR40 durante 18-24 horas en una incubadora a 37°C con CO₂ al 5 %. Tras la inducción, las células se lavaron con PBS (Gibco, n.º Cat. 14190-036) y se desprendieron con Cell Stripper (Cellgro, n.º Cat. 25-056-CL). Se añadieron 10-20 ml de medio de cultivo al matraz, y las células se recogieron en tubos de 50 ml (Falcon, n.º Cat. 352098) y se centrifugaron a 1000 RPM durante 5 minutos. El medio de cultivo se aspiró, y las células se resuspendieron en 10 ml de 1x tampón de estimulación IP-One n Buffer del kit

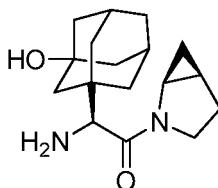
Cisbio IP-One kit (Cisbio, n.º Cat. 62IPAPEJ). Las células se diluyeron a $1,4 \times 10^6$ células/ml en tampón de estimulación.

Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie de 3 veces, 11 puntos, con DMSO en una placa de ensayo REMP (Matrix n.º Cat. 4307) de Biocel (Agilent). Los compuestos se transfirieron a una placa Echo (Labcyte, n.º Cat. LP-0200) y 20 nl de los compuestos diluidos se transfirieron a una placa de ensayo (placa proxi de Perkin Elmer, n.º Cat. 6008289) mediante un dispensador acústico Echo (Labcyte, modelo ECHO550). 14 μ l de las células diluidas se añadieron a continuación a la placa de ensayo con un equipo Thermo (SN 836 330) Combi Drop y se incubaron a temperatura ambiente durante 45 minutos. A continuación, 3 μ l de IP1 acoplado al colorante D2 del kit Cisbio IP-One se añadieron a la placa de ensayo, seguido por 3 μ l de Lumi4-Tb criptato K del kit. La placa se incubó adicionalmente durante 1 hora antes de su lectura en Envision (Perkin Elmer Modelo 2101) con un protocolo HTRF. Los datos de activación para el compuesto experimental para una gama de concentraciones se representaron gráficamente en forma de porcentaje de activación del compuesto experimental (100 % = respuesta máxima). Después de corregir el fondo [(lectura de la muestra - media del control bajo) / (media del control alto - media del control bajo)] (el control bajo es DMSO sin ningún compuesto), se determinaron los valores de CE_{50} . La CE_{50} se define como la concentración del compuesto experimental que produce el 50 % de la respuesta máxima, y se cuantificó usando la ecuación logística de 4 parámetros para ajustar los datos. El valor máximo Y observado (% $Y_{m\acute{a}x}$) se calculó con respecto a un compuesto de referencia patrón de BMS a una concentración final de 0,625 μ M.

Algunos de los Ejemplos ilustrados descritos más adelante se analizaron en el ensayo *in vitro* de GRP40 humana anteriormente descrito, y se descubrió una actividad moduladora de hGRP40 notificada como hGPR40 IP1 EC_{50} .

BMS DPP4i - Compuestos de referencia

BMS DPP4i se describe en Simpkins, L. y col., 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

Los compuestos de la presente invención tienen actividad como moduladores de GPR40, y, por lo tanto, pueden usarse en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de GPR40. Mediante la modulación de GPR40, los compuestos de la presente invención pueden emplearse producción para modular la producción/secreción de insulina y/o hormonas del intestino, tales como GLP-1, GIP, CCK y amilina.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente seres humanos, para el tratamiento de diversas dolencias y trastornos, que incluyen, pero sin limitación, tratamiento, prevención o ralentización de la progresión de la diabetes y afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y las dolencias que lo componen, enfermedades inflamatorias y otras dolencias. Por consiguiente, se cree que los compuestos de la presente invención se pueden usar para prevenir, inhibir o tratar la diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, enfermedad del riñón diabético, lesión renal aguda, síndrome cardiorenal, síndrome coronario agudo, cicatrización retardado de las heridas, aterosclerosis y su secuelas (síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, isquemia del miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca), síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, enfermedad de hígado graso, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles altos de LDL, restenosis vascular, arteriopatía periférica, trastornos lipídicos, enfermedades hepáticas tales como EHNA (esteatohepatitis no alcohólica), EHGNA (enfermedad del hígado graso no alcohólica) y cirrosis hepática, enfermedad neurodegenerativa, deterioro cognitivo, demencia, y tratamiento de los efectos secundarios relacionados con la diabetes, lipodistrofia y osteoporosis consecuencia del tratamiento con corticoesteroides.

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

GPR40 se expresa en células neuronales, y está asociado con el desarrollo y mantenimiento de 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 la presente invención se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos en el presente documento por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación temporalizada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones (incluidas nanosuspensiones, microsuspensiones, dispersiones liofilizadas), jarabes y emulsiones; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intrasternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas); por vía nasal, incluida la administración a las membranas nasales, tal como por pulverización por inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios. Se pueden administrar en solitario, pero generalmente se administrarán con un transportador seleccionado dependiendo de la ruta de administración escogida y la práctica farmacéutica normalizada.

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

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

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

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

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

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

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

Se produce una preparación inyectable típica colocando asépticamente al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg) en un vial, liofilizando y sellando asépticamente. Para su uso, el contenido del vial se

mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

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

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear solos o combinados con otros moduladores de GPR40 o uno o más agentes terapéuticos adicionales útiles para el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados, que incluyen: agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes hipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antiestenténicos, agentes antipancreáticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexigénicos y supresores del apetito.

En los casos en los que se desee, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con uno o más tipos diferentes de agentes antidiabéticos y/o uno o más tipos diferentes de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección. El otro tipo de agente antidiabético que se puede emplear opcionalmente junto con el modulador del receptor de GPR40 de la presente invención puede ser uno, dos, tres o más agentes antidiabéticos o agentes antihiper glucémicos que pueden administrarse por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección para producir un beneficio farmacológico adicional.

Los agentes antidiabéticos usados en la combinación con el compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, secretagogos de la insulina o sensibilizantes de la insulina, otros moduladores del receptor de GPR40 u otros agentes antidiabéticos. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP4i; por ejemplo, sitagliptina, saxagliptina, alogliptina, vildagliptina), biguanidas (por ejemplo, metformina, fenofarina), sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, glimepirida, glipizida), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), agonistas de PPAP γ , tales como tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona), agonistas dobles de PPAR α/γ (por ejemplo, muraglitazar, tesaglitazar, aleglitazar), activadores de la glucocinasa (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 glucosa sódica 2 (SGLT2) (por ejemplo dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, remagliflozina), 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.* (2013), doi: 10.1016/j.bmcl.2013.02.084), análogos de amilina, tales como pramlintide, y/o insulina. Se pueden encontrar revisiones de las terapias actuales y emergentes para el tratamiento de la diabetes en: Mohler, M.L. et al., *Medicinal Research Reviews*, 29(1):125-195 (2009), y Mizuno, C.S. et al., *Current Medicinal Chemistry*, 15:61-74 (2008).

El modulador del receptor de GPR40 de fórmula I también puede usarse opcionalmente junto con agentes para tratar complicaciones de la diabetes. Estos agentes incluyen inhibidores de PKC y/o inhibidores de AGE.

El modulador del receptor de GPR40 de fórmula I también pueden emplearse opcionalmente en combinación con uno o más agentes hipofágicos tales como dietilpropión, 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 5HT2c y similares. El compuesto de estructura I también se puede emplear en combinación con un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 R), tal como exenatida, liraglutida, GPR-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37) (como se divulga en la patente de Estados Unidos n.º 5.614.492 de Habener), que pueden administrarse por inyección, por vía intranasal o mediante dispositivos transdérmicos o bucales. Se pueden encontrar revisiones de las terapias actuales y emergentes para el tratamiento de la obesidad en: Melnikova, I. et al., *Nature Reviews Drug Discovery*, 5: 369-370 (2006); Jones, D., *Nature Reviews: Drug Discovery*, 8: 833-834 (2009); Obici, S., *Endocrinology*, 150(6):2512-2517 (2009); y Elangbam, C.S., *Vet. Pathol.*, 46(1):10-24 (2009).

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

En particular cuando se proporcionan en una forma farmacéutica unitaria, existe el potencial de una interacción química entre los principios activos combinados. Por este motivo, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una forma farmacéutica unitaria, se formulan de tal forma que aunque se combinen los principios activos en una sola dosis unitaria, se minimiza el contacto físico entre los

principios activos (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo puede recubrirse entéricamente. Al recubrir entéricamente uno de los principios activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de tal forma que uno de estos componentes no se libere en el estómago, sino que se libera en el

5 intestino. También puede recubrirse uno de los principios activos con un material que efectúe una liberación sostenida por todo el tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede además recubrirse entéricamente de tal forma que la liberación de este componente se produce únicamente en el intestino. Otra estrategia más podría implicar formular un producto combinado en el que el primer componente se recubre con un polímero de liberación

10 sostenida y/o entérica y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de bajo grado de viscosidad u otros materiales adecuados, tal como se conoce en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento polimérico tiene como función formar una barrera adicional frente a la interacción con el otro componente.

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

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

25 administrarse separadamente pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo como un patrón de calidad o control, en ensayos o pruebas que implican el receptor GPR40. Dichos compuestos

30 pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica GPR40 o actividad antidiabética. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como una referencia en una prueba para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que la prueba se estaba realizando apropiadamente y proporciona una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se

35 desarrollan nuevas pruebas o protocolos, podrían usarse compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia.

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

40 En el presente documento también se divulgan artículos de fabricación. Tal como se usa en el presente documento, se entiende que un artículo de fabricación incluye, aunque no de forma limitativa, kits y envases. El artículo de fabricación comprende: (a) un primer envase; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer envase, en el que la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que afirma que la composición

45 farmacéutica puede usarse para el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados con GPR40 (tal como se ha definido anteriormente). El prospecto puede indicar que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se ha definido anteriormente) con un segundo agente terapéutico para el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados con GPR40. El artículo de fabricación puede comprender además:

50 (d) un segundo envase, en el que los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo envase y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo envase. Localizado dentro del primer y el segundo envase significa que el correspondiente envase mantiene el artículo dentro de sus límites.

El primer envase es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este envase puede ser para fabricar, almacenar, enviar y/o comercializar de forma individual/a granel. El primer envase pretende definir un

55 frasco, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro envase utilizado para fabricar, mantener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo envase es uno usado para mantener el primer envase y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo envase incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones de embalaje,

60 cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar fijado físicamente en el exterior del primer envase con cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión, o puede acomodarse dentro del segundo envase sin otro medio físico de unión al primer envase. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo envase. Cuando se localiza en el exterior del segundo envase, es preferible que el prospecto esté fijado físicamente con cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión.

65 Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando el exterior del segundo envase sin estar físicamente fijado.

- El prospecto es una pegatina, etiqueta, marcador, etc. que cita información relativa a la composición farmacéutica localizada dentro del primer envase. La información citada normalmente será determinada por el organismo regulador gubernamental de la zona geográfica en que se va a comercializar el artículo de fabricación (por ejemplo, la Oficina federal estadounidense de alimentos y fármacos). Preferiblemente, el prospecto cita específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferiblemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, folio, papel o plástico con la parte de atrás adhesiva, etc.) en el cual se ha plasmado la información deseada (por ejemplo, impreso o aplicado).
- Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones ilustrativas que se dan para ilustración de la invención y no se destinan a ser limitantes de la misma.

Ejemplos

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

- Métodos de HPLC/EM y HPLC preparativa/analítica empleados en la caracterización o purificación de los ejemplos

- Se realizó la HPLC/EM analítica (a menos que se indique lo contrario) en cromatógrafos de líquidos Shimadzu SCL-10A y espectrómetros de masa Waters MICROMASS® ZQ (gas de desolvatación: nitrógeno; Temp. de desolvatación 250 °C; Temp. de la fuente de iones: 120 °C; condiciones de electropulverización positiva) usando el siguiente método:

- gradiente lineal del 0 % al 100 % de Disolvente B durante 2 min, con parada de 1 minuto al 100 % B; detección de UV a 220 nm;
- Columna: PHENOMENEX® Luna C18 (2) 30 mm x 4,60mm; partícula de 5 µ (calentado a temp. 40 °C); Caudal: 5 ml/min;
- Disolvente A: 10 % MeCN-90 % H₂O-0,1 % TFA; o, 10 % MeOH-90 % H₂O-0,1 % TFA; y
- Disolvente B: 90 % MeCN-10 % H₂O-0,1 % TFA; o, 90 % MeOH-10 % H₂O-0,1 % TFA.

- Se realizó la HPLC preparativa (a menos que se indique otra cosa) en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu SCL-10A con un gradiente lineal de 20-100 % de disolvente B durante 10 o 30 min, con cualquiera de 2 o 5 min (respectivamente) de parada con un 100 % de Disolvente B; detección de UV a 220 nm;
- Columna: PHENOMENEX® Luna Axia 5µ C18 30x100 mm;
- Caudal: 20 ml/min;
- Disolvente A: 10 % MeCN-90 % H₂O-0,1 % TFA; y
- Disolvente B: 90 % MeCN-10 % H₂O-0,1 % TFA.

- Se realizó la HPLC analítica (a menos que se indique otra cosa) para determinar la pureza del compuesto en un equipo Shimadzu SIL-10A usando el siguiente método (a menos que se indique otra cosa, los tiempos de retención citados en los Ejemplos se refieren a los tiempos de retención en la Columna 1):

- gradiente lineal del 10 % al 100 % de Disolvente B durante 15 min; visualización con UV a 220 nm y 254 nm;
- Columna 1: SunFire C18 3,5 µm, 4,6x150 mm;
- Columna 2: XBridge Fenil 3,5 µm, 4,6x150 mm;
- Caudal: 1 ml/min (para ambas columnas);
- Disolvente A: 5 % MeCN- 95 % H₂O-0,05 % TFA; y
- Disolvente B: 95 % MeCN-5 % H₂O-0,05 % TFA.

- o
- gradiente lineal desde el porcentaje inicial indicado hasta el 100 % de Disolvente B durante 8 min; detección de UV a 220 nm;
- Columna: ZORBAX® SB C18 3,5 µm, 4,6x75 mm;
- Caudal: 2,5 ml/min;
- Disolvente A: 10 % MeOH-90 % H₂O-0,2 % H₃PO₄; y
- Disolvente B: 90 % MeOH-10 % H₂O-0,2 % H₃PO₄.

RMN empleada en la caracterización de los ejemplos

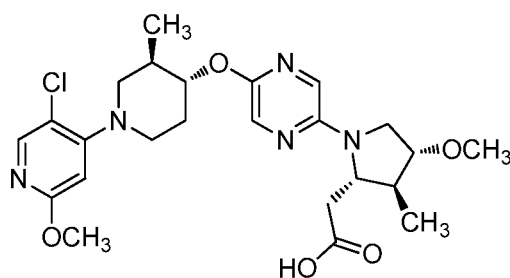
- Se obtuvieron los espectros de RMN ¹H (a menos que se indique lo contrario) con espectrómetros de transformación de JEOL® o Bruker FOURIER® que funcionan a 400 MHz o 500 MHz. Se realizaron experimentos con ¹H-nOe en

algunos casos para la elucidación de la regioquímica con un espectrómetro de transformación de Bruker FOURIER® de 400 MHz.

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

Ejemplo 1

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(5-((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ilo)pirazin-2-il)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acético



1A. (2S,3S,4R)-2-(Cianometil)-4-metoxi-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo: A una solución en agitación de (2R,3S,4R)-2-(hidroximetil)-4-metoxi-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (PCT/US2013/070213 presentada el 15 de noviembre de 2013) (780 mg, 2,79 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) enfriada a 0 °C se añadió Et_3N (0,778 ml, 5,58 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,326 ml, 4,19 mmol). Después de la adición, la solución turbia resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La CL-EM mostró que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2 x), solución acuosa saturada de NaHCO_3 , salmuera (2 x), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad. El residuo oleoso obtenido se seco a alto vacío para proporcionar el producto deseado (2R,3S,4R)-4-metoxi-3-metil-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (1,0 g, 2,81 mmol, rendimiento del 100 %), que se usó inmediatamente en la reacción descrita a continuación.

El mesilato obtenido se disolvió en DMSO anhidro (10 ml). Se añadió NaCN (547 mg, 11,16 mmol) a la solución. La suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 16 h. La CL-EM mostró que la reacción había finalizado. Después de enfriar a ta, la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/hexanos (0-35 %, 20 min; 35 %, 5 min; 35-70 %, 15 min). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se secaron con alto vacío para proporcionar (2S,3S,4R)-2-(cianometil)-4-metoxi-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (641 mg, 2,201 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM Anal. Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: 288,15, encontrado [M+H] 289,2. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 - 7,33 (m, 5H), 5,26 - 5,08 (m, 2H), 3,85 - 3,66 (m, 2H), 3,61 - 3,47 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,06 - 2,69 (m, 2H), 2,49 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 1,21 - 0,98 (m, 3H).

1B. 2-((2S,3S,4R)-4-Metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acetonitrilo: Una suspensión de 1A (80 mg, 0,277 mmol) y Pd/C (40 mg, 0,019 mmol) (5 % base seca, tipo Degussa) en EtOAc (5 ml) se agitó vigorosamente bajo un globo de hidrógeno a ta durante 14 h. La CL-EM mostró que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se filtró y el catalizador se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se concentró a sequedad. El residuo obtenido se secó con alto vacío durante 10 min para proporcionar 2-((2S,3S,4R)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acetonitrilo (41 mg, 0,253 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM Anal. Calculado para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: 154,21, encontrado [M+H] 155,1. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,40 (dt, $J=5,1$, 3,4 Hz, 1H), 3,30 (a, s, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,06 - 2,94 (m, 2H), 2,89 (c, $J=6,2$ Hz, 1H), 2,56 - 2,40 (m, 2H), 1,82 (td, $J=6,7$, 3,6 Hz, 1H), 1,07 - 1,01 (m, 3H).

1C. (3R,4R)-1-Bencil-3-metilpiperidin-4-ol: Un reactor de 20 ml se enjuagó secuencialmente con 2,0 l de metanol y 2,0 l de agua MILLI-Q®. El reactor se cargó con 1.0 Kg of 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ona y 7,8 l de agua en una atmósfera de nitrógeno a 25 °C. El recipiente se cargó con 1,2 Kg de D-(+)-glucosa, 1,0 l de tampón fosfato pH 7,0 y 0,5 l de tampón tris-cloruro pH 7,4, y la mezcla se agitó durante 10 min. A la solución se le añadió nicotinamida adenina dinucleótido (6,64 g) y 20 g de glucosa deshidrogenasa (GDH-105, Codexis). La temperatura de reacción se aumentó gradualmente hasta 30 °C y la solución se agitó durante 36 h. La mezcla de reacción se enfrió a 10 °C y el pH se ajustó a 11 con NaOH. La solución resultante se agitó durante 1 h y se filtró a través de un paño filtrante de 10 μm . Los sólidos se lavaron con agua y se dejaron secando por succión durante 3 h. El residuo se disolvió en 20 l de MTBE el material insoluble se retiró por filtración. La capa orgánica se concentró hasta un peso de 3,0 kg y se añadieron 5,0 l de heptano. La solución se concentró a 45 °C hasta un peso de 5 kg, seguido por agitación durante 1 h durante la cristalización. La mezcla se filtró y los sólidos se secaron para dar 0,785 Kg de 1C en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33-7,24 (m, 5H), 3,48 (s, 2H), 3,14-3,13 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 2H), 2,05 (dd, $J=2,8$, 12 Hz, 1H), 1,99-1,87 (m,

1H), 1,73-1,58 (m, 4H), 0,95 (d, $J=6,4$, 3H).

1D. (3R,4R)-3-Metilpiperidin-4-ol: Metanol (7,85 l) y 1C (0,785 kg) se introdujeron en un autoclave de 10 l, y la solución se agitó durante 15 min. A esta solución se añadió 78,5 g de hidróxido de paladio al 10 %) y 43 ml de ácido acético. La atmósfera se purgó con nitrógeno durante 15 min, se aplicó presión con gas hidrógeno (4 kg) al autoclave. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 15 h y la solución se filtró a través de un lecho de CELITE® que posteriormente se lavó con metanol. Los filtrados se combinaron y se evaporaron para dar 0,545 kg de 1D en forma de un semisólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4,80 (s, 2H), 3,00-2,82 (m, 3H), 2,51-2,44 (m, 1H), 2,12 (t, $J=11,2$ Hz, 1H), 1,76-1,70 (m, 2H), 1,35-1,30 (m, 2H), 0,97 (d, $J=6,5$ Hz, 3H).

1E. 4-Bromo-2-metoxipiridina: Una mezcla de reacción heterogénea de 4-bromo-2-fluoropiridina (2,64 ml, 25,6 mmol) y NaOMe (8,29 g, 153 mmol) en MeOH (36,5 ml) se hizo reaccionar en un tubo a presión a 155 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc. El filtrado se concentró para dar un aceite de color amarillo pálido con algunos sólidos de color blanco. El aceite de color amarillo se decantó y se diluyó con agua y la solución se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener 1E (4,43 g, 21,20 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un aceite de color amarillo. CL-EM Anal. Calculado para C₆H₆BrNO: 188,02, encontrado [M+H] 187,9, 189,9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J=5,5$, 1,5 Hz, 1H), 6,94 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

1F. 4-Bromo-5-cloro-2-metoxipiridina: A una solución de 1E (2,00 g, 10,6 mmol) en DMF (21 ml) se añadió NCS (2,98 g, 22,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se diluyó con EtOAc, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 1F (2,15 g, 9,18 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS Anal. Calculado para C₆H₅BrClNO: 220,92, encontrado [M+H] 223,8. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,91 (s, 3H).

1G. (3,4-*trans*)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol: A una solución de 1D (0,28 kg) y 1 IF (0,44 kg) en DMSO (3,4 l) se añadió K₂CO₃ (0,95 kg) y la mezcla se calentó a 115-120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadieron agua (6,8 l) y acetato de etilo (2,25 l) con agitación durante 15 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con 2,25 l de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de HCl 1,5 N (1,8 l). La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo, y se ajustó el pH de las capas acuosas a 8 con bicarbonato sódico al 10 % y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2,25 l). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron sucesivamente con salmuera, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para dar 0,4 Kg de 1G en forma de un semisólido de color marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,70 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,47-3,37 (m, 2H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,59-1,56 (m, 2H), 1,49 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 0,95 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

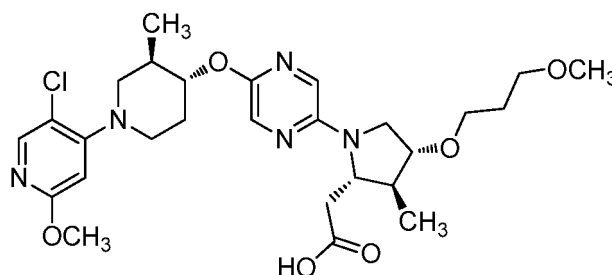
1H. 2-Cloro-5-((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-iloxi)pirazina: A una solución de (3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol (630 mg, 2,454 mmol) en DMF (7 ml) enfriada a 0 °C se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral) (147 mg, 3,68 mmol) en una porción. La suspensión resultante se agitó a ta durante 20 min, después se enfrió a 0 °C. Se añadió 2,5-dicloropirazina (804 mg, 5,40 mmol), y la mezcla de color parduzco resultante se agitó a ta durante 4 h. La CL-EM demostró que el producto deseado se había formado como el producto mayoritario. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de agua. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con agua (2 x) y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar un aceite de color marrón claro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/hexanos (0-10 %, 15 min; 10-20 %, 10 min; 20 %, 10 min). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se secaron con alto vacío para proporcionar 1H (825 mg, 2,234 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM Anal. Calculado para C₁₆H₁₈Cl₂N₄O₂: 368,081, encontrado [M+H] 369,1 y 371,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 - 7,97 (m, 3H), 6,28 (s, 1H), 4,82 (td, $J=9,2$, 4,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,62 - 3,52 (m, 2H), 3,01 - 2,87 (m, 1H), 2,67 (dd, $J=12,3$, 9,7 Hz, 1H), 2,35 - 2,11 (m, 2H), 1,91 - 1,75 (m, 1H), 1,09 - 0,98 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

1I. 2-((2S,3S,4R)-1-(5-((3R,4R)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-iloxi)pirazin-2-il)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acetonitrilo: A un vial para microondas que contenía 1H (36,5 mg, 0,099 mmol) se añadió una solución de 1B (18,29 mg, 0,119 mmol) en dioxano (0,6 ml), seguido de acetato de paladio (II) (2,219 mg, 9,89 μmol), *tert*-butóxido de sodio (23,75 mg, 0,247 mmol) y 1,1'-bis(*di-tert*-butilfosfino)ferroceno (94 mg, 0,198 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 1 h con irradiación de microondas. La CL-EM mostró la formación del producto deseado. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar un residuo oleoso de color oscuro, que se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/hexanos (0-30 %, 20 min; 30 %, 10 min; 30-50 %, 10 min). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se secaron con alto vacío para dar el producto deseado 1I (40 mg, 0,078 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un aceite parduzco. CLEM Anal. Calculado para C₂₄H₃₁ClN₆O₃: 486,215, encontrado [M+H] 487,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,66 (td, $J=9,0$, 4,0 Hz, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,76 - 3,46 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,10 - 2,75 (m, 3H), 2,71 - 2,55 (m, 2H), 2,34 - 2,12 (m, 2H), 1,93 - 1,63 (m, 2H), 1,15 - 0,98 (m, 6H).

Ejemplo 1: A un vial de microondas que contenía 1I (39 mg, 0,080 mmol) se añadió etanol (0,5 ml) y una solución acuosa de KOH 6 M (0,28 ml). El vial de reacción se cerró herméticamente y se agitó a 120 °C durante 4,5 h. La CL-EM mostró que la reacción había finalizado. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró para retirar la mayor parte del EtOH. El resto de solución acuosa se ajustó a pH 6 con una solución acuosa de HCl 1 N. La suspensión resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad para dar un producto en bruto, que se purificó por prep HPLC (TFA al 0,1 % en MeOH-H₂O) (PHENOMENEX® Luna Axia 5 μ 30 x 100, gradiente 60-90 % durante 10 min, mantenimiento al 90 % durante 5 min). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para retirar los compuestos volátiles. El resto de solución acuosa se ajustó a pH 6 con solución acuosa saturada de NaHCO₃, después se extrajo con DCM (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar un resto vítreo, que se liofilizó en CH₃CN/agua para proporcionar el producto deseado Ejemplo 1 (16,8 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 40,0 %) como un liofilizado de color blanco. LCMS Anal. Calc. para C₂₄H₃₂ClN₅O₅: 505,21, encontrado [M+H] 506,5. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,48 (s. a., 1H), 6,30 (s, 1H), 4,71 - 4,58 (m, 1H), 4,08 - 3,98 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,72 (s. a., 1H), 3,64 - 3,52 (m, 4H), 3,41 (s, 3H), 3,05 - 2,89 (m, 2H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 2,73 - 2,62 (m, 1H), 2,56 - 2,43 (m, 1H), 2,32 - 2,15 (m, 3H), 1,83 (m, 1H), 1,08 (m, 6H). hGPR40 CE₅₀ = 72 nM. hGPR40 IP1 CE₅₀ = 14 nM.

Ejemplo 2

20 ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(5-((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-iloxi)pirazin-2-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético



25 2A. (R)-1-2-metil 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4,5-dihidro-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de bencilo: A una solución de (2S,4R)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de metilo, HCl (10,0 g, 55,3 mmol) en CH₂Cl₂ (76 ml) a ta se añadió imidazol (8,66 g, 127 mmol) y TBS-C1 (9,17 g, 60,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de Na₂CO₃ al 10 % (75 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (75 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta un pequeño volumen y a continuación se añadió tolueno y las fracciones se concentraron hasta ~75 ml. La fase de tolueno se lavó con agua y después se usó directamente en la siguiente etapa. A la solución de (2S,4R)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidina-2-carboxilato de metilo en tolueno enfriada a 0 °C se añadió agua (25 ml) seguido de NaDCC (6,69 g, 30,4 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, se lavó con tolueno (30 ml), y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se enfrió a 0°C, y se añadió NEt₃ (9,3 ml, 66 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y después durante una noche a ta. La solución orgánica se lavó con agua (2 x), se secó (MgSO₄), y se concentró. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución de (R)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-carboxilato de metilo en CH₂Cl₂ (101 ml) a -10 °C se añadió 2,6-lutidina (11,8 ml, 101 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de bencilo (7,9 ml, 56 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. Se añadió etilendiamina (0,50 ml, 7,4 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó durante 15 min a ta y después se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico 1 N (60 ml) y una solución acuosa de HCl 1 N ac. (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa de KH₂PO₄ 1,5 N, y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2A (16,3 g, 41,6 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM Anal. Calc. para C₂₀H₂₉NO₅Si: 391,55, encontrado [M+H] 392,0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,40 - 7,29 (m, 5H), 5,69 - 5,62 (m, 1H), 5,20 - 5,11 (m, 2H), 4,94 (dt, J=7,7, 3,2 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 12,4, 8,0 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 12,2, 3,4 Hz, 1H), 3,71 - 3,62 (m, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,07 (d, J=3,3 Hz, 6H).

50 2B. (2R,3S,4R)-1-2-metil 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de bencilo: CuBr·SMe₂ (4,78 g, 23,2 mmol) se suspendió en Et₂O anhidro (51 ml) y se enfrió a -40 °C. Se añadió una solución acuosa de MeLi 1,6 M en Et₂O (29,1 ml, 46,5 mmol) se añadió gota a gota mediante un embudo de adición. La solución se agitó durante 1 h y después se añadió gota a gota una solución de 2A (7,00 g, 17,9 mmol) en Et₂O (20,4 ml) mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a -45 °C y después se transfirió mediante una cánula a una solución acuosa saturada de NH₄Cl intensamente agitada y se agitó durante 30 min. La capa orgánica se separó y se lavó con solución acuosa saturada de NH₄Cl. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con hexanos. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 2B (5,11 g, 12,5 mmol, rendimiento del 70 %)

en forma de un aceite incoloro. CLEM Anal. Calc. para $C_{21}H_{33}NO_5Si$: 407,58, encontrado [M+H] 408,2. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (dos rotámeros) 7,40 - 7,27 (m, 5H), 5,21 - 5,00 (m, 2H), 4,01 - 3,90 (m, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 1,6H), 3,77 - 3,71 (s y m, 1,8 H), 3,57 (s, 1,6H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 1,11 (dd, $J = 7,2, 2,2$ Hz, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,08 - 0,01 (m, 6H).

5 2C. (2*R*,3*S*,4*R*)-1-2-metil 4-hidroxi-3-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de metilo: A una solución de 2B (5,10 g, 12,5 mmol) en THF (42 ml) se añadió una solución de TBAF 1 M en THF (19 ml, 19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 2C (3,61 g, 12,3 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un aceite incoloro, que se cristalizó para dar un sólido de color blanco después de un periodo de reposo. CLEM Anal. Calculado para $C_{15}H_{19}NO_5$: 293,32, encontrado [M+H] 294,0. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 - 7,27 (m, 5H), 5,25 - 4,97 (m, 2H), 4,09 - 3,96 (m, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,86 - 3,70 (m, 3H), 3,69 - 3,57 (m, 2H), 3,10 - 2,83 (m, 1H), 2,37 (td, $J = 6,9, 2,9$ Hz, 1H), 1,12 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H).

15 2D. (2*R*,3*S*,4*R*)-1-2-metil 4-(aliloxi)-3-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de bencilo: A una solución de 2C (0,405 g, 1,38 mmol) en DMF (6,9 ml) a 0 °C se añadió NaH al 60 % (0,083 g, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y a continuación se añadió bromuro de alilo (0,18 ml, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (4x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2D (0,446 g, 1,34 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM Anal. Calculado para $C_{18}H_{23}NO_5$: 333,38, encontrado [M+H] 334,0. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (dos rotámeros) 7,41 - 7,27 (m, 5H), 5,90 - 5,77 (m, 1H), 5,29 - 4,99 (m, 4H), 4,09 - 3,90 (m, 3H), 3,86 y 3,80 (2 dd, $J = 11,3, 5,6$ Hz, 1H), 3,73 y 3,57 (2 s, 3H), 3,67 - 3,61 (m, 1H), 3,46 (ddd, $J = 11,0, 6,1, 4,7$ Hz, 1H), 2,59 - 2,44 (m, 1H), 1,14 (dd, $J = 7,2, 1,1$ Hz, 3H).

20 2E. (2*R*,3*S*,4*R*)-1-2-Metil 4-(3-hidroxiopropoxi)-3-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de bencilo: A una solución de 2D (2,74 g, 8,20 mmol) en THF (4,1 ml) a 0 °C se añadió una solución de BH_3 THF 1 M (2,8 ml, 2,8 mmol) en THF. Después de 15 min, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2.2 h. Se añadió más cantidad de BH_3 -THF (1 M en THF) (0,2 ml, 0,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min más. Se añadieron agua (4,1 ml) y perborato de sodio $4H_2O$ (1,29 g, 8,37 mmol). Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2E (2,17 g, 6,18 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM Anal. Calculado para $C_{18}H_{25}NO_6$: 351,39, encontrado [M+H] 352,0. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ (dos rotámeros) 7,43 - 7,27 (m, 5H), 5,26 - 5,00 (m, 2H), 4,18 - 3,98 (m, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,75 y 3,61 (dos s, 3H), 3,73 - 3,66 (m, 2H), 3,61 - 3,50 (m, 4H), 2,62 - 2,50 (m, 1H), 2,04 - 2,00 (m, 1H), 1,77 (quint, $J = 5,7, 2,9$ Hz, 2H), 1,12 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

25 2F. (2*R*,3*S*,4*R*)-1-2-Metil 4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato de bencilo: A una solución de 2E (2,17 g, 6,18 mmol) en MeCN (7,7 ml) se añadió Ag_2O (3,58 g, 15,4 mmol) y MeI (3,9 ml, 62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 h. La mezcla se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2F (2,71 g, 7,42 mmol, rendimiento del 81 %). CLEM Anal. Calculado para $C_{19}H_{27}NO_6$: 365,42, encontrado [M+H] 367,0. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 - 7,27 (m, 5H), 5,24 - 4,99 (m, 2H), 4,08 - 3,94 (m, 1H), 3,89 - 3,76 (m, 1H), 3,73, 3,58 (2 s, 3H), 3,57 - 3,53 (m, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 3H), 3,40 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,32, 3,3 (2 s, 3H), 2,49 (dtd, $J = 6,9, 4,7, 2,2$ Hz, 1H), 1,76 (quint, $J = 6,3, 2,1$ Hz, 2H), 1,13 (dd, $J = 7,2, 3,0$ Hz, 3H).

30 2G. (2*R*,3*S*,4*R*)-2-(Hidroximetil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo: A una solución de 2F (4,13 g, 11,3 mmol) en THF (57 ml) a 0 °C se añadió una solución 2 M de $LiBH_4$ (11,3 ml, 22,6 mmol) en THF. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 17 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó cuidadosamente con solución acuosa saturada de NH_4Cl , y se diluyó con EtOAc/agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$), y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2G (3,25 g, 9,15 mmol, 81 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM Anal. Calculado para $C_{18}H_{27}NO_5$: 337,41, encontrado [M+H] 338,0. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 - 7,28 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,41 - 4,31 (m, 1H), 3,85 - 3,70 (m, 3H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,57 - 3,47 (m, 3H), 3,46 - 3,39 (m, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 3H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,81 (quint., $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,09 (dd, $J = 9,9, 7,2$ Hz, 3H).

35 2H. ((2*R*,3*S*,4*R*)-4-(3-Metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)metanol: Una mezcla de 2G (3,25 g, 9,63 mmol) y Pd/C (0,820 g, 0,771 mmol) en MeOH (193 ml) se purgó con argón (3 x) y después H_2 (3 x). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de H_2 (1 atm) a ta durante 3.5 h. La mezcla se filtró a través de CELITE® y se concentró para dar 2H (2,03 g, 9,99 mmol, rendimiento del 100 %). CLEM Anal. Calculado para $C_{10}H_{21}NO_3$: 203,28, encontrado [M+H] 204,1. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3,63 (dd, $J = 11,1, 3,4$ Hz, 1H), 3,55 - 3,49 (m, 2H), 3,47 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,43 (td, $J = 6,3, 2,1$ Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,06 - 3,00 (m, 1H), 2,98 - 2,90 (m, 1H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 1,85 (dt, $J = 6,9, 3,4$ Hz, 1H), 1,83 - 1,75 (m, 2H), 1,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

40 2I. (2*R*,3*S*,4*R*)-2-(Hidroximetil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo: A una suspensión en agitación de 2H (0,950 g, 4,67 mmol) y bicarbonato sódico (0,491 g, 5,84 mmol) en un disolvente mixto de DCM (10 ml) y agua (10 ml) a ta se añadió carbonocloridato de bencilo (0,843 ml, 5,61 mmol) gota a gota durante 5 min. Después de la adición, la mezcla se agitó vigorosamente a ta durante 1 h. La CL-EM mostró que la reacción no se había completado. Se añadieron aproximadamente 0,2 ml de clorofornio de bencilo. Después de agitar durante una hora más, la reacción se interrumpió con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con hexano/EtOAc (0 %-50 %, 20 min; 50 %, 10 min;

50-100 %, 15 min; 100 %, 10 min). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar 21 (0,954 g, 2,80 mmol, rendimiento del 60 %) en forma de un aceite incoloro, CLEM Anal. Calculado para $C_{18}H_{27}NO_5$: 337,19, encontrado [M+H] 338,1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 - 7,32 (m, 5H), 5,20 - 5,14 (m, 2H), 4,43 (dd, $J = 7,9, 3,1$ Hz, 1H), 3,86 - 3,76 (m, 2H), 3,71 - 3,64 (m, 1H), 3,59 - 3,50 (m, 3H), 3,48 - 3,42 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,83 (quint., $J = 6,1$ Hz, 2H), 1,14 - 1,07 (m, 3H), 1,16 - 1,07 (m, 3H).

2J. (2S,3S,4R)-2-(Cianometil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidina-1-carboxilato de bencilo: A una solución en agitación de 2I (0,954 g, 2,83 mmol) en DCM (12 ml) enfriada a 0 °C se añadió Et_3N (0,788 ml, 5,65 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,330 ml, 4,24 mmol) durante 5 min. Después de la adición, la solución turbia resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La CL-EM mostró que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2 x), solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se secó con alto vacío para proporcionar (2R,3S,4R)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo en forma de un residuo oleoso, que se usó inmediatamente en la reacción descrita a continuación.

El mesilato obtenido se disolvió en DMSO anhidro (9 ml). Se añadió NaCN (555 mg, 11,32 mmol) a la solución. La suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 16 h. La CL-EM mostró que la reacción había finalizado. Después de enfriar a ta, la reacción se interrumpió con agua, y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x) y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/hexanos (0-60 %, 15 min; 60 %, 10 min; 60-100 %, 10 min) para proporcionar 2J (830 mg, 2,372 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM Anal. Calculado para $C_{19}H_{26}N_2O_4$: 346,189, encontrado [M+H] 347,1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 - 7,32 (m, 5H), 5,30 - 5,06 (m, 2H), 3,85 - 3,41 (m, 8H), 3,35 (s, 3H), 3,04 - 2,71 (m, 2H), 2,53 - 2,34 (m, 1H), 1,84 (quint., $J = 6,2$ Hz, 2H), 1,19 - 0,96 (m, 3H).

2K. 2-((2S,3S,4R)-4-(3-Metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acetonitrilo: A una solución de 2J (430 mg, 1,24 mmol) en EtOAc (25 ml) se añadió Pd/C (210 mg, 0,099 mmol) (5 % en base seca, tipo Degussa). Después de purgar con hidrógeno (3 x), la suspensión se agitó vigorosamente a ta bajo un globo de hidrógeno durante 16 h. La CL-EM mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se filtró y el catalizador se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se concentró a sequedad. El residuo obtenido se secó con alto vacío durante 30 min para proporcionar 2K (251 mg, 1,12 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CLEM Anal. Calculado para $C_{11}H_{20}N_2O_2$: 212,152, encontrado [M+H] 213,4. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,48 (m, 1H), 3,43 - 3,34 (m, 4H), 3,29 - 3,22 (m, 4H), 3,09 - 3,01 (m, 1H), 2,99 - 2,85 (m, 2H), 2,58 - 2,37 (m, 2H), 1,88 - 1,69 (m, 3H), 1,05 - 1,01 (m, 3H).

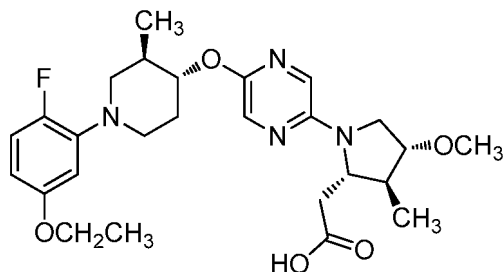
2L. 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazin-2-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acetonitrilo: A un vial para microondas que contenía 1C (55,4 mg, 0,15 mmol) se añadió una solución de 2K (35,0 mg, 0,165 mmol) en dioxano (0,8 ml), seguido de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno (142 mg, 0,300 mmol), acetato de paladio (II) (3,37 mg, 0,015 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (36,0 mg, 0,375 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con una corriente de argón durante 1 min, después, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 1 h con irradiación de microondas. La CL-EM mostró que el producto deseado se había formado. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM (3 x). Los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar un residuo oleoso oscuro, que se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/hexanos (0-30 %, 20 min; 30 %, 10 min; 30-50 %, 10 min). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se secaron con alto vacío para proporcionar 2L (81 mg, 0,13 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un aceite de color pardo. CLEM Anal. Calculado para $C_{27}H_{37}ClN_6O_4$: 544,256, encontrado [M+H] 545,3. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,66 (td, $J = 8,9, 4,0$ Hz, 1H), 4,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,81 (s. a., 1H), 3,69 - 3,41 (m, 8H), 3,36 (s, 3H), 3,09 - 2,78 (m, 3H), 2,73 - 2,52 (m, 2H), 2,33 - 2,10 (m, 2H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,09 (m, 6H).

Ejemplo 2: A un vial de microondas que contenía 2L (80 mg, 0,125 mmol) se añadió EtOH (0,8 ml) y una solución acuosa de KOH 6 M (0,49 ml). El vial de reacción se cerró herméticamente y se agitó a 125 °C durante 5 h, La CL-EM mostró que la reacción había finalizado. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró para retirar los compuestos volátiles. El resto de solución acuosa se ajustó a pH 6 con una solución acuosa de HCl 1 N. La suspensión resultante de color blanco se diluyó con agua, se extrajo con DCM (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron a sequedad. El producto en bruto obtenido se purificó por prep HPLC (0.1 %TFA-MeOH- H_2O) (PHENOMENEX® Luna Axia 5 μ 30 x 100, gradiente 60-100 % durante 12 min, mantenimiento al 100 % durante 3 min). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para retirar los compuestos volátiles. El resto de suspensión acuosa se ajustó a pH 6 con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, después se extrajo con DCM (3 x). Los extractos DCM se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron para dar un resto vítreo, que se liofilizó en CH_3CN /agua para proporcionar el Ejemplo 2 (15,8 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 22 %) como un liofilizado de color blanco. CLEM Anal. Calculado para $C_{27}H_{38}ClN_5O_6$: 563,251, encontrado [M+H] 564,2. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,65 (td, $J = 9,0, 4,1$ Hz, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,80 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 3,67 - 3,43 (m, 8H), 3,41 - 3,31 (m, 3H), 3,06 - 2,78 (m, 3H), 2,68 (t, $J = 10,9$ Hz, 1H), 2,48 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,33 - 2,08 (m, 2H), 1,98 - 1,74 (m, 4H), 1,08 (m, 6H). $hGPR40$ $CE_{50} = 43$ nM. $hGPR40$ IP1 $CE_{50} = 4$ nM.

Ejemplo 3

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(5-((3R,4R)-1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-iloxi)pirazin-2-il)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acético

5



3A. (3R,4R)-1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il benzoato: A una solución agitada de (3R,4S)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ol (300 mg, 1,18 mmol) (PCT/US2013/070213 presentada el 15 de noviembre de 2013), ácido benzoico (174 mg, 1,42 mmol) y Ph_3P (373 mg, 1,42 mmol) en THF (6 ml) a ta se añadió lentamente ADDP (0,28 ml, 1,4 mmol) gota a gota durante 5 min. Después de la adición, la solución amarillenta resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 3A (198 mg, 0,554 mmol, rendimiento del 47 %) en forma de una espuma de color blanco. CLEM Anal. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FNO}_3$: 357,42, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 358,2.

3B. (3R,4R)-1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ol: A una solución de 3A (200 mg, 0,560 mmol) en una solución de THF (2 ml), MeOH (0,5 ml), y agua (1,5 ml) se añadió LiOH (134 mg, 5,60 mmol) en una porción. La solución resultante de color amarillo se agitó a ta bajo atmósfera de argón durante 16 h. La reacción se concentró parcialmente para retirar the THF/MeOH y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió una solución acuosa de HCl 1 N para ajustar el pH~ 3-4. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 3B (120 mg, 0,474 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de una espuma de color blanco. CLEM Anal. Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$: 253,31, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 254,1.

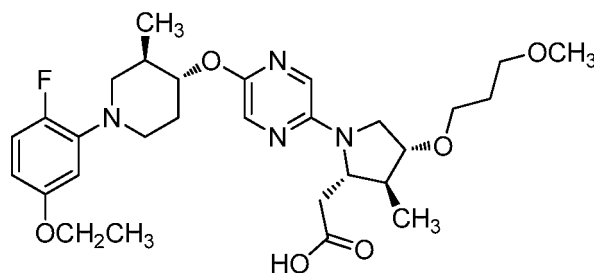
3C. 2-Cloro-5-(((3R,4R)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazina: A una solución en agitación de 3B (440 mg, 1,737 mmol) en DMF (7 ml) enfriada a 0 °C se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral) (104 mg, 2,61 mmol). La suspensión resultante se agitó a ta durante 30 min y después se enfrió a 0 °C. A esta mezcla heterogénea se añadió 2,5-dicloropirazina (518 mg, 3,47 mmol) (el reactivo de Combi-Block tenía aproximadamente un 65 % de pureza, según HPLC y CL-EM). La mezcla de reacción de color pardo se agitó a ta durante 2 h. La CLEM mostró que la reacción no se había completado. La reacción se enfrió a 0 °C, Se añadieron 60 mg de NaH (al 60 % en aceite mineral). Después de agitar a ta durante 15 min, se añadieron 150 mg de 2,5-dicloropirazina. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2,5 horas más. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de agua. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa separada se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x) y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar un sólido de color marrón claro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/hexanos (0-10 %, 20 min; 10 %, 10 min; 10-20 %, 10 min). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se secaron con alto vacío para proporcionar 3C (225 mg, 0,609 mmol, rendimiento del 35,1 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM Anal. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClFN}_3\text{O}_2$: 365,131, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 366,0. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J=12,1, 8,8$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J=7,4, 3,0$ Hz, 1H), 6,43 (dt, $J=8,9, 3,2$ Hz, 1H), 4,79 (td, $J=9,6, 4,4$ Hz, 1H), 4,01 (c, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,54 - 3,37 (m, 2H), 2,97 - 2,81 (m, 1H), 2,60 (dd, $J=12,1, 10,1$ Hz, 1H), 2,35 - 2,12 (m, 2H), 1,88 (s. a., 1H), 1,43 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,05 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

3D. 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazin-2-il)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acetonitrilo: A un vial de microondas que contenía 3C (40 mg, 0,109 mmol) se añadió 1B (16,86 mg, 0,109 mmol) en dioxano (0,7 ml), seguido de acetato de paladio (II) (2,455 mg, 10,93 μmol), 1,1'-bis(di-*tert*-butil-fosfino)ferroceno (104 mg, 0,219 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (26,3 mg, 0,273 mmol). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 1 h con irradiación de microondas. La CL-EM mostró que el producto deseado se había formado. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron para dar un residuo oleoso de color oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/hexanos (0-30 %, 20 min; 30 %, 10 min; 30-50 %, 10 min) para proporcionar 3D (21 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 39,7 %) en forma de una espuma de color blanco. CLEM Anal. Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{FN}_5\text{O}_3$: 483,26, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 484,4. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,85 (s, 1H), 7,40 (d, $J=1,3$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J=12,2, 8,9$ Hz, 1H), 6,55 (dd, $J=7,4, 3,0$ Hz, 1H), 6,42 (dt, $J=8,8, 3,1$ Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,06 - 3,93 (m, 3H), 3,73 (dt, $J=4,0, 2,2$ Hz, 1H), 3,63 - 3,53 (m, 2H), 3,47 - 3,43 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,05 (dd, $J=16,4, 3,9$ Hz, 1H), 2,95 - 2,77 (m, 2H), 2,69 - 2,54 (m, 1H), 2,30 - 2,08 (m, 2H), 1,91 - 1,58 (m, 2H), 1,44 - 1,39 (m, 3H), 1,16 - 1,02 (m, 6H).

Ejemplo 3: A una solución de 3D (20 mg, 0,041 mmol) en EtOH (0,4 ml) se añadió una solución acuosa de KOH 6 N (0,138 ml, 0,827 mmol). La reacción en un vial cerrado herméticamente se agitó a 125 °C durante 2,5 h. La CL-EM mostró que el producto deseado se había formado. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró para retirar los compuestos volátiles. El resto de solución acuosa se ajustó a pH 5-6 con una solución acuosa de HCl 1 N. La suspensión resultante se extrajo con DCM (3 x). Los extractos de DCM combinados se concentraron a sequedad. El residuo obtenido se purificó por prep HPLC (TFA al 0,1 % en MeOH-H₂O) (PHENOMENEX® Luna Axia 5µ 30 x 100 (50-100 % B durante 12 min, 100 %B de mantenimiento durante 3 min). Las fracciones deseadas se concentraron para retirar los compuestos volátiles. El resto de la fase acuosa se ajustó a pH 5-6 con solución acuosa saturada de NaHCO₃, después se extrajo con DCM (3 x). Los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se liofilizó en CH₃CN/H₂O para dar el Ejemplo 3 (8,0 mg, 0,016 mmol, rendimiento del 38 %) en forma de un polvo blanquecino. CLEM Anal. Calc. para C₂₆H₃₅FN₄O₅: 502,259, encontrado [M+H] 503,2. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,79 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J=1,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,83 (m, 1H), 6,59 - 6,51 (m, 1H), 6,49 - 6,42 (m, 1H), 4,63 - 4,50 (m, 1H), 4,08 - 3,88 (m, 4H), 3,75 - 3,66 (m, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,40-3,45 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,98 - 2,75 (m, 2H), 2,68 - 2,51 (m, 3H), 2,48 - 2,39 (m, 1H), 2,31 - 2,01 (m, 2H), 1,82 - 1,69 (m, 1H), 1,36 (t, J=6,9 Hz, 3H), 1,04 (dd, J=9,1,7,2 Hz, 6H). hGPR40 CE₅₀ = 42 nM. hGPR40 IP1 CE₅₀ = 21 nM.

Ejemplo 4

20 Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(5-((3R,4R)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-iloxi)pirazin-2-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético



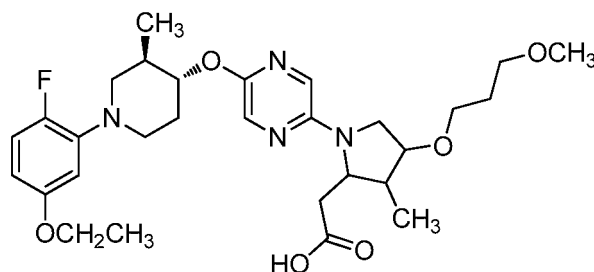
25 4A. 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazin-2-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acetonitrilo: A un vial de microondas que contenía 2C (54,3 mg, 0,256 mmol) se añadió 3A (85 mg, 0,232 mmol), acetato de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno (220 mg, 0,465 mmol), paladio (II) (5,22 mg, 0,023 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (55,8 mg, 0,581 mmol), seguido de dioxano (1,3 ml). La mezcla de reacción se burbujeó mediante una corriente de argón durante 1 min, después, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 1 h con irradiación de microondas. La CL-EM mostró que el producto deseado se había formado. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar un residuo oleoso de color oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/hexanos (0-30 %, 20 min; 30 %, 10 min; 30-50 %, 10 min). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se secaron con alto vacío para proporcionar 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazin-2-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acetonitrilo (58,5 mg, 0,092 mmol, rendimiento del 39,5 %) en forma de un aceite parduzco. CLEM Anal. Calc. para C₂₉H₄₀FN₅O₄: 541,306, encontrado [M+H] 542,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 - 7,73 (s, 1H), 7,30 (d, J=1,3 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 7,5, 2,9 Hz, 1H), 6,32 (dt, J=8,8, 3,1 Hz, 1H), 4,51 (td, J = 9,5, 4,2 Hz, 1H), 3,97 - 3,80 (m, 3H), 3,75 - 3,65 (m, 1H), 3,58 - 3,32 (m, 6H), 3,27 (s, 3H), 3,00 - 2,87 (m, 1H), 2,84 - 2,68 (m, 2H), 2,54 - 2,40 (m, 2H), 2,22 - 2,01 (m, 2H), 1,86 - 1,63 (m, 3H), 1,41 - 1,28 (m, 3H), 1,25 - 1,14 (m, 2H), 1,08 - 0,84 (m, 6H).

45 Ejemplo 4: A un vial de microondas que contenía 4A (58 mg, 0,107 mmol) se añadió EtOH (0,6 ml) y una solución acuosa de KOH 6 M (0,357 ml, 2,142 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se agitó a 120 °C durante 3 h. La CL-EM mostró que el producto deseado se había formado. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró para retirar los compuestos volátiles. El resto de la fase acuosa se ajustó a pH 5 -6 con una solución acuosa de HCl 1 N. La suspensión resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó por prep HPLC (0.1 %TFA-MeOH-H₂O) (PHENOMENEX® Luna Axia 5µ 30 x 100, gradiente 70-100 % durante 12 min, mantenimiento al 100 % durante 3 min). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para retirar los compuestos volátiles. El resto de la fase acuosa se ajustó a pH 6 con solución acuosa saturada de NaHCO₃, después se extrajo con DCM (3 x). Los extractos DCM se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar un residuo vítreo, que se liofilizaron en CH₃CN/agua para dar un liofilado de color oscuro (30,5 mg). HPLC y CL-EM mostraron que el producto era una mezcla diastereomérica, con un diastereómero mayoritario (88 %) y uno minoritario (12 %).

La mezcla diastereomérica se purificó adicionalmente por prep HPLC (Columna: Lux Cellulose-4, 21 x 250 mm, 5 μ ; Fase móvil: 20 % IPA/0,1 % ácido fórmico/80 % CO₂). La fracción de un pico de primera dilución (diastereómero mayoritario) se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre DCM y agua, se ajustó a pH 6 con solución acuosa saturada de NaHCO₃. Los extractos de DCM se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo obtenido se liofilizó en CH₃CN/agua para proporcionar el producto deseado ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazin-2-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético (19,97 mg). CLEM Anal. Calc. para C₂₉H₄₁FN₄O₆: 560,301, encontrado [M+H] 561,4. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,74 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,38 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J*=12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J*=7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,32 (dt, *J*=8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,60 - 4,42 (m, 1H), 3,91 (c, *J*=6,9 Hz, 3H), 3,74 - 3,65 (m, 1H), 3,59 - 3,32 (m, 8H), 3,26 (s, 3H), 2,91 (dd, *J*=16,3, 3,5 Hz, 1H), 2,85 - 2,69 (m, 2H), 2,50 (dd, *J*=12,0, 10,2 Hz, 1H), 2,38 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 2,22 - 1,99 (m, 2H), 1,87 - 1,64 (m, 4H), 1,33 (t, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,02 - 0,90 (m, 6H). hGPR40 CE₅₀ = 45 nM.

Ejemplo 5

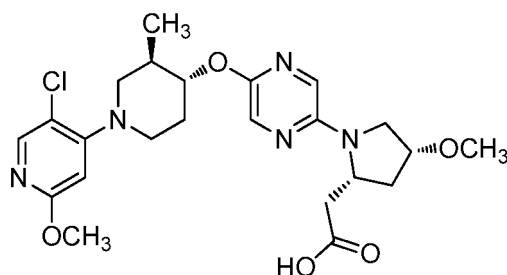
Ácido 2-(1-(5-(((3R,4R)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazin-2-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético



La mezcla diastereomérica obtenida en el Ejemplo 4 se purificó adicionalmente por prep HPLC (Columna: Lux Cellulose-4, 21 x 250 mm, 5 μ ; Fase móvil: 20 % IPA/0,1 % ácido fórmico/80 % CO₂). La fracción de un pico de última dilución (diastereómero minoritario) se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre DCM y agua, se ajustó a pH 6 con solución acuosa saturada de NaHCO₃. Los extractos de DCM se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo obtenido se liofilizó en CH₃CN/agua para proporcionar ácido 2-(1-(5-(((3R,4R)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazin-2-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético (2,25 mg) en forma de un liofilado de color crema. LCMS Anal. Calc. para C₂₉H₄₁FN₄O₆: 560,301, encontrado [M+H] 561,4. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,69 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,84 (dd, *J*=12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J*=7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,32 (dt, *J*=8,8, 3,1 Hz, 1H), 4,51 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 4,29 (d, *J*=3,5 Hz, 1H), 3,91 (c, *J*=6,9 Hz, 2H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 3,52 (td, *J*=6,3, 1,2 Hz, 2H), 3,44 - 3,31 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,12 (d, *J*=4,4 Hz, 1H), 2,78 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 2,69 - 2,33 (m, 4H), 2,22 - 2,04 (m, 2H), 1,77 (quint., *J*=6,3 Hz, 2H), 1,50 (s. a., 1H), 1,33 (t, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,07 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,97 (d, *J*=6,6 Hz, 3H). hGPR40 CE₅₀ = 837 nM.

Ejemplo 6

Ácido 2-((2R,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético



6A. (2R,4R)-2-(hidroximetil)-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: Una suspensión de ((2R,4R)-4-metoxipirrolidin-2-il)metanol, sal de clorhidrato (PCT/US2013/070213 presentada el 15 de noviembre de 2013) (1 g, 5,97 mmol), carbonato de di-*tert*-butilo (1,953 g, 8,95 mmol) y bicarbonato sódico (1,503 g, 17,90 mmol) en THF (15 ml) y agua (15 ml) se agitó vigorosamente a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/hexanos (gradiente de 0 a 50 %) para proporcionar (2R,4R)-2-(hidroximetil)-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,3 g, 5,62 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM Anal. Calculado para C₁₁H₂₁NO₄ 231,147,

encontrado [M+H] 232,0.

6B. (2S,4R)-2-(cianometil)-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo: A una solución de 6A (1,3 g, 5,62 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) enfriada a 0 °C se añadió Et₃N (1,567 ml, 11,24 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (0,653 ml, 8,43 mmol). Después de la adición, la reacción se agitó a 0 °C durante 40 min. TLC y La CL-EM mostraron que la reacción había finalizado. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con una solución acuosa de HCl 1 N, solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo obtenido se secó con alto vacío para proporcionar el producto deseado (2R,4R)-4-metoxi-2-((metilsulfonil)oxi)metilpirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,65 g, 5,33 mmol, rendimiento del 95 %) se usó inmediatamente en la reacción descrita a continuación.

El mesilato obtenido se disolvió en DMSO anhidro (20 ml). Se añadió NaCN (1,045 g, 21,33 mmol) a la solución. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 h. La CL-EM mostró que la reacción había finalizado. Después de enfriar a ta, la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/hexanos (gradiente 0-50 %). Las fracciones deseadas se combinaron y se secaron con alto vacío para proporcionar el producto deseado (2S,4R)-2-(cianometil)-4-metoxipirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g, 4,16 mmol, rendimiento del 78 %) en forma de una espuma de color blanco. CLEM Anal. Calculado para C₁₂H₂₀N₂O₃: 240,147, encontrado [M+H] 241,0.

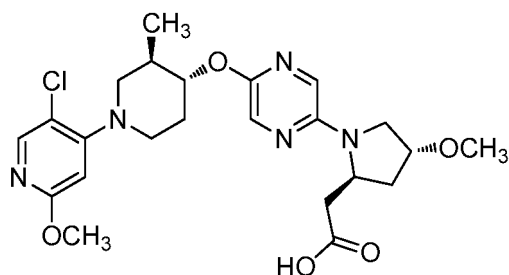
6C. 2-((2S,4R)-4-Metoxipirrolidin-2-il)acetoniitrilo, sal de clorhidrato: A una solución de 6B en dioxano (4 ml) se añadió 4 N HCl en dioxano (4 ml, 132 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La CL-EM mostró que la reacción se había completado. La reacción se concentró para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco, que se trituró con hexano. El sólido se filtró y se lavó con hexano para proporcionar 2-((2S,4R)-4-metoxipirrolidin-2-il)acetoniitrilo, sal de clorhidrato (0,65 g, 3,68 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM Anal. Calculado para C₇H₁₂N₂O: 140,095, encontrado [M+H] 141,1.

6D. 2-((4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-il)acetoniitrilo: A un vial de microondas que contenía 1C (53 mg, 0,144 mmol) se añadió 6C (27,9 mg, 0,158 mmol), seguido de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno (136 mg, 0,287 mmol), acetato de paladio (II) (3,22 mg, 0,014 mmol), *tert*-butóxido de sodio (48,3 mg, 0,502 mmol) y dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se burbujeó mediante una corriente de argón durante 1 min, después, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 1 h con irradiación de microondas. La CL-EM mostró que el producto deseado se había formado. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar un residuo oleoso de color oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/hexanos (0-30 %, 20 min; 30 %, 5 min; 30-50 %, 10 min). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se secaron con alto vacío para proporcionar 2-((4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-il)acetoniitrilo (40 mg, 0,082 mmol, rendimiento del 57,2 %) en forma de una espuma de color blanquecino, que contenía aproximadamente un 20 % del otro diastereómero). CLEM Anal. Calculado para C₂₃H₂₉ClN₆O₅: 472,199, encontrado [M+H] 473,1 y 475,1.

Ejemplo 6: A un vial de microondas que contenía 6D (40 mg, 0,085 mmol) se añadió EtOH (0,4 ml) y una solución acuosa de KOH 6 M (0,28 ml, 1,69 mmol). El vial de reacción se cerró herméticamente y se agitó a 120 °C durante 2,5 h, La CL-EM mostró que la reacción había finalizado. Después de enfriar a ta, la reacción se concentró para retirar los compuestos volátiles. El resto de la fase acuosa se ajustó a pH 6 con una solución acuosa de HCl 1 N. La suspensión resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó por prep HPLC (0.1 %TFA-MeOH-H₂O) (PHENOMENEX® Luna Axia 5µ 30 x 100, gradiente 50-90 % durante 12 min, mantenimiento al 90 % durante 3 min). Los dos diastereoisómeros se separaron bien. Las fracción del pico de elución posterior se combinaron y se combinaron para dar una solución acuosa de color amarillo claro, que se transfirió a un vial, al que se añadió CH₃CN, se congeló y se liofilizó para dar un resto oleoso de color parduzco. La comprobación mediante HPLC mostró que tenía una pureza de aproximadamente el 85 %. El producto se volvió a purificar por prep HPLC (0.1 %TFA-MeOH-H₂O) (PHENOMENEX® Luna Axia 5µ 30 x 100, gradiente 50-90 % durante 12 min, mantenimiento al 90 % durante 3 min). Las fracciones deseadas se concentraron para retirar los compuestos volátiles. El resto de solución acuosa se ajustó a pH 6 con solución acuosa saturada de NaHCO₃, después se extrajo con DCM (3 x). Los extractos de DCM combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se liofilizó en CH₃CN/agua para proporcionar el producto deseado ácido 2-((2R,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético (3,97 mg, 7,99 µmol, rendimiento del 9,45 %) en forma de un liofilizado de color crema. CLEM Anal. Calculado para C₂₃H₃₀ClN₅O₅: 491,194, encontrado [M+H] 492,15. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J=1,3 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,55 (td, J = 9,1, 4,4 Hz, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 1H), 4,06 (s. a., 1H), 3,82 (s, 3H), 3,58 - 3,35 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,97 (dd, J = 16,1, 3,5 Hz, 1H), 2,88 - 2,78 (m, 1H), 2,68 (dd, J = 16,2, 8,3 Hz, 1H), 2,56 (dd, J = 12,2, 9,8 Hz, 1H), 2,21 - 2,02 (m, 4H), 1,74 (d, J=10,6 Hz, 1H), 1,62 - 1,38 (m, 1H), 0,99 (d, J=6,6 Hz, 3H). hGPR40 CE₅₀ = 150 nM. hGPR40 IP1 CE₅₀ = 44 nM.

Ejemplo 7

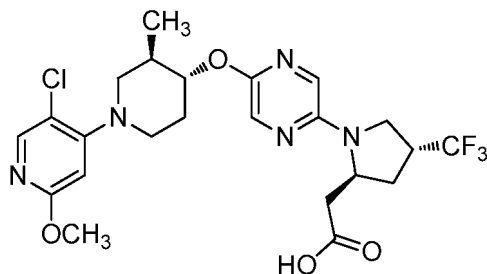
Ácido 2-((2S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético



Una mezcla diastereomérica generada en el Ejemplo 6 se separó por prep HPLC (TFA al 0,1 % en H₂O) (PHENOMENEX® Luna Axia 5μ 30 x 100, gradiente 50-90 % durante 12 min, mantenimiento al 90 % durante 3 min). Las fracción del pico de elución anterior se combinaron y se combinaron para dar una solución acuosa de color amarillo, que se transfirió to a vial y CH₃CN se añadió al mismo. La mezcla se congeló y se liofilizó para dar un residuo oleoso. El HPLC mostró que la muestra liofilizada tenía una pureza de aproximadamente el 89 %. El producto se volvió a purificar por prep HPLC (las mismas condiciones que se han descrito anteriormente). La fracción deseada se concentró para retirar los compuestos volátiles. El resto de solución acuosa se ajustó a pH 6 con solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con DCM (3 x). Los extractos combinados de DCM se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad. El residuo se liofilizó en CH₃CN/agua para dar ácido 2-((2S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazin-2-il)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético (2,95 mg, 5,82 μmol, rendimiento del 6,88 %). CLEM Anal. Calculado para C₂₃H₃₀ClN₅O₅: 491,194, encontrado [M+H] 492,1. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,72 (d, J=1,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J=1,3 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,56 (td, J = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 7,0, 3,3 Hz, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,66 (dd, J = 10,3, 5,1 Hz, 1H), 3,48 (d, J=12,1 Hz, 2H), 3,35 (dd, J = 10,2, 3,0 Hz, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 3H), 2,96 (dd, J = 15,7, 3,4 Hz, 1H), 2,87 - 2,78 (m, 1H), 2,61 - 2,40 (m, 2H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 2,24 - 2,05 (m, 2H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,84 - 1,67 (m, 1H), 1,60 - 1,38 (m, 1H), 0,99 (d, J=6,8 Hz, 3H). hGPR40 CE₅₀ = 3233 nM.

20 Ejemplo 8

Ácido 2-((2S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético



8A. (2R,4R)-2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo: A una suspensión en agitación de ((2R,4R)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)metanol, sal de ácido (1S)(+) 10-alcanforsulfónico (PCT/US2013/070213 presentada el viernes, 15 de noviembre de 2013) (500 mg, 1,246 mmol) y bicarbonato sódico (220 mg, 2,62 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) y agua (3 ml) a ta se añadió carbonocloridato de bencilo (0,187 ml, 1,308 mmol) gota a gota durante 5 min. Después de la adición, la mezcla se agitó a ta durante 1,5 h. La CL-EM mostró que la reacción no se había completado. Se añadió más cantidad de cloroformiato de bencilo (0,2 ml), y la reacción se dejó en agitación durante 30 min más. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con hexano/EtOAc (0 %-50 %, 20 min; 50 %, 10 min). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron, y se secaron al vacío para proporcionar el producto deseado (2R,4R)-2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (370 mg, 1,208 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM Anal. Calculado para C₁₄H₁₆F₃NO₃: 303,108, encontrado [M+H] 304,5.

8B. (2R,4R)-2-(Cianometil)-4-(trifluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo: A una solución en agitación de 8A (370 mg, 1,220 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) enfriada a 0 °C se añadió Et₃N (0,340 ml, 2,440 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,143 ml, 1,830 mmol) gota a gota durante 3 min. Después de la adición, la solución turbia resultante se agitó a 0 °C durante 60 min. La CL-EM mostró que el producto deseado se había formado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2 x), solución acuosa saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad. El residuo oleoso obtenido se secó con alto vacío para proporcionar (2R,4R)-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)-4-(trifluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de bencilo en forma de un residuo oleoso, que se usó inmediatamente en la reacción descrita a continuación.

El mesilato obtenido se disolvió en DMSO anhidro (5 ml), Se añadió NaCN (239 mg, 4,88 mmol). La mezcla

resultante se agitó a 50 °C durante 16 h. La CL-EM mostró que la reacción había finalizado. Después de enfriar a ta, la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x) y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/hexanos (0-40 %, 20 min; 40 %, 10 min) para proporcionar el producto deseado (2R,4R)-2-(cianometil)-4-(trifluorometil) pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (96 mg, 0,271 mmol, rendimiento del 22,17 %) en forma de un residuo oleoso. CLEM Anal. Calculado para C₁₅H₁₅F₃N₂O₂: 312,109, encontrado [M+H] 313,1. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,39 - 7,22 (m, 5H), 5,17 - 4,98 (m, 2H), 4,12 - 4,00 (m, 1H), 3,88 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,42 (t, J=10,6 Hz, 1H), 3,01 - 2,76 (m, 3H), 2,54 - 2,39 (m, 1H), 2,10 - 1,96 (m, 1H).

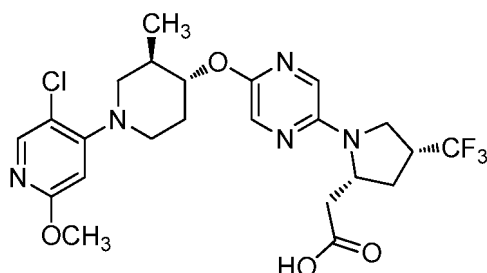
8C. 2-((2R,4R)-4-(Trifluorometil)pirrolidin-2-il)acetonitrilo: A una solución de 8B (95 mg, 0,304 mmol) en EtOAc (5 ml) se añadió Pd/C (32,4 mg, 0,015 mmol) (5 % base seca, tipo Degussa). Después de purgar con hidrógeno (3 x), la suspensión se agitó vigorosamente a ta bajo un globo de hidrógeno durante 16 h. La CL-EM mostró que la reacción había finalizado. La mezcla se filtró y el catalizador se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se concentró a sequedad. El residuo obtenido se secó con alto vacío durante 30 min para proporcionar 2-((2R,4R)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acetonitrilo (90 mg, 0,505 mmol) (que contenía impurezas desconocidas) en forma de un residuo oleoso. CLEM Anal. Calculado para C₇H₉F₃N₂: 178,072, encontrado [M+H] 179,1.

8D. 2-(((4R)-1-(5-((3R,4R)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-iloxi)pirazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acetonitrilo: A un vial de microondas que contenía 1C (60 mg, 0,162 mmol) se añadió 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno (154 mg, 0,325 mmol), acetato de paladio (II) (3,65 mg, 0,016 mmol) y una solución de 8C (34,7 mg, 0,195 mmol) en dioxano (0,7 ml), seguido de *tert*-butóxido de sodio (39,0 mg, 0,406 mmol). La mezcla se burbujeó con una corriente de argón durante 1 min, después, el vial se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 1 h con irradiación de microondas. La CL-EM mostró que la reacción había finalizado y que el producto deseado se había formado. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con agua, se extrajo con DCM (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar un residuo oleoso de color oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida eluyendo con EtOAc/hexanos (0-30 %, 20 min; 30 %, 5 min; 30-50 %, 10 min). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y se secaron con alto vacío para proporcionar 2-(((4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acetonitrilo (60 mg, 0,113 mmol, rendimiento del 69,4 %) en forma de una espuma de color blanquecino que contenía dos diastereómeros en una relación 3:1). CLEM Anal. Calculado para C₂₃H₂₆ClF₃N₆O₂: 510,176, encontrado [M+H] 511,5 y 513,5.

Ejemplo 8: A un vial de microondas que contenía una mezcla diastereomérica de 8D (60 mg, 0,117 mmol) se añadió EtOH (0,8 ml) y una solución acuosa de KOH 6 M (0,39 ml, 2,349 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se agitó a 120 °C durante 2,5 h, La CL-EM mostró que la reacción había finalizado. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se concentró para retirar los compuestos volátiles. El resto de la fase acuosa se ajustó a pH 6 con una solución acuosa de HCl 1 N. La suspensión resultante se diluyó con agua y se extrajo con DCM (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó por prep HPLC (0.1 %TFA-MeOH-H₂O) (PHENOMENEX® Luna Axia 5μ 30 x 100, gradiente 60-95 % durante 15 min, mantenimiento al 95 % durante 3 min). Los dos diastereoisómeros se separaron. Las fracciones de un pico de última dilución se combinaron y se concentraron. El resto de la fase acuosa se ajustó a pH 6 con solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con DCM (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo obtenido se liofilizó en CH₃CN/agua para proporcionar ácido 2-(((2R,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético (el diastereómero mayoritario) (22,45 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 34,3 %) en forma de un liofilado de color gris. CLEM Anal. Calculado para C₂₃H₂₇ClF₃N₅O₄: 529,17, encontrado [M+H] 530,15. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,78 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J=1,3 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,58 (td, J=9,1, 4,2 Hz, 1H), 4,48 (t, J=8,6 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,69 - 3,60 (m, 1H), 3,52 - 3,34 (m, 3H), 3,16 (dd, J = 17,6, 8,1 Hz, 1H), 2,97 - 2,77 (m, 2H), 2,56 (dd, J = 12,3, 9,7 Hz, 1H), 2,45 - 2,25 (m, 2H), 2,22 - 2,00 (m, 4H), 1,73 (dd, J = 13,0, 2,4 Hz, 1H), 0,99 (d, J=6,6 Hz, 3H). hGPR40 CE₅₀ = 955 nM.

Ejemplo 9

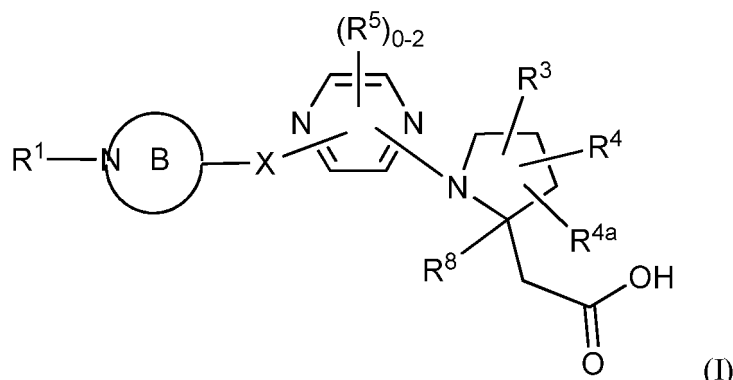
Ácido 2-(((2R,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-iloxi)pirazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético



Una mezcla de los dos diastereómeros del Ejemplo 8 se separó por prep HPLC (TFA al 0,1 %-MeOH-H₂O) (PHENOMENEX® Luna Axia 5µ 30 x 100, gradiente 60-95 % durante 15 min, mantenimiento al 95 % durante 3 min). Las fracciones de un pico de primera dilución se combinaron y se concentraron. El resto de la fase acuosa se ajustó a pH 6 con solución acuosa saturada de NaHCO₃, y se extrajo con DCM (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo obtenido se liofilizó en CH₃CN/agua para proporcionar ácido 2-((2R,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirazin-2-il)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético (5,28 mg, 9,86 µmol, rendimiento del 8,40 %) en forma de un liofilizado de color crema. CLEM Anal. Calculado para C₂₃H₂₇ClF₃N₅O₄: 529,17, encontrado [M+H] 530,15. RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1H), 7,76 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J=1,3 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,59 (td, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 7,7, 2,9 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,67 - 3,53 (m, 2H), 3,48 (dd, J = 12,2, 1,9 Hz, 2H), 3,13 (dd, J=16,1, 3,3 Hz, 1H), 3,01 - 2,89 (m, 1H), 2,89 - 2,78 (m, 1H), 2,66 - 2,51 (m, 2H), 2,45 (dd, J = 16,2, 8,5 Hz, 1H), 2,23 - 1,95 (m, 4H), 1,81 - 1,68 (m, 1H), 0,99 (d, J=6,6 Hz, 3H). hGPR40 CE₅₀ = 84 nM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):

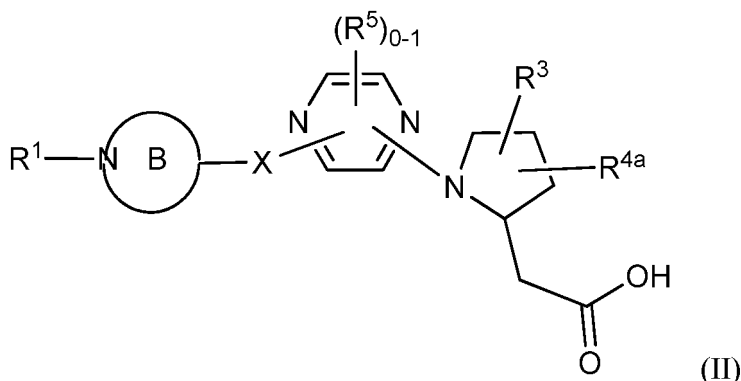


5

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

- 10 X se selecciona independientemente entre: un enlace, O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), CH₂, CH₂CH₂, CH(alquilo C₁₋₄), OCH₂, CH₂O, OCH₂CH₂ y CH₂CH₂O;
- el anillo B es independientemente un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono, el átomo de nitrógeno mostrado en el anillo B y 0-1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S; y el anillo B está sustituido con 0-4 R²;
- 15 R¹ es independientemente fenilo, bencilo, naftilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S; en donde dichos fenilo, bencilo, naftilo y heteroarilo están sustituidos, cada uno de ellos, con 0-3 R⁶;
- R², en cada caso, se selecciona independientemente entre: =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹², alcoxi C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹², haloalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹², haloalcoxi C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹², carbociclo -(CH₂)_m-C₃₋₆ sustituido con 0-1 R¹²,
- 20 y -(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O, y S); en donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-1 R¹²;
- cuando dos grupos R² están unidos a dos átomos de carbono diferentes, se pueden combinar para formar un puente de átomo de carbono de 1 a 3 miembros sobre el anillo B;
- cuando dos grupos R² están unidos al mismo átomo de carbono se pueden combinar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar un espiroanillo de 3 a 6 miembros que contiene átomos de carbono;
- 25 R³ se selecciona independientemente entre: H, halógeno, CN, OH, CO₂H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹⁰, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-1 R¹⁰, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-1 R¹⁰, haloalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹⁰, haloalcoxi C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹⁰, O(CH₂)₁₋₂O(CH₂)₁₋₄ R¹⁰, OR⁹, SR⁹, C(O)OR⁹, CO₂R⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, CONHR⁹, -(O)_n-(CH₂)_m-(fenilo sustituido con 0-2 R¹⁰) y -(O)_n-(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S; en donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R¹⁰);
- 30 R⁴ y R^{4a} se seleccionan independientemente entre: H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y carbociclo -(CH₂)_m-C₃₋₆; R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;
- 35 R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C₁₋₄, CN, SO₂(alquilo C₁₋₂), N(alquilo C₁₋₄)₂, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-1 R⁷, alcoxi C₁₋₆ sustituido con 0-1 R⁷, carbociclo -(O)_n-(CH₂)_m-(carbociclo C₃₋₁₀ sustituido con 0-2 R⁷) y -(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S); en donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R⁷;
- 40 R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, SCF₃, CN, NO₂, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SO₂(alquilo C₁₋₂), y fenilo;
- R⁸ se selecciona independientemente entre: H y alquilo C₁₋₄;
- 45 R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹⁰ y haloalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹⁰;
- R¹⁰, en cada caso, se selecciona independientemente entre: CN, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄) y tetrazolilo;
- R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁₋₄ y bencilo;
- 50 R¹², en cada caso, se selecciona independientemente entre: OH, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CO₂(alquilo C₁₋₄) y tetrazolilo;
- m, en cada caso, es independientemente 0, 1 o 2; y
- n, en cada caso, es independientemente 0 o 1.

2. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I de la reivindicación 1, en el que R^4 es hidrógeno y R^8 es hidrógeno, caracterizado además por la Fórmula (II):



5

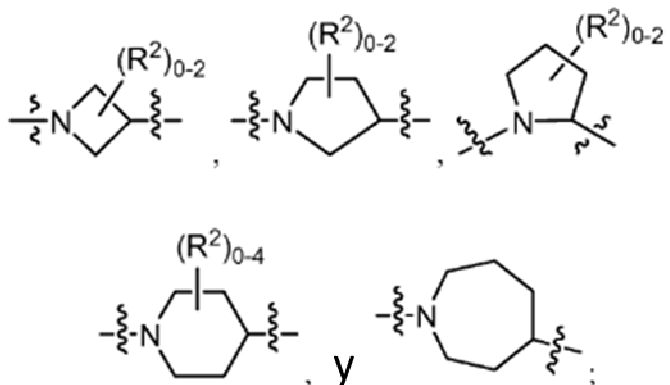
o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que:

- X se selecciona independientemente entre: O, N(CH₃), CH₂, CH₂O y CH₂CH₂O;
- el anillo B es independientemente un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y el átomo de nitrógeno mostrado en el anillo B; y el anillo B está sustituido con 0-4 R²;
- R¹ es independientemente fenilo, bencilo, naftilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S; en donde dichos fenilo, bencilo, naftilo y heteroarilo están sustituidos, cada uno de ellos, con 0-3 R⁶;
- R², en cada caso, se selecciona independientemente entre: =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹², alcoxi C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹², haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y bencilo;
- cuando dos grupos R² están unidos a dos átomos de carbono diferentes, se pueden combinar para formar un puente de átomo de carbono de 1 a 3 miembros sobre el anillo B;
- cuando dos grupos R² están unidos al mismo átomo de carbono se pueden combinar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar un espiroanillo de 3 a 6 miembros que contiene átomos de carbono;
- R³ se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹⁰, alcoxi C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹⁰, haloalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹⁰ y haloalcoxi C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹⁰, y -O(CH₂)₁₋₂O(CH₂)₁₋₄ R¹⁰;
- R^{4a} se selecciona independientemente entre: H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y carbociclo -(CH₂)_m-C₃₋₆;
- R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y haloalcoxi C₁₋₆;
- R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquiltio C₁₋₄, CN, SO₂(alquilo C₁₋₂), N(alquilo C₁₋₄)₂, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-1 R⁷, alcoxi C₁₋₄ sustituido con 0-1 R⁷, carbociclo -(O)_n-(CH₂)_m-(carbociclo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R⁷), -(CH₂)_m-(naftilo sustituido con 0-2 R⁷) y -(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S; en donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R⁷);
- R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, SCF₃, CN, NO₂, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SO₂(alquilo C₁₋₂), y fenilo;
- R¹⁰, en cada caso, se selecciona independientemente entre: CN, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄) y tetrazolilo;
- R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁₋₄ y bencilo;
- R¹², en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CO₂(alquilo C₁₋₄) y tetrazolilo;
- m, en cada caso, es independientemente 0, 1 o 2; y
- n, en cada caso, es independientemente 0 o 1.

40

3. Un compuesto de Fórmulas (I) o (II) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que:

el anillo B se selecciona independientemente entre:



5 R^1 es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R^6 o un heteroarilo sustituido con 0-2 R^6 ; en donde dicho heteroarilo se selecciona entre: furanilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo;

R^2 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: OH, halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 CN, alcoxi C_{1-4} , bencilo y tetrazolilmetilo;

10 R^3 se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 R^{10} , alcoxi C_{1-4} sustituido con 0-1 R^{10} , haloalquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 R^{10} y haloalcoxi C_{1-4} sustituido con 0-1 R^{10} ;

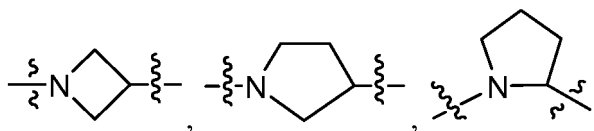
R^{4a} se selecciona independientemente entre: H, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^6 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 alquilo C_{1-4} , cicloalquenilo C_{5-6} sustituido con 0-2 alquilo C_{1-4} y bencilo; y

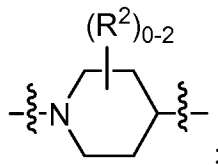
15 R^{10} , en cada caso, se selecciona independientemente entre: CN, alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CO_2 (alquilo C_{1-4}) y tetrazolilo.

4. Un compuesto de Fórmulas (I) o (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que:

20 el anillo B se selecciona independientemente entre:



25 y



30 R^1 , en cada caso, es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R^6 , piridinilo sustituido con 0-2 R^6 , pirazinilo sustituido con 0-2 R^6 , pirimidinilo sustituido con 0-2 R^6 o tiazolilo sustituido con 0-2 R^6 ; y

R^2 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y tetrazolilmetilo.

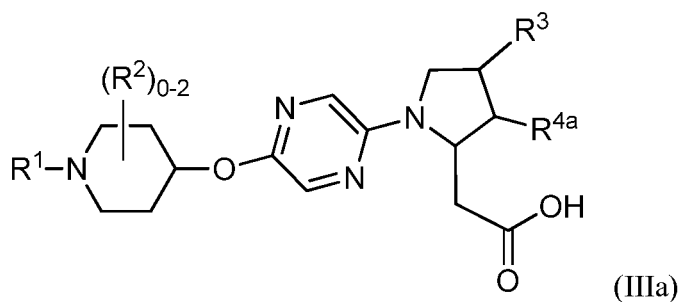
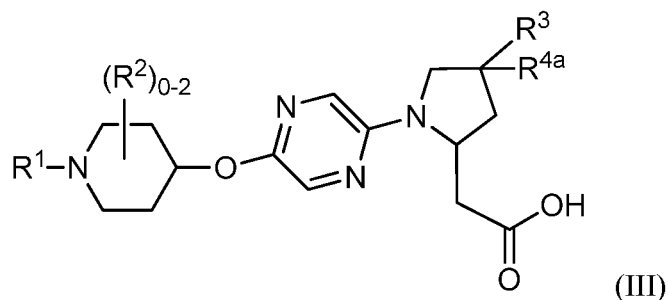
5. Un compuesto de Fórmulas (I) o (II) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que:

35 R^1 , en cada caso, es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R^6 o piridinilo sustituido con 0-2 R^6 ;

R^3 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} sustituido con 0-1 alcoxi C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ; y

40 R^6 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 alquilo C_{1-4} , cicloalquenilo C_{5-6} sustituido con 0-2 C_{1-4} alquilo y bencilo.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene las Fórmulas (III) o (IIIa):



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

R^1 , en cada caso, es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R^6 o piridinilo sustituido con 0-2 R^6 ;

R^2 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ;

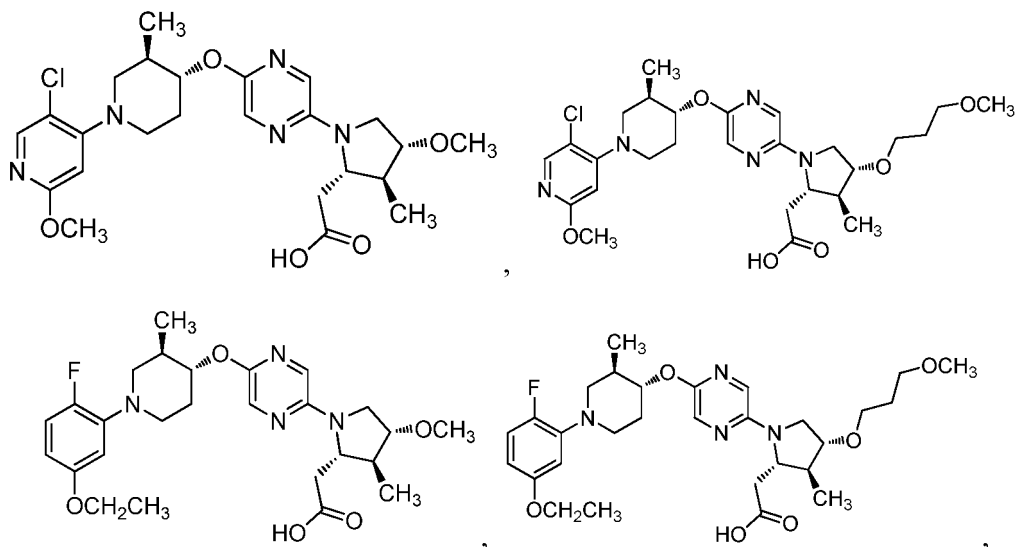
10 R^3 , en cada caso, es independientemente: alquilo C_{1-4} sustituido con 0-1 alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} sustituido con 0-1 alcoxi C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ;

R^{4a} , en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y ciclopropilo;

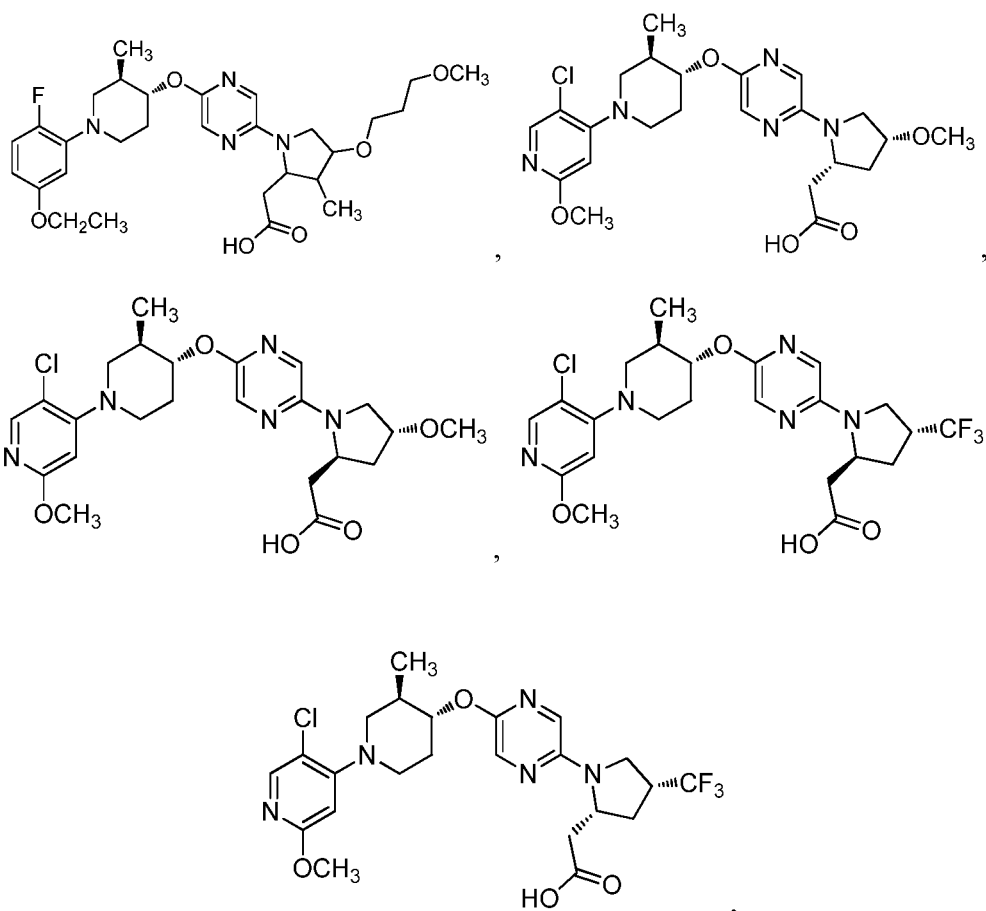
R^5 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, haloalquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-6} ; y

15 R^6 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-2 alquilo C_{1-4} y cicloalqueno C_{5-6} sustituido con 0-2 alquilo C_{1-4} .

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



20



5 y

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

10

8. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adecuados seleccionados de: agentes antidiabéticos, agentes antihiperoglucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes hipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antiestenténicos, agentes antipancreáticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexigénicos y supresores del apetito.

20

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además un inhibidor de la dipeptidil peptidasas IV y/o un inhibidor del transportador sodio-glucosa 2.

25

11. Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para usar en terapia.

30

12. Un compuesto una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en prevenir, modular o tratar diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, enfermedad del riñón diabético, lesión renal aguda, síndrome cardiorenal, síndrome coronario agudo, cicatrización retardado de las heridas, aterosclerosis y sus secuelas, funcionamiento cardiaco anómalo, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia del miocardio, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, enfermedad de hígado graso, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), isquemia no cardiaca, pancreatitis, trastornos lipídicos, enfermedad neurodegenerativa, deterioro cognitivo, demencia y enfermedades hepáticas tales como EHNA (esteatohepatitis no alcohólica), EHGNA (enfermedad del hígado graso no alcohólica), cirrosis hepática, enfermedades inflamatorias del intestino que incorporan colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, artrosis, nefritis, psoriasis, dermatitis atópica e inflamación de la piel.

40

13. Un compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12, en donde el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 se usa simultáneamente, por separado o secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales.