

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 531**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4427 (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/US2015/029409**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2015 WO15171722**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2015 E 15723095 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 3140296**

54 Título: **Moduladores del receptor acoplado a la proteína g 40 (gpr40) de pirrolidina para el tratamiento de enfermedades como la diabetes**

30 Prioridad:

07.05.2014 US 201461989651 P

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

02.07.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JURICA, ELIZABETH A. y
HONG, ZHENQIU**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 674 531 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 del receptor acoplado a la proteína g 40 (gpr40) de pirrolidina para el tratamiento de enfermedades como la diabetes

5

Campo de la invención

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

10

Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus es un trastorno debilitante progresivo de proporciones epidémicas, que genera varias complicaciones microvasculares y macrovasculares, y morbilidad. El tipo más frecuente de diabetes, la diabetes tipo 2, se caracteriza por un aumento de la resistencia a la insulina asociado a una inadecuada secreción de insulina después de un período de hiperinsulinemia compensatoria. Se sabe que los ácidos grasos libres (FFA, por sus siglas en inglés) influyen en la secreción de insulina de los linfocitos β principalmente por que mejoran la secreción de la insulina estimulada por la glucosa (GSIS, por sus siglas en inglés). Se sabe que los receptores acoplados a la proteína G (GPCR, por sus siglas en inglés) expresados en los linfocitos β modulan la liberación de insulina en respuesta a los cambios en los niveles plasmáticos de glucosa. GPR40, también conocido como receptor de ácidos grasos 1 (FFAR1, por sus siglas en inglés), es un receptor de FFA ligado a la membrana que se expresa, con preferencia, en los islotes pancreáticos y, específicamente, en los linfocitos β y media la secreción de insulina inducida por los ácidos grasos de cadena mediana a larga. GPR40 también se expresa en las células enteroendócrinas en donde la activación promueve la secreción de hormonas intestinales incretina, tales como GLP-1, GIP, CCK y PYY. Para disminuir la carga médica de la diabetes tipo 2 mediante un control glucémico mejorado, los compuestos del modulador de GPR40 prometen ejercer un efecto de incretina para promover GSIS y también la posible combinación con una amplia gama de fármacos antidiabéticos. Los documentos WO201478609 y WO2011044073 desvelan compuestos que son moduladores del receptor acoplado a la proteína G GPR40, que pueden ser usados como medicamentos. La presente invención se refiere a compuestos novedosos de pirrolidina sustituidos que tienen la capacidad de modular GPR40. Por lo tanto, estos compuestos son potencialmente útiles para el tratamiento de la diabetes y afecciones relacionadas.

15

20

25

30

35

Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona compuestos de pirrolidina sustituido y sus análogos, que son útiles como moduladores de GPR40, que incluyen estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, polimorfos o solvatos de los mismos.

40

También se desvela en el presente documento procesos e intermediarios para obtener los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, polimorfos o solvatos de los mismos.

45

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, polimorfos o solvatos de los mismos.

50

La presente invención también proporciona una forma cristalina de uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, polimorfos o solvatos de los mismos.

55

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

60

Los compuestos de la invención se pueden usar en terapia.

65

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

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

65

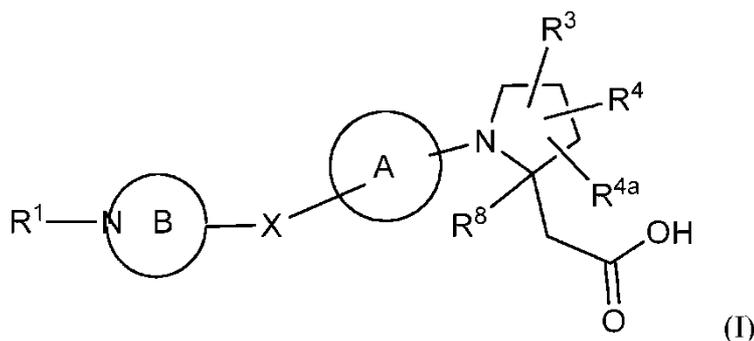
Otras características y ventajas de la invención serán evidentes luego de analizar la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

5

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

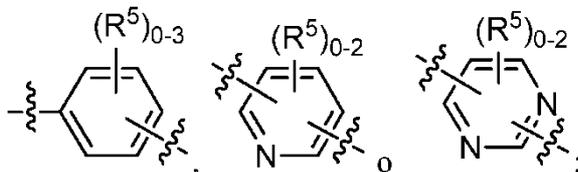
En un primer aspecto, la presente descripción proporciona, entre otros, un compuesto de la Fórmula (I):



10

o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos, en donde:

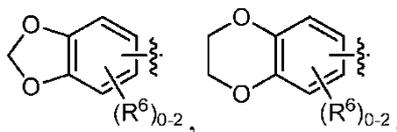
- 15 X se selecciona independientemente de un enlace, O, S, NH, N(C₁₋₄ alquilo), CH₂, CH₂CH₂, CH(C₁₋₄ alquilo), OCH₂, CH₂O, OCH₂CH₂ y CH₂CH₂O;
el anillo A es independientemente



20

el anillo B es independientemente un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono, el átomo de nitrógeno que se muestra en el anillo B y 0-1 heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S; y el anillo B se sustituye con 0-4 R²;
R¹ es independientemente

25



30

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

35

R², en cada caso, se selecciona independientemente de: =O, OH, halógeno, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-1 R¹², C₁₋₆ alcoxi sustituido con 0-1 R¹², C₁₋₄ haloalquilo sustituido con 0-1 R¹², C₁₋₄ haloalcoxi sustituido con 0-1 R¹², -(CH₂)_mC₃₋₆ carbociclo sustituido con 0-1 R¹² y -(CH₂)_m(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S); en donde el heteroarilo se sustituye con 0-1 R¹²; cuando dos grupos R² se unen a dos átomos de carbono diferentes, se pueden combinar para formar un puente de átomos de carbono de 1 a 3 miembros sobre el anillo B;

40

cuando dos grupos R² se unen al mismo carbono, se pueden combinar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar un átomo de carbono de 3 a 6 miembros que contiene un anillo spiro;
R³ se selecciona independientemente de: C₁₋₆ alquilo sustituido con R¹⁰, C₂₋₆ alquenilo sustituido con R¹⁰, C₂₋₆ alquinilo sustituido con R¹⁰, C₁₋₄ haloalquilo sustituido con R¹⁰, -O(CH₂)₁₋₂O(CH₂)₁₋₄R¹⁰, OR⁹, SR⁹, C(O)OR⁹, CO₂R⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹ y CONHR⁹;
R⁴ y R^{4a} se seleccionan independientemente de: H, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi y -(CH₂)_mC₃₋₆ carbociclo;
R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆

haloalcoxi;

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

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

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

R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de: C₁₋₆ alquilo sustituido con R¹⁰ y C₁₋₄ haloalquilo sustituido con R¹⁰;

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

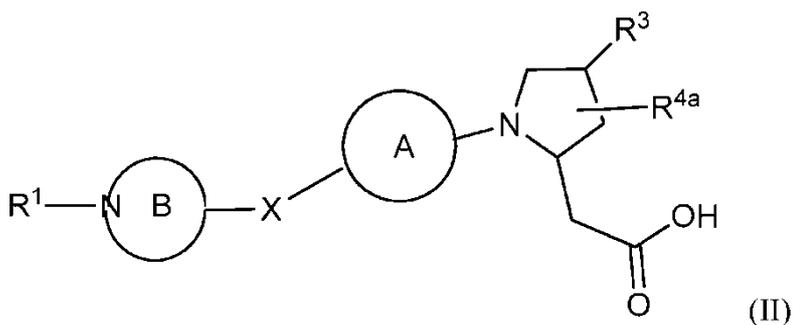
R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente de: H, C₁₋₄ alquilo y bencilo;

R¹², en cada caso, se selecciona independientemente de: OH, halógeno, CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalcoxi, CO₂(C₁₋₄ alquilo) y tetrazolilo;

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

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

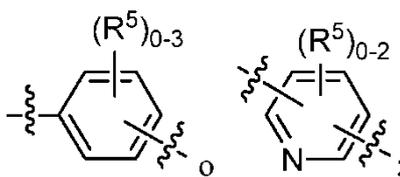
En un segundo aspecto, la presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (I), en donde R⁴ es hidrógeno y R⁸ es hidrógeno, también caracterizado por la Fórmula (II):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos, en donde:

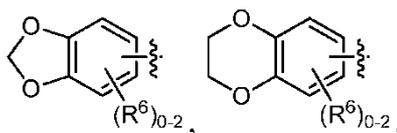
X se selecciona independientemente de: O, N(CH₃), CH₂, CH₂O y CH₂CH₂O;

el anillo A es independientemente



el anillo B es independientemente un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y el átomo de nitrógeno que se muestra en el anillo B; y el anillo B se sustituye 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 de N, NR¹¹, O y S; en donde el fenilo, bencilo, naftilo y heteroarilo se sustituyen, cada uno, con 0-3 R⁶;

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

cuando dos grupos R^2 se unen a dos átomos de carbono diferentes, se pueden combinar para formar un puente de átomos de carbono de 1 a 3 miembros sobre el anillo B;

cuando dos grupos R^2 se unen al mismo carbono, se pueden combinar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar un átomo de carbono de 3 a 6 miembros que contiene un anillo spiro;

5 R^3 se selecciona independientemente de: C_{1-4} alquilo sustituido con R^{10} , C_{1-4} alcoxi sustituido con R^{10} , C_{1-4} haloalquilo sustituido con R^{10} , C_{1-4} haloalcoxi sustituido con R^{10} , OR^9 y $-O(CH_2)_1-2O(CH_2)_1-4R^{10}$;

R^{4a} se selecciona independientemente de: H, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi y $-(CH_2)_m-C_{3-6}$ carbociclo;

R^5 , en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi y C_{1-6} haloalcoxi;

10 R^6 , en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, C_{1-4} alquiltio, CN, $SO_2(C_{1-2}$ alquilo), $N(C_{1-4}$ alquilo) $_2$, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-8} alquilo sustituido con 0-1 R^7 , C_{1-4} alcoxi sustituido con 0-1 R^7 , $-(O)_n-(CH_2)_m-(C_{3-6}$ carbociclo sustituido con 0-2 R^7), $-(CH_2)_m$ - (naftilo sustituido con 0-2 R^7) y $-(CH_2)_m$ - (heteroarilo 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S; en donde el heteroarilo se sustituye con 0-2 R^7);

15 R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalcoxi, SCF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alquilo), $N(C_{1-4}$ alquilo) $_2$, $SO_2(C_{1-2}$ alquilo) y fenilo;

R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente de: C_{1-6} alquilo sustituido con R^{10} y C_{1-4} haloalquilo sustituido con R^{10} ;

20 R^{10} , en cada caso, se selecciona independientemente de: CN, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, $CO_2(C_{1-4}$ alquilo), $SO_2(C_{1-4}$ alquilo) y tetrazolilo;

R^{11} , en cada caso, se selecciona independientemente de: H, C_{1-4} alquilo y bencilo;

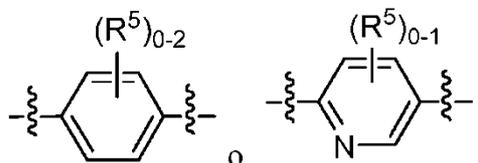
R^{12} , en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalcoxi, $CO_2(C_{1-4}$ alquilo) y tetrazolilo;

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

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

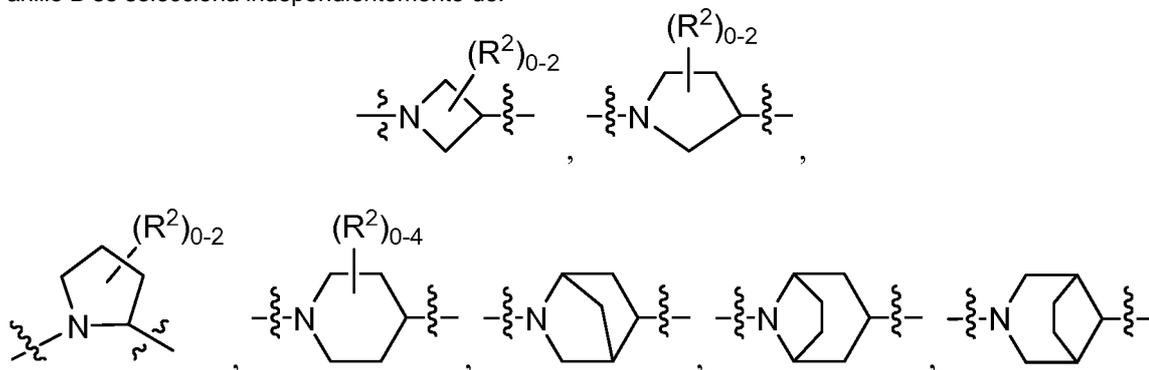
30 En un tercer aspecto, la presente descripción incluye un compuesto de la Fórmula (I) o (II), un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos, dentro del alcance del primer o segundo aspecto, en donde:

el anillo A es independientemente



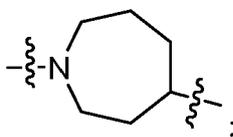
35

el anillo B se selecciona independientemente de:

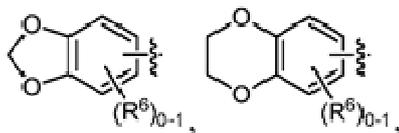


40

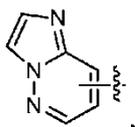
y



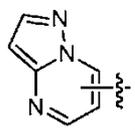
R¹ es independientemente,



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



10 y



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

R³ se selecciona independientemente de: C₁₋₄ alquilo sustituido con 1 R¹⁰, C₁₋₄ alcoxi sustituido con 1 R¹⁰, C₁₋₄ haloalquilo sustituido con 1 R¹⁰, OR⁹ y C₁₋₄ haloalcoxi sustituido con 1 R¹⁰;

R^{4a} se selecciona independientemente de: H, halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₃₋₆ cicloalquilo;

20 R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-1 OH, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalcoxi, CN, SO₂(C₁₋₂ alquilo), N(C₁₋₄ alquilo)₂, C₃₋₆ cicloalquilo sustituido con 0-2 C₁₋₄ alquilo, C₅₋₆ cicloalqueno sustituido con 0-2 C₁₋₄ alquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, bencilo y oxazolilo;

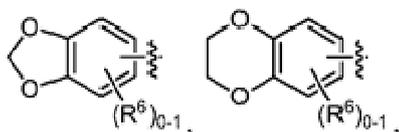
R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de: C₁₋₆ alquilo sustituido con R¹⁰ y C₁₋₄ haloalquilo sustituido con R¹⁰;

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

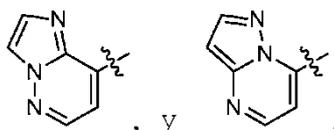
R¹², en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalcoxi, CO₂(C₁₋₂ alquilo) y tetrazolilo.

30 En un cuarto aspecto, la presente invención incluye un compuesto de la Fórmula (I) o (II), un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos, dentro del alcance del primer, segundo o tercer aspecto, en donde:

35 R¹ es independientemente,

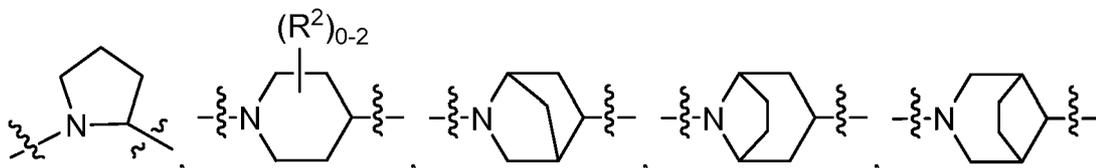
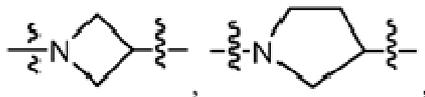


40 fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o un heteroarilo sustituido con 0-2 R⁶; en donde el heteroarilo se selecciona de tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo,



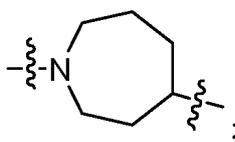
45 En un quinto aspecto, la presente descripción incluye un compuesto de las Fórmulas (I) o (II), un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores, en donde:

el anillo B se selecciona independientemente de:



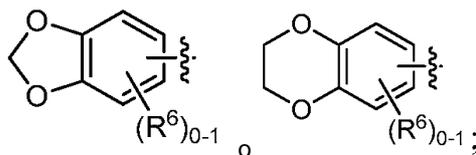
5

y



10

R¹ es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R⁶, piridinilo sustituido con 0-2 R⁶, pirazinilo sustituido con 0-2 R⁶, pirimidinilo sustituido con 0-2 R⁶, tiazolilo sustituido con 0-2 R⁶,



15

y

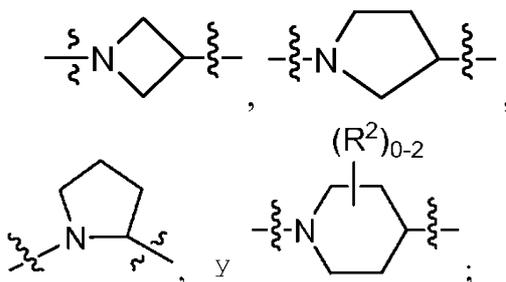
R², en cada caso, se selecciona independientemente de: OH, halógeno, C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-1 CN, C₁₋₄ alcoxi, bencilo y tetrazolilmetilo.

20

En un sexto aspecto, la presente descripción incluye un compuesto de la Fórmula (I) o (II), un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores, en donde:

25

el anillo B se selecciona independientemente de:

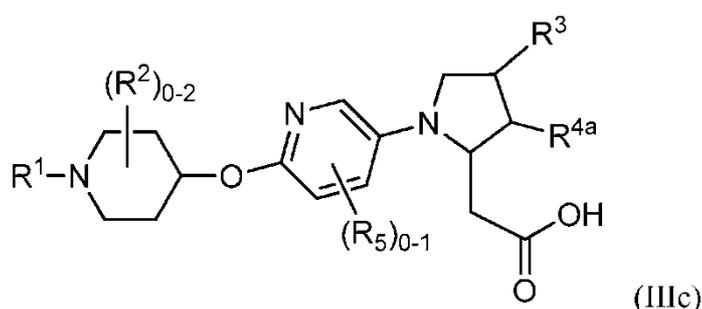
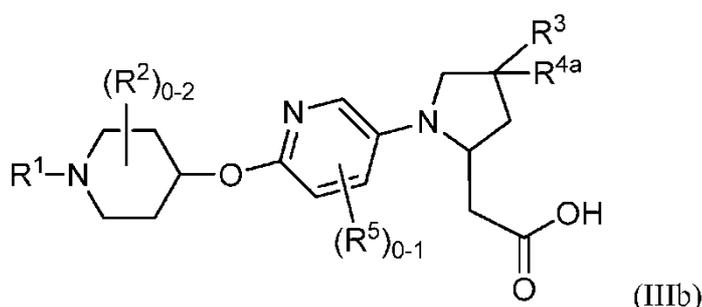
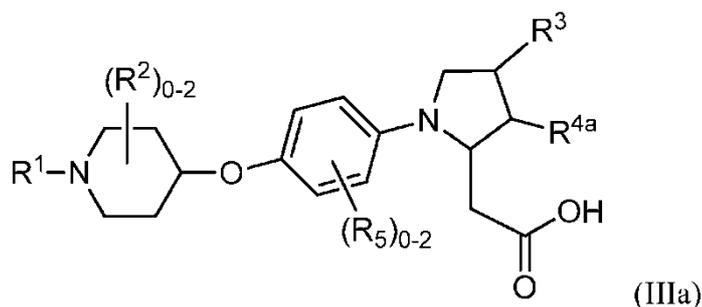
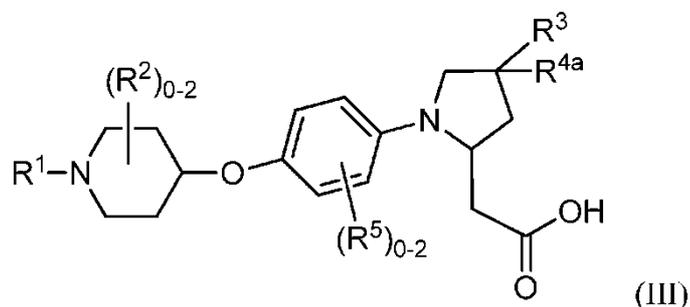


30

R¹, en cada caso, es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o piridinilo sustituido con 0-2 R⁶,
 R², en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi y tetrazolilmetilo;
 R³, en cada caso, se selecciona independientemente de: C₁₋₄ alquilo sustituido con R¹⁰, C₁₋₄ alcoxi sustituido con R¹⁰, OR⁹ y -O(CH₂)₁₋₂O(CH₂)₁₋₄ R¹⁰; y
 R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalcoxi, C₃₋₆ cicloalquilo sustituido con 0-2 C₁₋₄ alquilo, C₅₋₆ cicloalqueno sustituido con 0-2 C₁₋₄ alquilo y bencilo;
 R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de: C₁₋₆ alquilo sustituido con R¹⁰ y C₁₋₄ haloalquilo sustituido con R¹⁰; y
 R¹⁰, en cada caso, se selecciona independientemente de: CN, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, CO₂(C₁₋₄ alquilo), SO₂(C₁₋₄ alquilo) y tetrazolilo.

40

En un séptimo aspecto, la presente descripción incluye un compuesto de las Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb) o (IIIc):



5 o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos, en donde:

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

En un octavo aspecto, la presente descripción incluye un compuesto de las Fórmulas (I), (II), (III), (IIIa), (IIIb) o (IIIc), o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores, en donde:

20

R¹, en cada caso, es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o piridinilo sustituido con 0-2 R⁶;
 R², en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno y C₁₋₂ alquilo;
 R³, en cada caso, se selecciona independientemente de: C₁₋₄ alquilo sustituido con C₁₋₄ alcoxi y C₁₋₄ alcoxi
 sustituido con C₁₋₄ alcoxi;
 5 R^{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente de: H y metilo;
 R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, C₁₋₄ haloalquilo y C₁₋₆ alcoxi; y
 R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, C₁₋₆ alquilo y C₁₋₄ alcoxi.

10 En un noveno aspecto, la presente invención incluye un compuesto seleccionado de los ejemplos o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

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

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

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

20 En otra modalidad, los compuestos de la presente invención tienen valores EC₅₀ de hGPR40 de ≤ 0.5 μM.

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención tienen valores EC₅₀ de hGPR40 de ≤ 0.2 μM.

25 En otra modalidad, los compuestos de la presente invención tienen valores EC₅₀ de hGPR40 de ≤ 0.1 μM.

II. OTRAS MODALIDADES DE LA INVENCION

30 En otra modalidad, 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 aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

35 En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

40 En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

45 También se divulga en el presente documento un proceso para elaborar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

También se divulga en el presente documento un intermediario para elaborar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

50 En otra modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que también comprende agentes terapéuticos adicionales. Algunos ejemplos de agentes terapéuticos adicionales, de acuerdo con la presente invención, incluyen, entre otros, agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes contra la obesidad, agentes
 55 antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes contra la reestenosis, agentes antipancreáticos, hipolipemiantes, anorexígenos y supresores del apetito.

60 En una modalidad preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde los agentes terapéuticos adicionales son, por ejemplo, un inhibidor de DPP4 (por ejemplo, un miembro seleccionado de saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin, linagliptin y alogliptin).

65 En una modalidad preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en donde los agentes terapéuticos adicionales son, por ejemplo, un inhibidor de SGLT2 (por ejemplo, un miembro seleccionado de dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin y remagliflozin).

5 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados a GPR40, el método comprende administrar a un paciente que necesita el 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.

10 Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados a la actividad de GPR40 que se pueden prevenir, modular o tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, entre otros, diabetes, hiperglucemia, tolerancia a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, nefropatía diabética, lesión renal aguda, síndrome cardiorrenal, síndrome coronario agudo, cicatrización tardía, aterosclerosis y sus secuelas, actividad cardíaca anormal, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia de miocardio, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, hepatopatía grasa, dislipidemia, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, lipoproteína de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés), lipoproteína de bajadensidad (LDL, por sus siglas en inglés), isquemia no cardíaca, pancreatitis, trastornos lipídicos, y 15 enfermedades hepáticas, tales como EHNA (esteatohepatitis no alcohólica), HPGNA (hepatopatía grasa no alcohólica), cirrosis hepática, enfermedades intestinales inflamatorias que incorporan colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, osteoartritis, nefritis, psoriasis, dermatitis atópica e inflamación cutánea.

20 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de la diabetes, la hiperglucemia, la diabetes gestacional, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y el deterioro cognitivo, el método comprende administrar a un paciente que necesita el 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.

25 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de la diabetes, el método comprende administrar a un paciente que necesita el 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 modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de la hiperglucemia, el método comprende administrar a un paciente que necesita el 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 modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de la obesidad, el método comprende administrar a un paciente que necesita el 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 modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de la dislipidemia, el método comprende administrar a un paciente que necesita el 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 modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de la hipertensión, el método comprende administrar a un paciente que necesita el 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 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento del deterioro cognitivo, el método comprende administrar a un paciente que necesita el 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.

60 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para usar en la terapia.

65 En otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para usar en la terapia para el tratamiento de varias enfermedades o trastornos asociados a GPR40.

En otra modalidad, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para su uso

en un método para el tratamiento de varias enfermedades o trastornos asociados a GPR40, el método comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer y un segundo agente terapéutico, en donde el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención. Preferentemente, el segundo agente terapéutico es, por ejemplo, un inhibidor de DPP4 (por ejemplo, un miembro seleccionado de saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin, linagliptin y alogliptin).

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

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

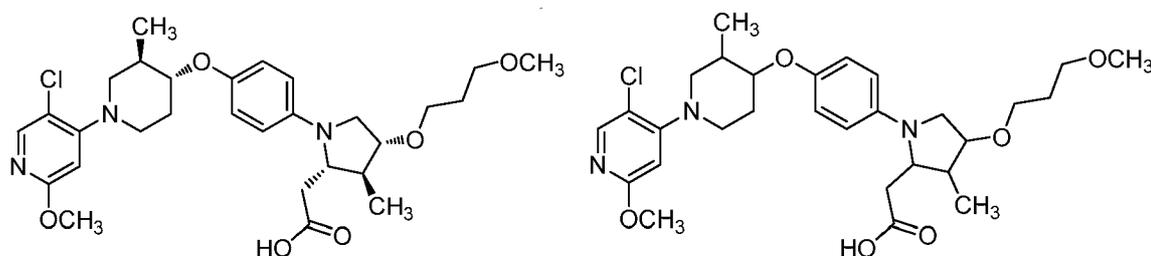
Si se desea, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con uno o más de otros tipos de agentes contra la diabetes y/o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral diferente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

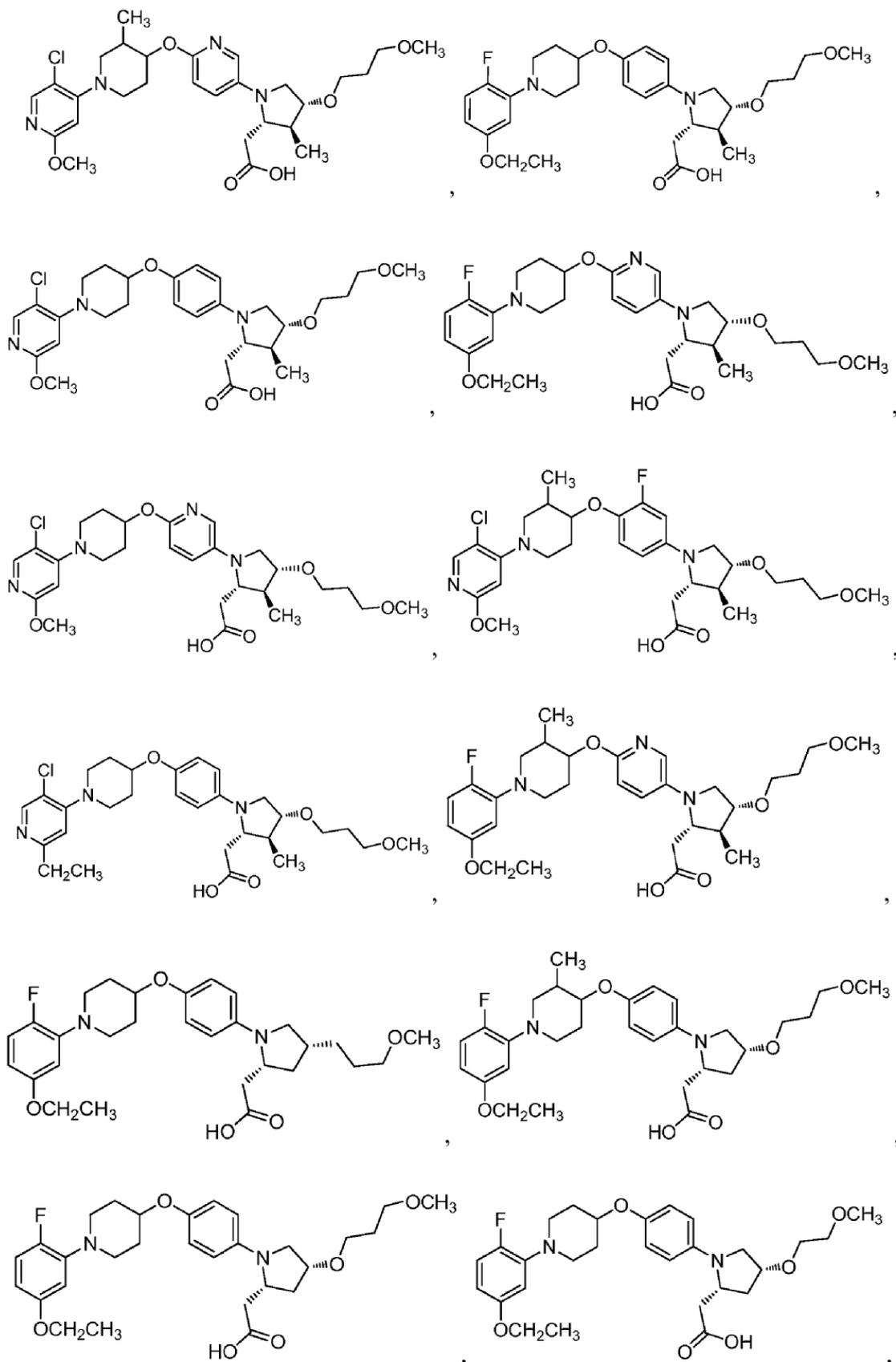
Los agentes contra la diabetes que se usan en combinación con el modulador del receptor GPR40 de la presente invención incluyen, entre otros, secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina, otros moduladores del receptor GPR40 u otros agentes contra la diabetes. Estos agentes incluyen, entre otros, inhibidores de DPP4 (por ejemplo, sitagliptin, saxagliptin, alogliptin, linagliptin y vildagliptin), biguanidas (por ejemplo, metformin y phenformin), sulfonilureas (por ejemplo, glyburide, glimepiride y glipizide), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbose, miglitol), agonistas de PPAR γ , tales como tiazolidinedionas (por ejemplo, rosiglitazone y pioglitazone), agonistas duales de PPAR α/γ (por ejemplo, muraglitazar, tesaglitazar y aleglitazar), activadores de glucoquinasa, 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, dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin y remagliflozin), 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 pramlintide y/o insulina.

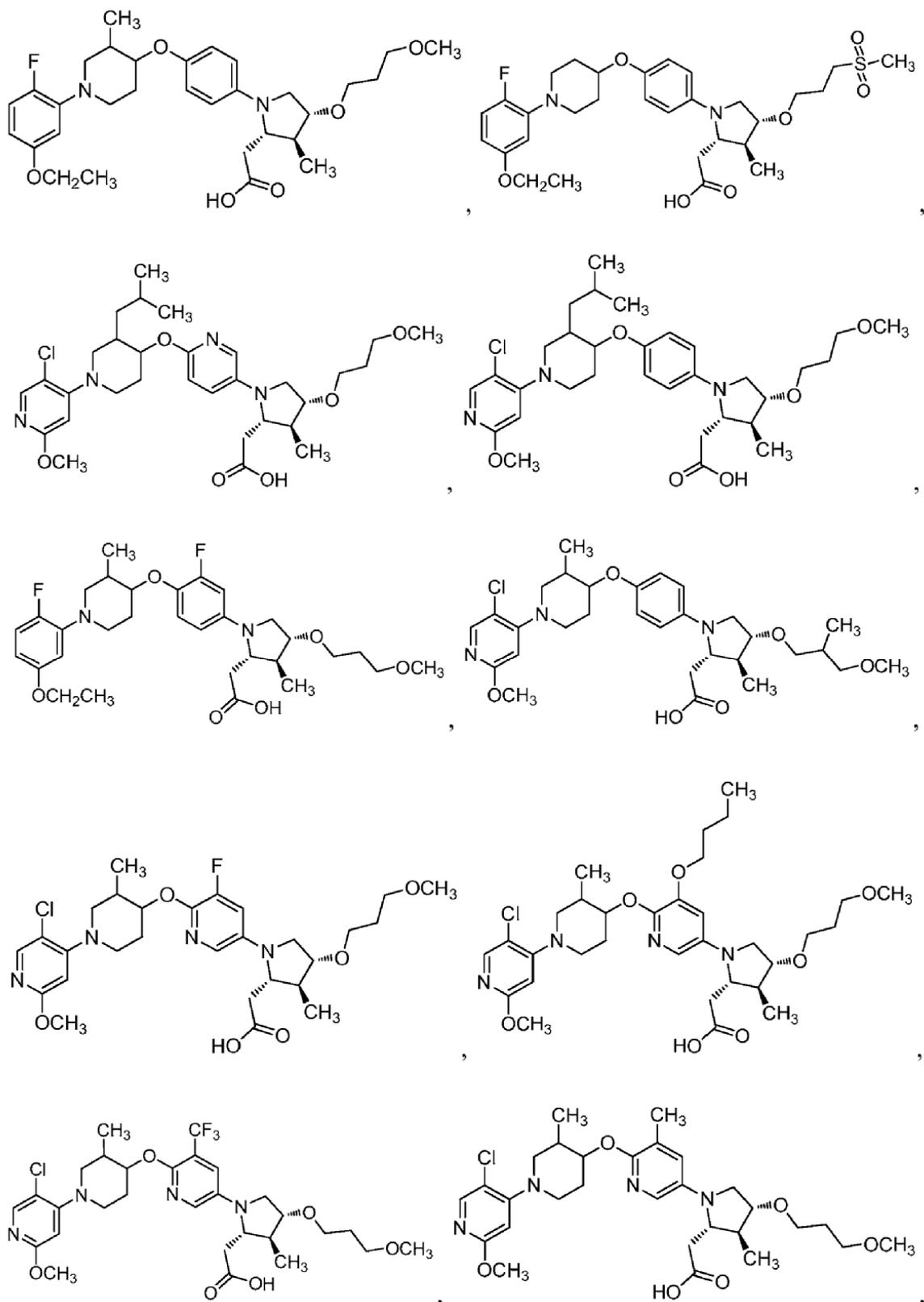
El modulador del receptor GPR40 de la presente invención también se puede usar opcionalmente en combinación con agentes para el tratamiento de complicaciones de la diabetes. Estos agentes incluyen inhibidores de PKC y/o inhibidores de AGE.

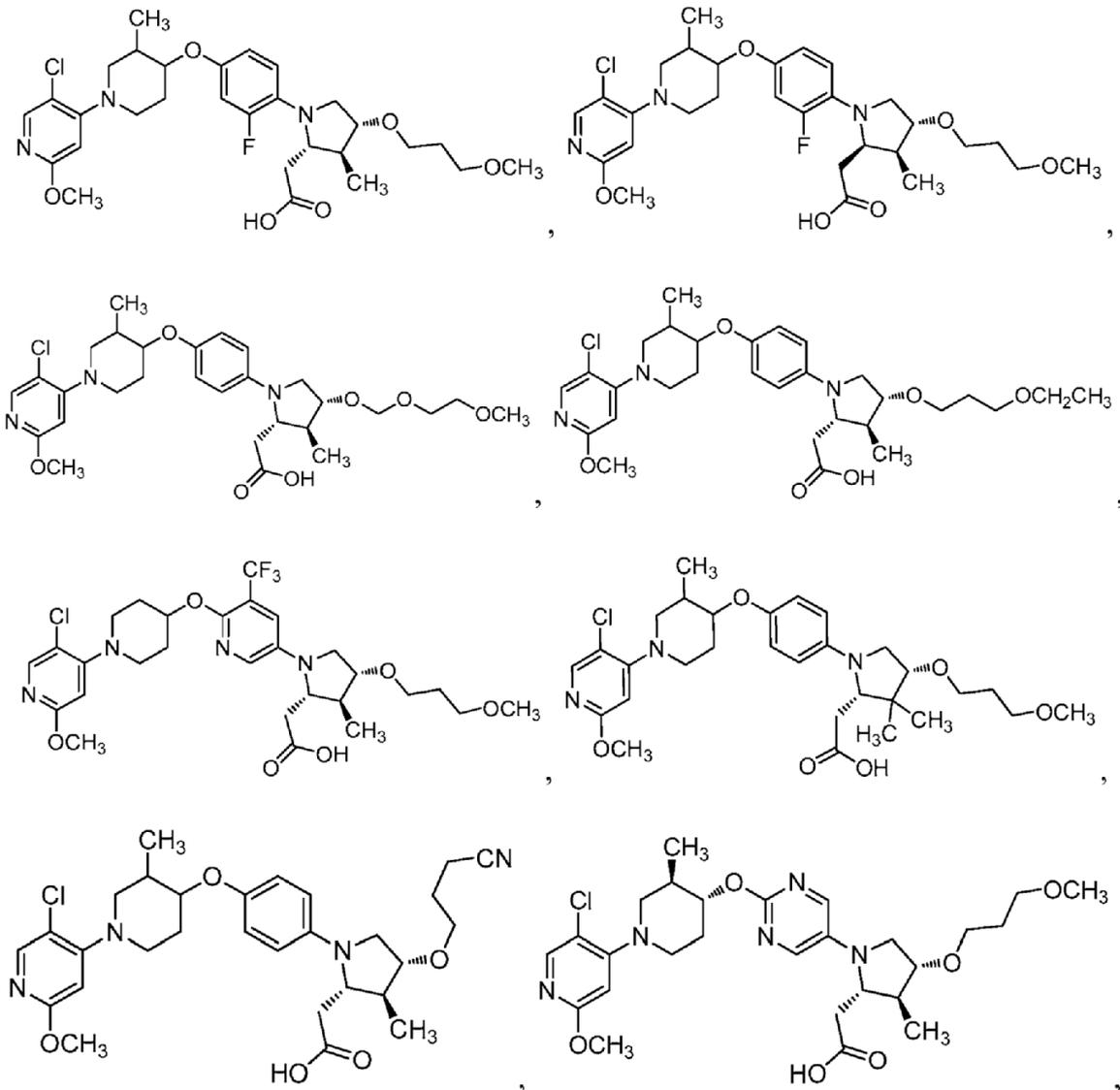
El modulador del receptor GPR40 de la presente invención también se puede usar opcionalmente en combinación con uno o más agentes hipofágicos y/o para la pérdida de peso, tales como diethylpropion, phendimetrazine, phentermine, orlistat, sibutramine, lorcaserin, pramlintide, topiramate, antagonistas del receptor de MCHR1, oxyntomodulin, naltrexone, péptido amilina, moduladores del receptor de NPY Y5, moduladores del receptor de NPY Y2, moduladores del receptor de NPY Y4, cetilistat, moduladores del receptor de 5HT2c y similares. El modulador del receptor GPR40 de la presente invención también se puede usar en combinación con un agonista del receptor del péptido 1 tipo glucagón (GLP-1 R), tal como exenatide, liraglutide, amida GPR-1(1-36), amida GLP-1(7-36), GLP-1(7-37), que se puede administrar mediante inyección, por vía intranasal o mediante dispositivos transdérmicos o bucales.

Las modalidades adicionales proporcionan compuestos que tienen las siguientes estructuras:





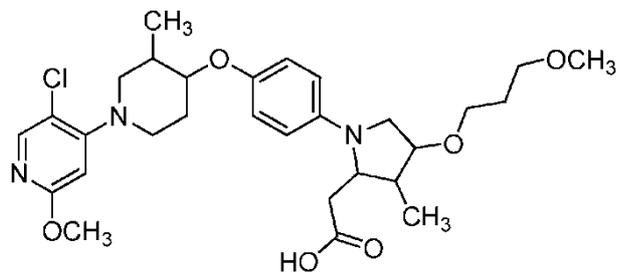




o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

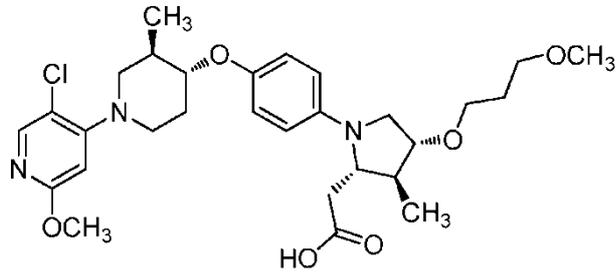
5

Otra modalidad de la presente invención incluye el compuesto que tiene la siguiente estructura:



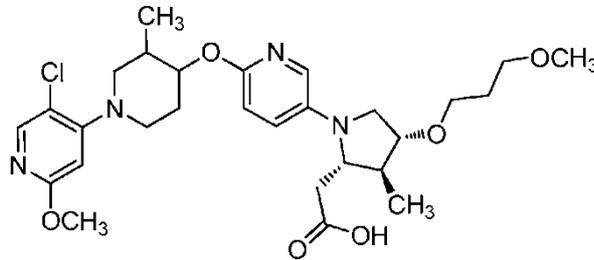
10 o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

Otra modalidad de la presente invención incluye el compuesto que tiene la siguiente estructura:



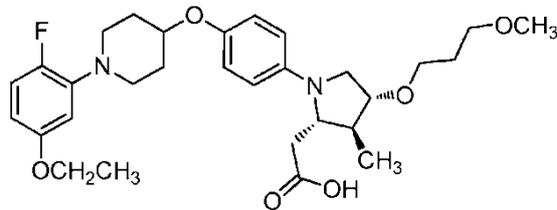
- 5 o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

Otra modalidad de la presente invención incluye el compuesto que tiene la siguiente estructura:



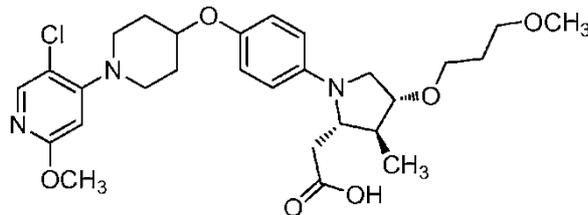
- 10 o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

- 15 Otra modalidad de la presente invención incluye el compuesto que tiene la siguiente estructura:



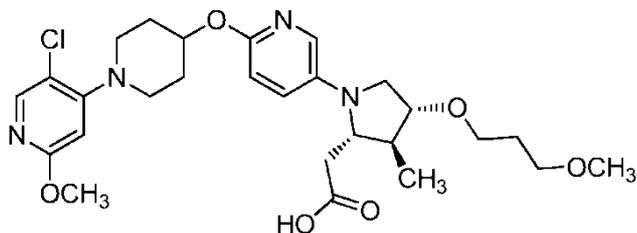
- 20 o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

Otra modalidad de la presente invención incluye el compuesto que tiene la siguiente estructura:



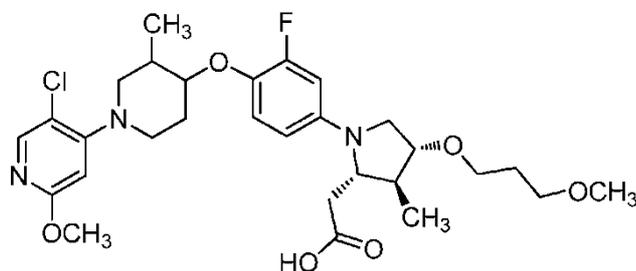
- 25 o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

Otra modalidad de la presente invención incluye el compuesto que tiene la siguiente estructura:



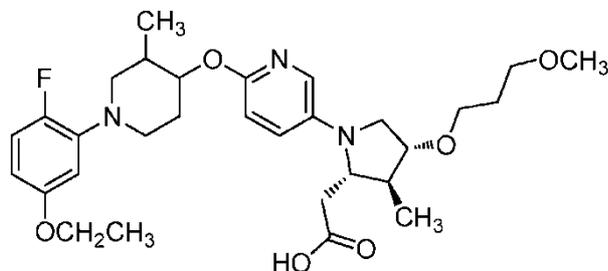
- 5 o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

Otra modalidad de la presente invención incluye el compuesto que tiene la siguiente estructura:



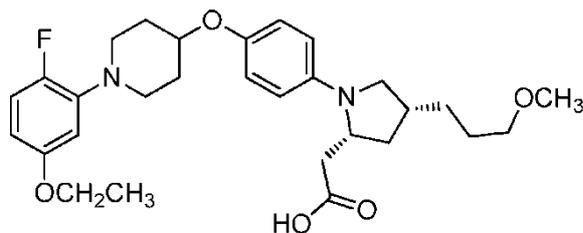
- 10 o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

- 15 Otra modalidad de la presente invención incluye el compuesto que tiene la siguiente estructura:



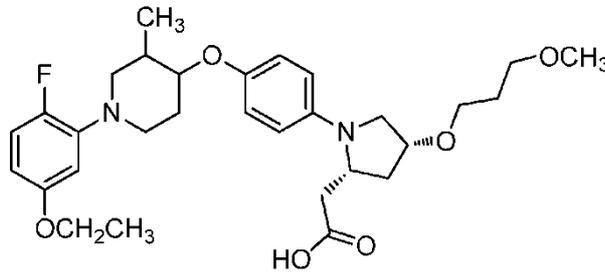
- 20 o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

Otra modalidad de la presente invención incluye el compuesto que tiene la siguiente estructura:



- 25 o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

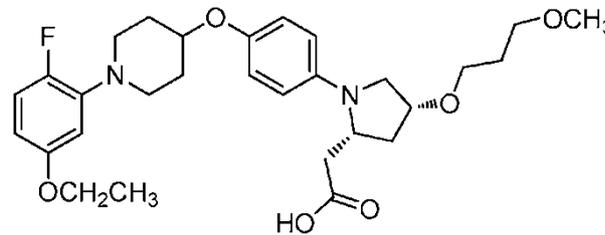
Otra modalidad de la presente invención incluye el compuesto que tiene la siguiente estructura:



5 o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

Otra modalidad de la presente invención incluye el compuesto que tiene la siguiente estructura:

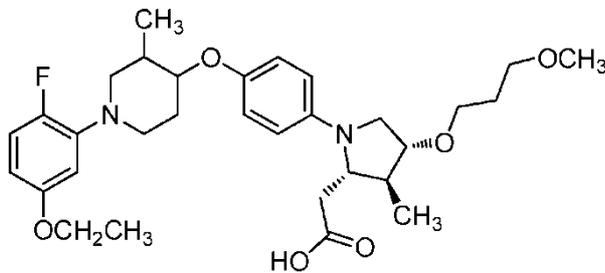
10



o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

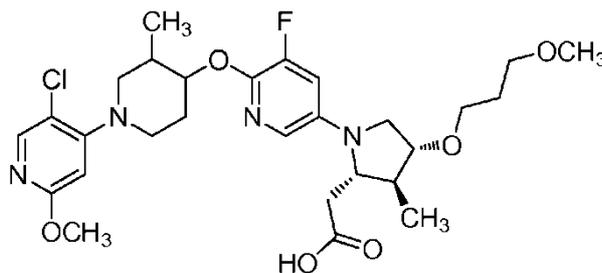
15

Otra modalidad de la presente invención incluye el compuesto que tiene la siguiente estructura:



20 o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

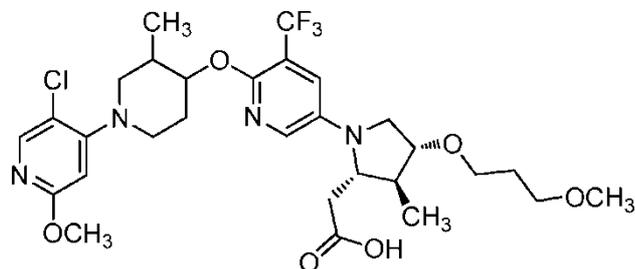
Otra modalidad de la presente invención incluye el compuesto que tiene la siguiente estructura:



25

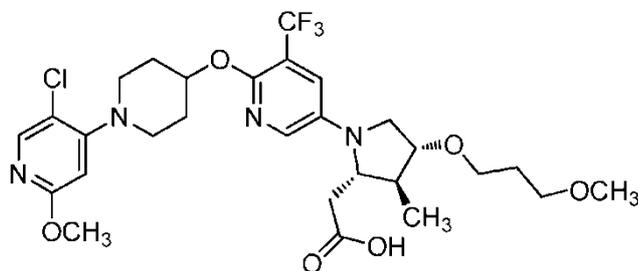
o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

Otra modalidad de la presente invención incluye el compuesto que tiene la siguiente estructura:



- 5 o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

Otra modalidad de la presente invención incluye el compuesto que tiene la siguiente estructura:



- 10 o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.
- 15 Esta invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención expuestos en la presente. Cabe destacar que todas las modalidades de la presente invención pueden tomarse en conjunto con cualquier otra modalidad, a fin de describir modalidades adicionales. Además, cabe destacar que cada elemento individual de las modalidades es su propia modalidad independiente. Asimismo, cualquier elemento de una modalidad tiene como fin que se lo combine con cualquier otro elemento de cualquiera de las modalidades para describir una modalidad adicional.
- 20

III. QUÍMICA

- 25 En toda la descripción, los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas, un nombre o una fórmula química determinada abarca todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y racematos de estos, en caso de que existan dichos isómeros. El término "estereoisómero" se refiere a los compuestos que tienen una constitución química idéntica pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas se encuentran dentro del alcance de la invención. El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no ser superponibles con su imagen
- 30 especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que pueden superponerse con su imagen especular. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a la mezcla equimolar de dos especies enantioméricas desprovistas de actividad óptica.

- 35 Muchos isómeros geométricos de enlaces dobles C=C, enlaces dobles C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos esos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos cis- y trans- (o E- y Z-) de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas.

- 40 Los presentes compuestos se pueden aislar en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas se pueden preparar mediante la resolución de formas racémicas o mediante síntesis de materiales de inicio ópticamente activos. Todos los procesos que se usan para preparar los compuestos de la presente invención y los intermediarios allí elaborados se consideran parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, se pueden separar mediante métodos convencionales, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccional.
- 45

En función de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutral) o salina. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales se encuentran dentro del alcance de

la invención. Si se desea, una forma de un compuesto puede convertirse en otra forma. Un ácido o base libre se puede convertir en una sal; una sal se puede convertir en el compuesto libre o en otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención se puede separar en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, las formas libres y sus sales pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en donde los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas, y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se redistribuyen en consecuencia. Cabe destacar que todas las formas tautoméricas, en caso de que existan, están incluidas en la invención.

A menos que se indique lo contrario, se asume que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas tiene los suficientes átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

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

Los términos "alquenilo" o "alquilenilo" incluyen cadenas de hidrocarburos de configuración lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono y uno o más, preferentemente, uno o dos, enlaces dobles de carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable de la cadena. Por ejemplo, "C₂ a C₆ alquenilo" o "C₂₋₆ alquenilo" (o alquilenilo) incluyen grupos C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ alquenilo. Los ejemplos de alquenilo incluyen, entre otros, 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.

Los términos "alcoxi" o "alquiloxi" se refieren a un grupo -O-alquilo. Por ejemplo, "C₁ a C₆ alcoxi" o "C₁₋₆ alcoxi" (o alquiloxi) incluyen grupos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆ alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y butoxi (por ejemplo, n-butoxi, isobutoxi y t-butoxi). De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representan un grupo alquilo como se definió anteriormente con la cantidad de átomos de carbono unidos mediante un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. El término "haloalquilo" incluye grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, entre otros, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo", que incluye grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada que tienen la cantidad especificada de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

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

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclizados, que incluyen sistemas de anillos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. Por ejemplo, "C₃ a C₆ cicloalquilo" o "C₃₋₆ cicloalquilo" incluyen grupos C₃, C₄, C₅ y C₆ cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Los grupos cicloalquilo ramificados, tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo, se incluyen en la definición de "cicloalquilo". El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenilo ciclizados. C₄-6 cicloalquenilo incluye grupos C₄, C₅ y C₆ cicloalquenilo. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, entre otros, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Como se usan en la presente, "carbociclo", "carbocicli" o "residuo carbocíclico" incluyen cualquier anillo monocíclico o bicíclico estable de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, o cualquier anillo bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros; y cualquiera de ellos puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de carbociclos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalin), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralin). Como se indicó anteriormente, los anillos en puente también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). A menos que se especifique lo contrario, los carbociclos preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, indanilo y tetrahidronaftilo. Cuando se usa el término "carbociclo", este incluye "arilo". Un anillo con puente se produce cuando uno o más, preferentemente de 1 a 3, átomos de carbono se unen a dos átomos de carbono no adyacentes. Los

puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

5 Como se usan en la presente, las expresiones "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" significan un sistema de anillos carbocíclicos estables de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo de benzo fusionado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros, que es saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que genere una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en la presente puede sustituirse con cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de grupo carbocíclico bicíclico son, entre otros, naftilo, 1,2
10 dihidronaftilo, 1,2,3,4 tetrahidronaftilo e indanilo.

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

Como se usa en la presente, el término "bencilo" se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo.

20 Como se usan en la presente, las expresiones "heterociclo", "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" significan un anillo estable heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en donde cualquiera de los anillos heterocíclicos mencionados anteriormente se fusiona con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede ser sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico se puede unir a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que genere una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente se pueden sustituir en un átomo de carbono o de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Opcionalmente, se puede cuaternizar un nitrógeno en el heterociclo. Se prefiere que cuando la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo exceda 1, estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que la cantidad total de átomos S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

35 Los ejemplos de heterociclos incluyen, entre otros, acridinilo, azetidino, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiofuranilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4aH carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3 b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazopiridinilo, imidazopiridazinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazopiridinilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidino, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidino, perimidino, oxindolilo, pirimidino, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazino, fenotiazino, fenoxatiino, fenoxazino, ftalazino, piperazino, piperidino, piperidono, 4-piperidono, piperono, pteridino, purino, pirano, pirazino, pirazolidino, pirazolino, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirazolilo, piridazino, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridino, pirimidino, pirrolidino, pirrolino, 2-pirrolidono, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalino, quinuclidino, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazino, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolino, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazino, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen compuestos spiro y de anillos fusionados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

55 Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, entre otros, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazino, piperazino, piperidino, pirimidino, pirazino, imidazolilo, imidazolidino, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidino, tetrahidrofuranilo, tiadiazino, tiadiazolilo, tiazolino, triazino, triazolilo, bencimidazolilo, ¹H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazopiridazinilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirazolopiridinilo y pirazolopirimidinilo.

65 Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, entre otros, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazino, piperazino, piperidino, pirimidino, imidazolilo, imidazolidino, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidino, tetrahidrofuranilo, tiadiazino, tiadiazolilo, tiazolino, triazino y triazolilo. También

se incluyen compuestos spiro y de anillos fusionados que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usan en la presente, las expresiones "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" significan un sistema de anillos heterocíclicos estable de 9 o 10 miembros, que contiene dos anillos fusionados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos fusionados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo de heteroarilo de 5 miembros, un anillo de heteroarilo de 6 miembros o un anillo de benzo, cada uno fusionado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros; un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (siempre que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

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

Los ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico son, entre otros, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, ¹H-indazolilo, bencimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalino y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Como se usan en la presente, las expresiones "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" significan hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro del anillo heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, entre otros, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, bencimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo son sustituidos o no sustituidos. El átomo de nitrógeno es sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y de azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2).

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

Los anillos en puente también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo con puente se produce cuando uno o más, preferentemente de 1 a 3, átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos de carbono o de nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos en puente incluyen, entre otros, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Cabe destacar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está en puente, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

Como se usa en la presente, la expresión "grupo protector de amina" significa cualquier grupo conocido en el ámbito de la síntesis orgánica para la protección de grupos amina, que es estable para un agente reductor de ésteres, una hidrazina disustituida, R⁴-M y R⁷-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazinas, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente de ciclización. Los grupos protectores de amina que reúnen estos criterios incluyen los que se enumeran 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, entre otros, los siguientes: (1) tipos de acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p toluensulfonilo; (2) tipos de carbamatos aromáticos, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilos sustituidos, 1 (p bifenil) 1 metiletoxicarbonilo y 9 fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc); (3) tipos de carbamatos alifáticos, tales como *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) tipos de carbamatos de alquilo cíclicos, tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) tipos de alquilo, tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano, tal como trimetilsilano; (7) tipos que contienen tiol, tales como feniltiocarbonilo y ditiasuccinoilo; y (8) tipos de alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y tipos de alquilo sustituido, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y t-butilo; y tipos de trialquilsilano, tales como trimetilsilano.

Como se indica en la presente, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un grupo que no es de hidrógeno, siempre que se mantengan las valencias normales y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Los enlaces dobles del anillo, como se usan en la presente, son enlaces

dobles que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

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

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

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

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

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

30 Los compuestos de la presente invención pueden formar sales que también se encuentran dentro del alcance de la presente invención. A menos que se indique lo contrario, la referencia a un compuesto de la invención pretende incluir la referencia a una o más sales del mismo. Se prefieren las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Sin embargo, otras sales también pueden ser útiles, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o purificación que se pueden usar durante la preparación y, por ello, están contempladas dentro del alcance de la invención.

35 Como se usa en la presente, la expresión "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a derivados de los compuestos en donde el compuesto de origen es modificado mediante la preparación de sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen, entre otras, sales de ácidos orgánicos o minerales de grupos básicos, tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos, tales como ácidos carboxílicos. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto de origen formado, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, las sales no tóxicas convencionales incluyen las que derivan de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metansulfónico, etandisulfónico, oxálico, isotónico y similares.

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

55 Además, los compuestos de la Fórmula I pueden tener formas de profármacos (no son parte de la invención). Cualquier compuesto que se convertirá in vivo para proporcionar el agente bioactivo (es decir, el compuesto de la Fórmula (I)) es un profármaco. En el estado de la técnica, se conocen varias formas de profármacos. Para obtener ejemplos de dichos derivados de profármacos, véanse:

- 60 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, Krosgaard-Larsen, P. *et al.*, eds., Harwood Academic Publishers, publ. (1991);
 d) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);
 65 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).

5 Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que funcionan como profármacos que se hidrolizan en el cuerpo para obtener los compuestos de la Fórmula (I) por sí mismos. Preferentemente, tales profármacos se administran de manera oral, dado que la hidrólisis ocurre en muchos casos principalmente con la influencia de las enzimas digestivas. La administración parenteral se puede usar cuando el éster per se sea activo, o en los casos en los que la hidrólisis se produzca en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de los compuestos de la Fórmula I incluyen C₁₋₆alquilo, C₁₋₆alquibencilo, 4-
10 metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, C₁₋₆ alcanoiloxi-C₁₋₆alquilo (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloioximetilo o propionioximetilo), C₁₋₆alcoxicarboniloxi-C₁₋₆alquilo (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables conocidos que se usan, por ejemplo, con la penicilina y cefalosporina. Tales ésteres se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas en el estado de la técnica.

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

La presente invención también incluye compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica, en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o del número de masa que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los
25 ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ²H (también representado como 'D' para el deuterio) y ³H, carbono, tal como ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C, nitrógeno, tal como ¹³N y ¹⁵N, oxígeno, tal como ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O. Ciertos compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución del tejido en fármacos y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, ³H, y carbono-14, ¹⁴C, son particularmente útiles para
30 esta finalidad debido a su sencilla incorporación y medio de detección. La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, ²H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor vida media in vivo o menos requisitos de dosificación y, por ello, se pueden preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ¹¹C, ¹⁵O y ¹³N, pueden ser útiles en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET), para examinar la ocupación de
35 los receptores del sustrato. Por lo general, los compuestos de la invención etiquetados de manera isotópica se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio o mediante procesos análogos a los que se describen en la presente, usando un reactivo adecuado etiquetado de manera isotópica en lugar de un reactivo no etiquetado.

40 El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas solventes, orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye la fijación al hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, por ejemplo, cuando una o más moléculas solventes se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de solvente en el solvato pueden estar presentes con una distribución regular y/o desordenada. El solvato puede comprender ya sea una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de las
45 moléculas de solvente. El "solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos que se pueden aislar. Los solvatos de ejemplo incluyen, entre otros, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. En general, los métodos de solvatación son conocidos en el estado de la técnica.

50 Como se usan en la presente, los "polimorfos" se refieren a formas cristalinas que tienen la misma estructura/composición química, pero diferentes disposiciones espaciales de las moléculas y/o iones que forman los cristales. Los compuestos de la presente invención se pueden proporcionar como sólidos amorfos o sólidos cristalinos. La liofilización se puede utilizar para proporcionar los compuestos de la presente invención como un sólido.

55 Las abreviaturas que se usan en la presente se definen de la siguiente manera: "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" para mililitro o mililitros, "µl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "rt" para temperatura ambiente, "RT" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera,
60 "psi" para libras por pulgada cuadrada, "conc." para concentrado, "ac." para acuoso, "sat." para saturado, "MW" para peso molecular, "mp" para punto de fusión, "MS" o "Esp. de masa" para espectroscopía de masa, "ESI" para espectrometría de masa por ionización de electrospray, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masa de alta resolución, "LCMS" para cromatografía de líquidos/espectrometría de masa, "HPLC" para cromatografía de líquidos de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "RP-Prep. HPLC" para HPLC preparativa de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa delgada, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía de efecto nuclear Overhauser, ¹H" para protón, "δ" para
65

delta, "s" para singulete, "d" para doblete, "t" para triplete, "q" para cuarteto, "m" para multiplete, "br" para amplio, "Hz" para hertz, y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas conocidas por las personas del oficio de nivel medio.

| | | |
|----|---------------------------------------|--|
| 5 | AcCl | cloruro de acetilo |
| | Ac ₂ O | anhídrido acético |
| | AcOH | ácido acético |
| | ADDP | 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina |
| | Ag ₂ O | óxido de plata |
| 10 | AlMe ₃ | trimetilaluminio |
| | atm | atmósfera |
| | 9-BBN | 9-borabicyclo[3.3.1]nonano |
| | BF ₃ •OEt ₂ | trifluoruro de boro dietil eterato |
| | BF ₃ •SMe ₂ | trifluoruro de boro sulfuro de metilo |
| 15 | BH ₃ •DMS | complejo de borano-sulfuro de dimetilo |
| | Bn | bencilo |
| | Boc | <i>tert</i> -butiloxicarbonilo |
| | Boc ₂ O | dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo |
| | Bu | butilo |
| 20 | Bu ₂ BOTf | trifluorometansulfonato de dibutilboro |
| | n-BuOH | n-butanol |
| | Bu ₃ P | tributilfosfina |
| | CBr ₄ | tetracloruro de carbono |
| | CDCl ₃ | deutero-cloroformo |
| 25 | CD ₂ Cl ₂ | deutero-diclorometano |
| | cADN | ADN complementario |
| | CH ₂ Cl ₂ o DCM | diclorometano |
| | CH ₃ CN o MeCN | acetonitrilo |
| | CHCl ₃ | cloroformo |
| 30 | CO ₂ | dióxido de carbono |
| | CSA | ácido canforsulfónico |
| | Cs ₂ CO ₃ | carbonato de cesio |
| | Cu(OAc) ₂ | acetato de cobre (II) |
| | CuI | yoduro de cobre(I) |
| 35 | CuBr•SMe ₂ | complejo de bromuro de cobre(I)-dimetilsulfuro |
| | DAST | trifluoruro de (dietilamino)azufre |
| | DBAD | azodicarboxilato de di- <i>tert</i> -butilo |
| | DEAD | azodicarboxilato de dietilo |
| | DIAD | azodicarboxilato de diisopropilo |
| 40 | DIBAL-H | hidruro de diisobutilaluminio |
| | DIPEA | diisopropiletilamina |
| | DMAP | 4-(dimetilamino)piridina |
| | DMF | dimetilformamida |
| | DMSO | sulfóxido de dimetilo |
| 45 | DtBPF | 1,1'-bis(di- <i>tert</i> -butilfosfino)ferroceno |
| | EDTA | ácido etilendiamino-tetraacético |
| | Et | etilo |
| | Et ₂ O | dietiléter |
| | EtOAc | acetato de etilo |
| 50 | EtOCOCl | cloroformiato de etilo |
| | EtOH | etanol |
| | H ₂ | hidrógeno molecular |
| | H ₂ O ₂ | peróxido de hidrógeno |
| | H ₂ SO ₄ | ácido sulfúrico |
| 55 | HCl | ácido clorhídrico |
| | Hex | hexanos |
| | <i>i</i> -Bu | isobutilo |
| | <i>i</i> -Pr | isopropilo |
| | <i>i</i> -PrOH o IPA | isopropanol |
| 60 | KCN | cianuro de potasio |
| | K ₂ CO ₃ | carbonato de potasio |
| | K ₂ HPO ₄ | fosfato de dipotasio |
| | KHSO ₄ | bisulfato de potasio |
| | KI | yoduro de potasio |
| 65 | KOH | hidróxido de potasio |
| | KOtBu | <i>tert</i> -butóxido de potasio |

| | | |
|----|--|--|
| | K ₃ PO ₄ | fosfato de tripotasio |
| | LAH | hidruro de litio y aluminio |
| | LDA | diisopropilamida de litio |
| | L.G. | grupo saliente |
| 5 | LHMDS | hexametildisilazida de litio |
| | LiBH ₄ | borohidruro de litio |
| | LiOH | hidróxido de litio |
| | L-Selectride | tri-sec-butilborohidruro de litio |
| | Me | metilo |
| 10 | MeI | yodometano |
| | MeLi | metil litio |
| | MeOH | metanol |
| | MgSO ₄ | sulfato de magnesio |
| | MSA | ácido metansulfónico |
| 15 | MsCl | cloruro de metansulfonilo |
| | MTBE | <i>tert</i> -butiléter de metilo |
| | NaBH(OAc) ₃ | triacetoxiborohidruro de sodio |
| | NaDCC | dicloroisocianurato de sodio |
| | NaHMDS | hexametildisilazida de sodio |
| 20 | NaNO ₂ | nitrito de sodio |
| | Na ₂ SO ₄ | sulfato de sodio |
| | Na ₂ S ₂ O ₃ | tiosulfato de sodio |
| | NaBH ₄ | borohidruro de sodio |
| | NaCl | cloruro de sodio |
| 25 | NaCN | cianuro de sodio |
| | NCS | N-clorosuccinimida |
| | NaH | hidruro de sodio |
| | NaHCO ₃ | bicarbonato de sodio |
| | NaOH | hidróxido de sodio |
| 30 | NaOtBu | <i>tert</i> -butóxido de sodio |
| | NH ₃ | amoníaco |
| | NH ₄ Cl | cloruro de amonio |
| | NH ₄ OH | hidróxido de amonio |
| | Pd(OAc) ₂ | acetato de paladio(II) |
| 35 | Pd(OH) ₂ | hidróxido de paladio |
| | Pd/C | paladio sobre carbón |
| | 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) |
| 40 | Pd ₂ (dba) ₃ | tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) |
| | Pd(Ph ₃ P) ₄ | tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) |
| | P.G. | grupo protector |
| | Ph | fenilo |
| | Ph ₃ P | trifenilfosfina |
| 45 | Pr | propilo |
| | PS | poliestireno |
| | PtO ₂ | óxido de platino(IV) |
| | SFC | cromatografía de fluido supercrítico |
| | SiO ₂ | óxido de sílice |
| 50 | SPhos | 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo |
| | precatalizador SPhos | aducto de cloro(2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]paladio(II)-metil-t-butil éter |
| | TBAF | fluoruro de tetrabutilamonio |
| | t-Bu | <i>tert</i> -butilo |
| 55 | TBDPS-Cl | <i>tert</i> -butilclorodifenilsilano |
| | TBS-Cl | cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo |
| | TBSOTf | trifluorometansulfonato de <i>tert</i> -butildimetilsililo |
| | TCCA | ácido tricloroisocianúrico |
| | TEA o NEt ₃ | triethylamina |
| 60 | TEMPO | 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi |
| | TFA | ácido trifluoroacético |
| | Tf ₂ O | anhídrido trifluorometansulfónico |
| | THF | tetrahidrofurano |
| | TiCl ₄ | tetracloruro de titanio |
| 65 | TMS-Cl | clorotrimetilsilano |
| | TsCl | cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo |

TsOH o pTsOH ácido para-toluenosulfónico
 XPhos 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

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

Los compuestos novedosos de la presente invención se pueden preparar con las reacciones y técnicas descritas en
 esta sección. Además, en la descripción de los métodos de síntesis indicados a continuación, se debe tener en
 cuenta que todas las condiciones de reacción propuestas, incluso la elección del solvente, la atmósfera de reacción,
 la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de preparación se eligen por ser
 20 condiciones estándares para esa reacción, que debe reconocer fácilmente una persona del oficio de nivel medio.
 Las restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para las
 personas del oficio de nivel medio y, por ello, se deben usar métodos alternativos.

SÍNTESIS

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar mediante los procesos ilustrativos descritos en los siguientes
 esquemas y ejemplos de trabajo, así como mediante los procedimientos pertinentes de la literatura publicada que
 usan las personas del oficio de nivel medio. Los reactivos y procedimientos ilustrativos para estas reacciones se
 indican a continuación y en los ejemplos de trabajo. La protección y la desprotección en los siguientes procesos se
 30 pueden llevar a cabo mediante procedimientos generalmente conocidos en el estado de la técnica (véase, por
 ejemplo, Wuts, P.G.M. *et al.*, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición, Wiley (2007)). Los métodos
 generales de síntesis orgánicas y las transformaciones de grupos funcionales se pueden hallar en: Trost, B.M. *et al.*,
 eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon
 Press, Nueva York, NY (1991); Smith, M.B. *et al.*, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms,*
 35 *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 allí
 citadas.

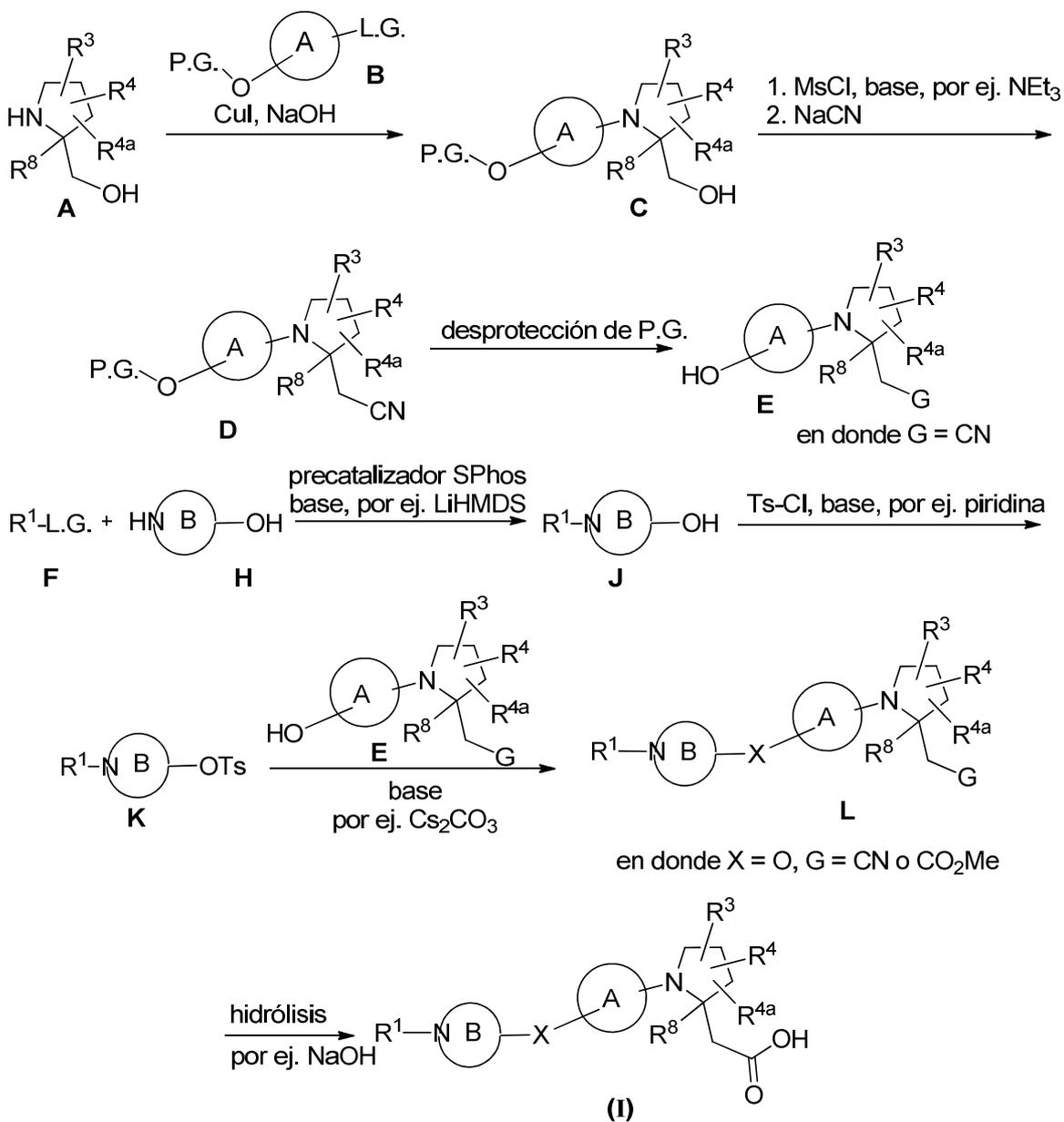
Los métodos para la síntesis de una gran variedad de compuestos de pirrolidina sustituido útiles como materiales de
 inicio para la preparación de los compuestos de la presente invención son conocidos en el estado de la técnica. Para
 ejemplos de métodos útiles para la preparación de materiales de pirrolidina, véanse las siguientes referencias y citas
 que constan allí: 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.*,
 45 *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*,
 50 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*
 55 *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 la Fórmula (I) se pueden sintetizar de pirrolidinas A mediante el acoplamiento al Intermediario B
 usando, por ejemplo, CuI y NaOH para obtener prolinol C, como se indica en el Esquema de reacción 1. La
 activación del Intermediario C, mediante cloruro de metansulfonilo y una base, por ejemplo, y el desplazamiento con
 cianuro de sodio produce nitrilo D. La eliminación del P.G. en el Intermediario D, tal como hidrogenólisis (cuando el
 P.G. es un bencil éter), produce fenol E. El grupo R¹ del Intermediario J se une mediante el desplazamiento del L.G.
 65 en el Intermediario F mediante la amina H usando precatálizador S-Phos y una base, tal como LiHMDS u,
 opcionalmente, mediante el desplazamiento sin catalizar del L.G. El hidroxilo de la amina J se puede activar con, por

ejemplo, cloruro para-toluensulfonilo y una base, tal como piridina, para obtener tosilato K. El Intermediario K y el fenol E se pueden acoplar usando una base, tal como Cs₂CO₃, para obtener Intermediario L. El grupo ciano o metiléster se pueden hidrolizar mediante NaOH, por ejemplo, para obtener compuestos de la Fórmula (I).

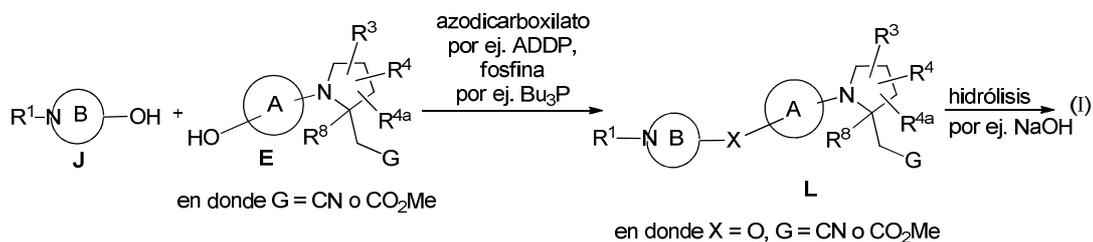
5

Esquema de reacción 1



10 Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden sintetizar mediante la reacción del alcohol J con fenol E mediante una reacción de Mitsunobu usando un azodicarboxilato, tal como ADDP, y una fosfina (por ejemplo, Bu₃P) como se muestra en el Esquema de reacción 2 para obtener el compuesto L. El Intermediario L se puede convertir en compuestos de la Fórmula (I) mediante hidrólisis con una base, tal como NaOH.

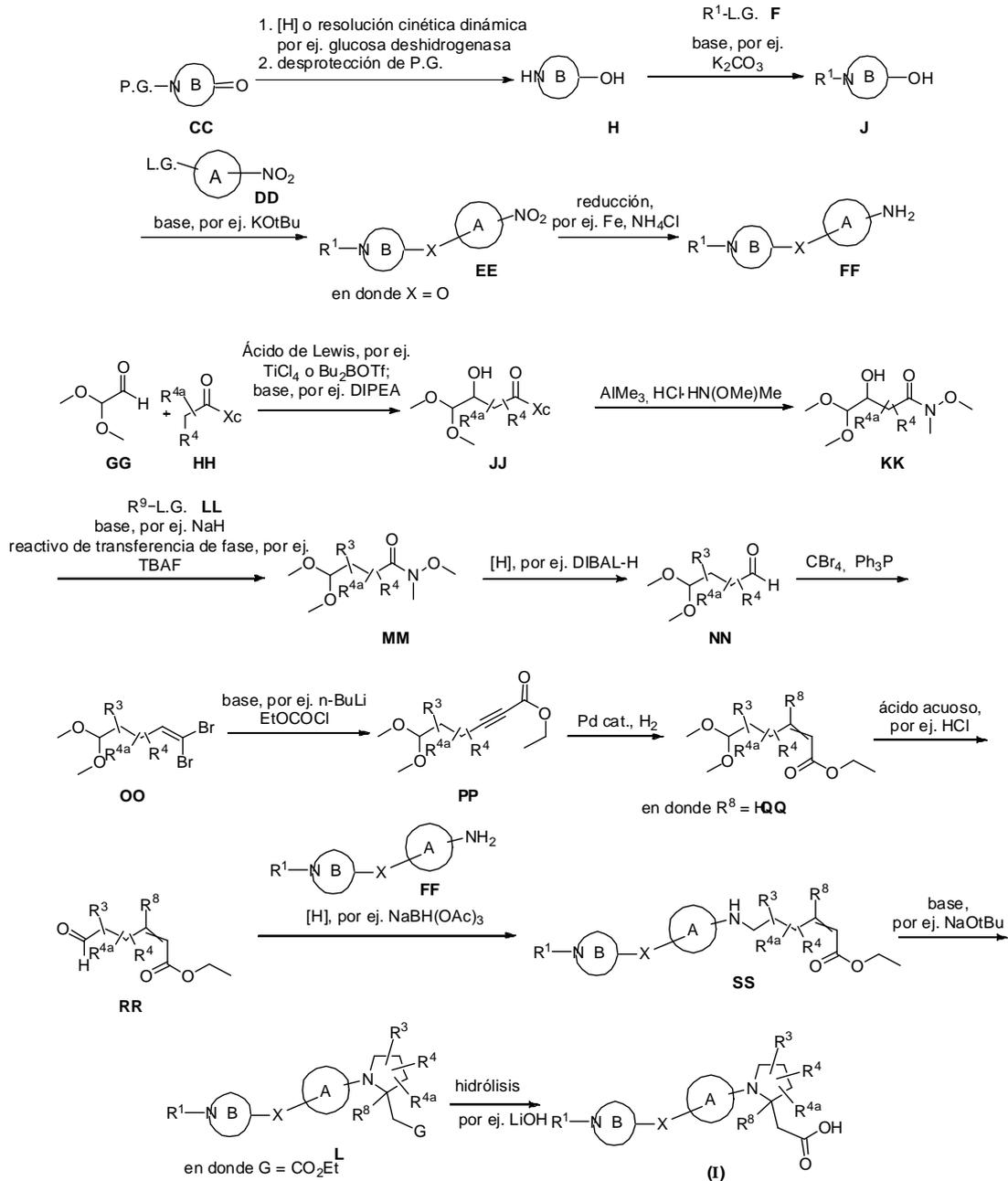
Esquema de reacción 2



- 5 Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden sintetizar de la cetona CC, que se puede reducir a alcohol H mediante una fuente de hidruro o una resolución cinética dinámica usando glucosa deshidrogenasa, por ejemplo, y luego mediante la desprotección del P.G. por hidrogenólisis (cuando el P.G. es un grupo bencilo) como se muestra en el Esquema de reacción 2.2. El desplazamiento del L.G., tal como un cloruro, en el compuesto F usando una base, tal como K₂CO₃, produce el compuesto J. El hidroxilo del compuesto J puede desplazar un L.G. en el Intermediario DD
- 10 usando una base, tal como KOtBu, para obtener el compuesto EE. El grupo nitro se puede reducir mediante Fe y NH₄Cl, por ejemplo, para obtener la amina FF.

- El auxiliar quiral acilado HH se puede hacer reaccionar con 2,2-dimetoxiacetaldehído GG usando un ácido de Lewis, tal como TiCl₄ o Bu₂BOTf, junto con una base, tal como DIPEA, para obtener el producto de aldol JJ. El auxiliar quiral se retiró usando AlMe₃ y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina para obtener la amida de Weinreb KK. El Intermediario KK se puede alquilar con el Intermediario LL usando una base, tal como NaH, y un reactivo de transferencia de fase, tal como TBAF, para obtener el Intermediario MM. La amida de Weinreb MM se puede hacer reaccionar con un reactivo de hidruro, tal como DIBAL-H, para obtener el aldehído NN. El Intermediario NN se puede someter a una reacción con CBr₄ y Ph₃P para obtener el dibromuro OO. El dibromuro OO se puede hacer reaccionar
- 20 con una base, tal como n-BuLi, y un reactivo acilante, tal como cloroformiato de etilo, para obtener el alquino PP. El alquino se puede hidrogenar usando un catalizador de Pd, tal como catalizador de Lindlar, para obtener el alqueno QQ. El grupo acetal del Intermediario QQ se puede retirar usando ácido acuoso, tal como HCl, para obtener el aldehído RR. Este aldehído se puede someter a aminación reductora con la amina FF usando una fuente de hidruro, tal como NaBH(OAc)₃, para obtener la amina SS. La amina SS se puede someter a ciclización para obtener el Intermediario L usando una base, tal como NaOtBu. La hidrólisis del éster L mediante LiOH, por ejemplo, puede producir los compuestos de la Fórmula (I).
- 25

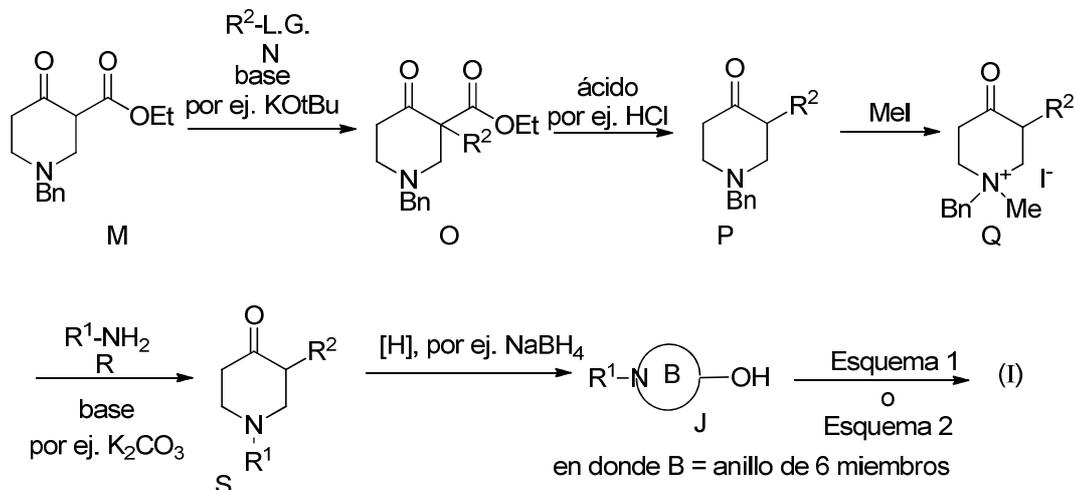
Esquema de reacción 2.2



5 De manera alternativa, los compuestos de la Fórmula (I) se pueden sintetizar de 1-bencil-4-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo (Intermediario M), que se puede hacer reaccionar con el L.G. R², como en el Intermediario N, usando una base, tal como KOtBu, para obtener β-cetoéster O como se indica en el Esquema de reacción 3. El éster se puede retirar mediante descarboxilación con ácido, por ejemplo, HCl, para obtener piperidinona P. La sal de metil iodonio Q se puede formar de piperidinona P usando MeI. La sal Q se puede convertir en la piperidinona S mediante la reacción con una amina R y una base (por ejemplo, K₂CO₃). La cetona S se puede reducir usando una fuente de hidruro, tal como NaBH₄, para obtener el alcohol J. El alcohol J se puede convertir en compuestos de la Fórmula (I) de acuerdo con la secuencia indicada en el Esquema de reacción 1 o Esquema de reacción 2.

15

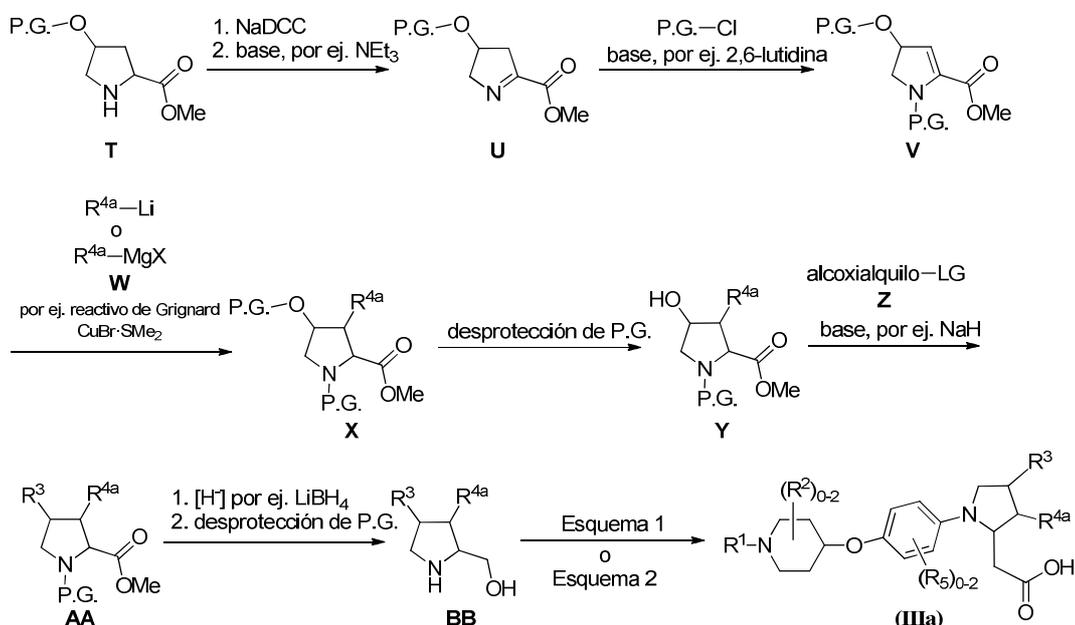
Esquema de reacción 3



5 Los compuestos de la Fórmula (IIIa) se pueden sintetizar mediante la reacción de pirrolidina T con NaDCC, y luego mediante eliminación usando una base (por ejemplo, NEt₃) como se indica en el Esquema de reacción 4. El Intermediario U resultante se puede proteger con un grupo protector y una base (por ejemplo, 2,6-lutidina) para obtener V. Una reacción de Michael con un reactivo de Grignard o de alquil litio W y CuBr•SMe₂ produce el Intermediario X. La desprotección del Intermediario X revela el hidroxilo Y, que se puede alquilar con un grupo alcoxialquilo Z y una base, tal como NaH, para obtener AA. El éster se puede reducir con una fuente de hidruro, tal como LiBH₄, y luego el grupo protector en el nitrógeno se puede retirar. El Intermediario BB resultante se puede convertir en la Fórmula (IIIa) mediante una secuencia análoga a aquellas indicadas en los Esquemas de reacción 1 o 2.

15

Esquema de reacción 4



IV. BIOLOGÍA

20

La diabetes mellitus es una enfermedad grave que afecta a más de 100 millones de personas en todo el mundo. Se diagnostica como un grupo de trastornos caracterizados por una homeostasis anormal de la glucosa que provoca un elevado nivel de glucosa en sangre. La diabetes es un síndrome con componentes metabólicos, vasculares y neuropáticos interrelacionados. En general, la anomalía metabólica se caracteriza por hiperglucemia y alteraciones en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas, causadas por una secreción de insulina nula o reducida y/o una secreción de insulina ineficaz. El síndrome vascular en anomalías en los vasos sanguíneos, que provoca complicaciones cardiovasculares, retinianas y renales. Las anomalías en el sistema

25

nervioso periférico y autónomo también son parte del síndrome diabético. Sorprendentemente, la diabetes es la cuarta causa principal de muerte por enfermedad a nivel mundial, la principal causa de insuficiencia renal en los países desarrollados, la principal causa de pérdida de visión en los países industrializados y tiene el mayor aumento de incidencia en los países en vías de desarrollo.

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

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

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

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

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

55 Asimismo, se prefiere y resulta conveniente encontrar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con los agentes antidiabéticos conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como ejemplo y no son taxativas: (a) propiedades farmacocinéticas, que incluyen la biodisponibilidad oral, la semivida y la depuración; (b) propiedades farmacéuticas; (c) requisitos de dosis; (d) factores que disminuyen las características de máximo a mínimo de la concentración del fármaco en sangre; (e) factores que aumentan la concentración del fármaco activo en el receptor; (f) factores que disminuyen la responsabilidad de interacciones farmacológicas clínicas; (g) factores que disminuyen los posibles efectos secundarios adversos, que incluyen la selectividad contra otras dianas biológicas; y (h) un índice terapéutico mejorado menos propenso a la hipoglucemia.

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

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

Como se usan en la presente, "tratar" o "tratamiento" abarcan el tratamiento de una condición patológica en un mamífero, en particular, un ser humano, e incluyen: (a) inhibir la condición patológica, es decir, detener su desarrollo; (b) aliviar la condición patológica, es decir, causar la regresión de la condición patológica; y/o (c) prevenir que la condición patológica ocurra en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la condición patológica pero aún no se la ha diagnosticado.

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

Como se usa en la presente, la "reducción del riesgo" abarca terapias que disminuyen la incidencia del desarrollo de una condición patológica clínica. Como tales, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

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

Ensayos de GPR40 *in vitro*

Ensayo de calcio intracelular basado en FDSS

Las líneas celulares que expresan GPR40 se generan mediante el sistema de expresión génico pDEST-3xFLAG y se cultivan en un medio de cultivo que comprende los siguientes componentes: F12 (Gibco #11765), 10 % de suero fetal bovino carente de lípidos, 250 µg/ml de zeocina y 500 µg/ml de G418. Para realizar el ensayo de flujo de calcio basado en el lector de placas de imágenes fluorescentes (FLIPR) para medir la respuesta intracelular de Ca²⁺, las células que expresan GPR40 se colocan en placas de 384 pocillos (BD Biocoat #356697) con una densidad de 20,000 células/20 µL de medio por cavidad en rojo de fenol y DMEM libre de suero (Gibco #21063-029) y se incuban durante la noche. Con el kit BD # 80500-310 o -301, las células se incuban con 20 µL por cavidad de solución salina amortiguada de Hank, con 1.7 mM de probenecid y Fluo-3 a 37 °C durante 30 min. Los compuestos se disuelven en DMSO y se diluyen hasta lograr las concentraciones deseadas con un amortiguador de ensayo y se agregan a las células como una solución 3x (20 µL por cavidad). Se hace correr el lector de fluorescencia/luminiscencia FDSS (Hamamatsu) para leer la respuesta intracelular de Ca²⁺.

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

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

Los ensayos IP-One HTRF intracelulares mediados por GPR40 de humano, ratón y rata se realizaron usando células de riñón embrionario humano HEK293 transfectadas de manera estable con un receptor de GPR40 de humano, ratón o rata inducible por tetraciclina. Las células se cultivaron de manera rutinaria en un medio de crecimiento que contenía DMEM (Gibco Cat. #12430-047), 10 % de FBS calificado (Sigma, Cat. #F2442), 200 µg/mL de higromicina (Invitrogen, Cat. #16087-010) y 1.5 µg/mL de blastidina (Invitrogen, Cat. #R210-01). Se pasaron alrededor de 12-15 millones de células a un matraz de cultivo tisular T175 (BD Falcon 353112) con un medio de crecimiento y se incubaron durante 16-18 horas (durante la noche) a 37 °C con 5 % de CO₂. Al día siguiente, se intercambiaron el medio de ensayo con un medio de crecimiento que contenía 1000 ng/mL de tetraciclina (Fluka Analytical, Cat. #87128) para inducir la expresión de GPR40 durante 18-24 horas a 37 °C en incubadora con 5 % de CO₂. Después de la inducción, las células se lavaron con PBS (Gibco, Cat. #14190-036) y se separaron con Cell Stripper (Cellgro, Cat. #25-056-CL). Se agregaron 10-20 mL de medio de crecimiento al matraz, y las células se recolectaron en tubos de 50 mL (Falcon, Cat. #352098) y se agitaron a 1000 rpm durante 5 minutos. El medio de cultivo se aspiró, y las células se volvieron a suspender en 10 mL de 1x amortiguador de estimulación IP-One del kit Cisbio IP-One (Cisbio,

Cat. #621PAPEJ). Las células se diluyeron a 1.4×10^6 células/mL en un amortiguador de estimulación.

Los compuestos de prueba se diluyeron en serie 3 veces a 11 puntos en DMSO en una placa de ensayo REMP (Matrix Cat. #4307) de Biocel (Agilent). Los compuestos se transfirieron a una placa Echo (Labcyte, Cat. #LP-0200), y se transfirieron 20 μ L de compuestos diluidos a una placa de ensayo (ProxiPlate de Perkin Elmer, Cat. #6008289) mediante el dispensador nano acústico Echo (Labcyte, modelo ECHO550). Luego se agregaron 14 μ L de las células diluidas a la placa de ensayo mediante Thermo (SN 836 330) CombiDrop y se incubaron a temperatura ambiente durante 45 minutos. Luego se agregaron 3 μ L de IP1 acoplado a D2 de tintura del kit Cisbio IP-One a la placa de ensayo y después 3 μ L de criptato K Lumi4-Tb del kit. La placa se volvió a incubar a temperatura ambiente durante 1 hora antes de leerla en Envision (Perkin Elmer Model2101) con un protocolo HTRF. Los datos de activación de este compuesto de prueba en una gama de concentraciones se graficaron como porcentaje de activación del compuesto de prueba ($100\% =$ respuesta máxima). Después de corregir el fondo [(lectura de muestra -media de bajo control)/(media de alto control - media de bajo control)] (bajo control es DMSO sin ningún compuesto), se determinaron los valores EC_{50} . EC_{50} se define como la concentración del compuesto de prueba que produce el 50 % de la respuesta máxima, y se cuantificó usando la ecuación logística de 4 parámetros para ajustar los datos. El valor Y máximo observado ($\% Y_{max}$) se calculó con respecto a un compuesto estándar de referencia BMS en una concentración final de 0.625 μ M.

Algunos de los ejemplos descritos a continuación se evaluaron en el ensayo in vitro de GRP40 en seres humanos descrito anteriormente, y se descubrió que tienen actividad moduladora de hGRP40, informada como EC_{50} de hGPR40 IP1.

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

En consecuencia, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente seres humanos, para el tratamiento de varias afecciones y trastornos que incluyen, entre otros, tratar, prevenir o hacer más lenta la progresión de la diabetes y las afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas a la diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas a la diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y sus afecciones relacionadas, enfermedades inflamatorias y otros trastornos. En consecuencia, se cree que los compuestos de la presente invención se pueden usar para prevenir, inhibir o tratar diabetes, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, nefropatía diabética, lesión renal aguda, síndrome cardiorenal, síndrome coronario agudo, cicatrización tardía, aterosclerosis y sus secuelas (síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, isquemia de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca), síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, hepatopatía grasa, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajo HDL, alto LDL, reestenosis vascular, arteriopatía periférica, trastornos lipídicos, hepatopatías, tales como EHNA (esteatohepatitis no alcohólica), HPGNA (hepatopatía grasa no alcohólica) y cirrosis hepática, enfermedad neurodegenerativa, deterioro cognitivo, demencia y tratamiento de efectos secundarios relacionados con la diabetes, lipodistrofia y osteoporosis por el tratamiento con corticosteroides.

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

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

50 V. COMPOSICIONES, FORMULACIONES Y COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos en la presente mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como comprimidos, cápsulas (cada uno de los cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación controlada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones (que incluyen nanosuspensiones, microsuspensiones, dispersiones secadas por aspersión), jarabes y emulsiones; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intrasternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, como suspensiones o soluciones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, que incluye la administración en las membranas nasales, tal como mediante spray para inhalar; por vía tópica, tal como en forma de crema o ungüento; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado en función de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica estándar.

La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención con al menos un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico adicional. Un "vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a un medio generalmente aceptado en el estado de la técnica para el

5 suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, que incluyen, por ejemplo, adyuvantes, excipientes o vehículos, tales como diluyentes, conservadores, agentes de relleno, agentes reguladores del flujo, desintegrantes, humectantes, emulgentes, agentes de suspensión, endulzantes, saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, lubricantes y dispersantes, según la naturaleza del modo de administración y las formas de administración de la dosis.

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

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

25 A modo orientativo, la dosis oral diaria de cada ingrediente activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará de alrededor de 0.001 a alrededor de 5000 mg por día, preferentemente, de alrededor de 0.01 a alrededor de 1000 mg por día y, con máxima preferencia, de alrededor de 0.1 a alrededor de 250 mg por día. Las dosis intravenosas más preferidas variarán de alrededor de 0.01 a alrededor de 10 mg/kg/minuto durante una infusión constante. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces por día.

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

40 Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de alrededor de 1 miligramo a alrededor de 2000 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. Generalmente, en estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo está presente en una cantidad de alrededor de 0.1-95 % en peso en función del peso total de la composición.

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

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

50 La presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o en combinación con un vehículo farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden usar solos, en combinación con otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, un agente contra la diabetes u otro material activo desde el punto de vista farmacéutico.

55 Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros moduladores de GPR40 o uno o más agentes terapéuticos adecuados adicionales útiles para el tratamiento de los trastornos antes indicados que incluyen los siguientes: agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroescleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes contra la obesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolemicos, agentes contra la reestenosis, agentes antipancreáticos, hipolipemiantes, anorexígenos y supresores del apetito.

65 Si se desea, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con uno o más de otros tipos de agentes contra la diabetes y/o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma de dosificación, en una forma de dosificación oral diferente o mediante inyección. El otro tipo

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

5 Los agentes contra la diabetes que se usan en combinación con el compuesto de la presente invención incluyen, entre otros, secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina, otros moduladores del receptor GPR40 u otros agentes contra la diabetes. Estos agentes incluyen, entre otros, inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (DPP4i; por ejemplo, sitagliptin, saxagliptin, alogliptin, vildagliptin), biguanidas (por ejemplo, metformin, phenformin), sulfonilureas
 10 (por ejemplo, gliburide, glimepiride, glipizide), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbose, miglitol), agonistas de PPAR γ , tales como tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazone, pioglitazone), agonistas duales de PPAR α/γ (por ejemplo, muraglitazar, tesaglitazar, aleglitazar), activadores de glucoquinasa (como se describe en Fyfe, M.C.T. *et al.*, *Drugs of the Future*, 34(8):641-653 (2009)), otros moduladores del receptor GPR40 (por ejemplo, TAK-875), moduladores del receptor GPR119 (por ejemplo, MBX-2952, PSN821, APD597), moduladores del receptor GPR120
 15 (por ejemplo, como se describe en Shimpukade, B. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 55(9):4511-4515 (2012)), inhibidores del transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) (por ejemplo, dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, remagliflozin), inhibidores de 11 β -HSD-1 (por ejemplo, MK-0736, BI35585, BMS-823778 y LY2523199), inhibidores de MGAT (por ejemplo, como se describe en Barlind, J. G. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2013), doi: 10.1016/j.bmc.2013.02.084), análogos de amilina, tales como pramlintide y/o insulina. Las reseñas de terapias
 20 actuales y emergentes para el tratamiento de la diabetes se pueden encontrar en: Mohler, M.L. *et al.*, *Medicinal Research Reviews*, 29(1):125-195 (2009), y Mizuno, C.S. *et al.*, *Current Medicinal Chemistry*, 15:61-74 (2008).

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

El modulador del receptor GPR40 de la Fórmula I también se puede usar opcionalmente en combinación con uno o más agentes hipofágicos, tales como diethylpropion, phendimetrazine, phentermine, orlistat, sibutramine, lorcaserin, pramlintide, topiramate, antagonistas del receptor de MCHR1, oxyntomodulin, naltrexone, péptido amilina,
 30 moduladores del receptor de NPY Y5, moduladores del receptor de NPY Y2, moduladores del receptor de NPY Y4, cetilistat, moduladores del receptor de 5HT2c y similares. El compuesto de la estructura I también se puede usar en combinación con un agonista del receptor de péptido 1 tipo glucagón (GLP-1 R), tal como exenatide, liraglutide, amida GPR-1(1-36), amida GLP-1(7-36), GLP-1(7-37) (como se describe en la patente estadounidense N.º 5,614,492 de Habener), que se puede administrar mediante inyección, por vía intranasal o mediante dispositivos
 35 transdérmicos o bucales. Las reseñas de terapias actuales y emergentes para el tratamiento de la obesidad se pueden encontrar en: Melnikova, I. *et al.*, *Nature Reviews Drug Discovery*, 5:369-370 (2006); Jones, D., *Nature Reviews: Drug Discovery*, 8:833-834 (2009); Obici, S., *Endocrinology*, 150(6):2512-2517 (2009); y Elangbam, C.S., *Vet. Pathol.*, 46(1):10-24 (2009).

40 Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se usan en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el manual de referencia para médicos Physicians' Desk Reference, como en las patentes mencionadas anteriormente, o según lo determine una persona del oficio de nivel medio.

45 En particular, cuando se suministran como una sola unidad de dosis, es posible que se produzca una interacción química entre los ingredientes activos combinados. Por ello, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una sola unidad de dosis, se formulan de manera tal que, si bien los ingredientes activos se combinan en una sola unidad de dosis, se minimiza (es decir, se reduce) el contacto físico
 50 entre los ingredientes activos. Por ejemplo, un ingrediente activo se puede recubrir de manera entérica. Mediante el recubrimiento entérico de los ingredientes activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los ingredientes activos combinados, sino también controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de manera que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino en el intestino. Uno de los ingredientes
 55 activos también se puede recubrir con un material que afecte la liberación sostenida en el tracto gastrointestinal y, además, minimice el contacto físico entre los ingredientes activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida también se puede recubrir de manera entérica, de manera que la liberación de este componente se produzca en el intestino. Otro enfoque involucraría la formulación de un producto combinado en el que un componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica, y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de baja viscosidad u otros materiales
 60 adecuados conocidos en el estado de la técnica, a fin de separar aún más los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional contra la interacción con el otro componente.

Estas y otras maneras de minimizar el contacto entre los componentes de los productos combinados de la presente invención, ya sea que se administren en una sola forma de dosificación o en formas de dosificación separadas, pero al mismo tiempo y de la misma manera, serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio, una vez que lea
 65 la presente descripción.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con uno o más agentes

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

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

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

También se divulga en el presente documento un artículo de fabricación. Como se usa en la presente, un artículo de fabricación pretende incluir, entre otros, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente, en donde la composición comprende: un primer agente terapéutico que comprende: un compuesto de la presente invención o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico; y (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica se puede usar para el tratamiento de varias enfermedades o trastornos asociados a GPR40 (como se definió previamente). El prospecto puede indicar que la composición farmacéutica se puede usar en combinación (como se definió previamente) con un segundo agente terapéutico para el tratamiento de varias enfermedades o trastornos asociados a GPR40. El artículo de fabricación también puede comprender: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se ubican dentro del segundo recipiente y el componente (c) se ubica dentro o fuera del segundo recipiente. La expresión "que se ubica dentro del primer y segundo recipiente" significa que el recipiente respectivo contiene el ítem dentro de sus límites.

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

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

El prospecto es una etiqueta, un rótulo, un marcador, etc. que proporciona información relacionada con la composición farmacéutica que se encuentra en el primer recipiente. En general, la información provista es determinada por un ente regulador a cargo del área donde se vende el artículo de fabricación (por ejemplo, la FDA). Con preferencia, el prospecto proporciona específicamente indicaciones para las cuales la composición farmacéutica fue aprobada. El prospecto puede fabricarse de cualquier material que permita la lectura de la información contenida en él. Preferentemente, el prospecto es un material que se puede imprimir (por ejemplo, papel, plástico, cartón, lámina, papel o plástico adhesivos, etc.) sobre el cual se formó (por ejemplo, se imprimió o aplicó) la información deseada.

Otras características de la invención serán evidentes al analizar la siguiente descripción de las modalidades ilustrativas que se proporcionan para ilustrar la invención y no pretenden limitarla.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo ilustrativo, como alcance parcial y modalidades particulares de la invención, y no pretenden limitar el alcance de la invención. Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos. En todos los ejemplos y las reivindicaciones adjuntas, un nombre o una fórmula química determinada abarca todos los estereoisómeros, isómeros ópticos y racematos de estos, en caso de que existan dichos isómeros. A menos que se indique lo contrario, todas las formas quirales (enantioméricas y

diastereoméricas) y racémicas se encuentran dentro del alcance de la invención.

Las abreviaturas y los símbolos químicos tienen sus significados usuales y habituales, a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, los compuestos descritos en la presente se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los esquemas y otros métodos descritos en la presente o se pueden preparar usando estos esquemas y métodos.

Métodos de HPLC/MS y HPLC preparativa/analítica que se usan en la caracterización o purificación de los ejemplos

10 La HPLC/MS analítica (a menos que se indique lo contrario) se realizó 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 iónica: 120 °C; condiciones de electrospray positivas) usando el siguiente método:

15 Gradiente lineal de 0 % a 100 % de solvente B durante 2 min, con 1 minuto de mantenimiento a 100 % B;
Visualización de UV a 220 nm;
Columna: PHENOMENEX® Luna C18 (2) 30 mm x 4.60 mm; partículas de 5 m de (calentado a temp. 40 °C);
Velocidad de flujo: 5 ml/min;
solvente A: 10 % de MeCN-90 % de H₂O-0.1 % de TFA; o 10 % de MeOH-90 % de c-0.1 % de TFA; y
20 solvente B: 90 % de MeCN-10 % de H₂O-0.1 % de TFA; o 90 % de MeOH-10 % de H₂O-0.1 % de TFA.

La HPLC preparativa (a menos que se indique lo contrario) se realizó en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu SCL-10A con un gradiente lineal de 20-100 % de solvente B en 10 o 30 min, con 2 o 5 min (respectivamente) de mantenimiento con 100 % de solvente B;

25 Visualización de UV a 220 nm;
Columna: PHENOMENEX® Luna Axia 5 μ C18 30 x 100 mm;
Velocidad de flujo: 20 mL/min;
Solvente A: 10 % de MeCN-90 % de H₂O-0.1 % de TFA; y
30 Solvente B: 90 % de MeCN-10 % de H₂O-0.1 % de TFA.

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

35 Gradiente lineal de 10 % a 100 % de B durante 15 min;
visualización de UV a 220 nm y 254 nm;
Columna 1: SunFire C18 3.5 μm, 4.6 x 150mm;
Columna 2: XBridge Phenyl 3.5 μm, 4.6 x 150 mm;
40 Velocidad de flujo: 1 ml/min (para ambas columnas);
Solvente A: 5 % de MeCN-95 % de H₂O-0.05 % de TFA.
Solvente B: 95 % de MeCN -5 % de H₂O-0.05 % de TFA.
o
Gradiente lineal del porcentaje de inicio indicado a 100 % de solvente B en 8 min;
45 Visualización de UV a 220 nm;
Columna: ZORBAX® SB C18 3.5 μm, 4.6 x 75 mm;
Velocidad de flujo: 2.5 ml/min;
Solvente A: 10 % de MeOH-90 % de H₂O-0.2 % de H₃PO₄; y
50 Solvente B: 90 % de MeOH-10 % de H₂O-0.2 % de H₃PO₄.

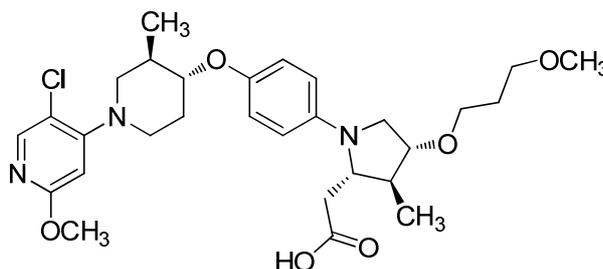
RMN que se usa en la caracterización de los ejemplos

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

Los datos espectrales se informan como desplazamientos químicos (multiplicidad, cantidad de hidrógenos, constantes de acoplamiento en Hz) y se indican en ppm (unidades δ) con respecto a un estándar interno (tetrametilsilano = 0 ppm) para los espectros de RMN ¹H, o hacen referencia al pico de solvente residual (2.49 ppm para CD₃SOCD₂H, 3.30 ppm para CD₂HOD, 1.94 para CHD₂CN, 7.26 ppm para CHCl₃, 5.32 ppm para CDHCl₂).

Ejemplo 1

65 Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético



1A 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4,5-dihidro-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de (R)-1-bencil 2-metilo: A una solución de
 5 4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo, HCl (10.0 g, 55.3 mmol) en CH₂Cl₂ (76 mL) a temperatura
 ambiente se agregaron imidazol (8.66 g, 127 mmol) y TBS-Cl (9.17 g, 60.8 mmol). La mezcla de reacción se
 agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con 10 % de Na₂CO₃ acuoso (75
 mL). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (75 mL). Las capas orgánicas combinadas
 10 se concentraron hasta obtener un volumen pequeño, luego se agregó tolueno, y las fracciones se concentraron a
 ~75 mL. La fase de tolueno se lavó con agua y luego se usó directamente en la siguiente etapa. A una solución
 de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo en tolueno enfriada a 0 °C se agregó agua
 (25 mL) y luego 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 agregó NEt₃ (9.3 mL, 66 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y luego a temperatura
 15 ambiente durante la noche. La solución orgánica se lavó con agua (2x), se secó (MgSO₄) y se concentró. El
 material crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución de 3-((*tert*-
 butildimetilsilil)oxi)-3,4-dihidro-2H-pirrol-5-carboxilato de (R)-metilo en CH₂Cl₂ (101 mL) a 10 °C se agregó 2,6-
 lutidina (11.8 mL, 101 mmol), y luego se agregó por goteo clorofornio de bencilo (7.9 mL, 56 mmol), y la
 20 mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se agregó etilendiamina
 (0.50 mL, 7.4 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y luego se
 lavó con ácido cítrico 1 N (60 mL) y HCl acuoso 1 N (50 mL). La capa orgánica se lavó con agua, KH₂PO₄
 acuoso 1.5 N y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó
 mediante cromatografía de sílice para obtener 1A (16.3 g, 41.6 mmol, 82 % de rendimiento) como un aceite
 25 incoloro. Anál. de LC-MS 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).

1B. 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,3S,4R)-1-bencil 2-metilo : Se suspendió
 30 CuBr•SMe₂ (4.78 g, 23.2 mmol) en Et₂O anhidro (51 mL) y se enfrió a 40 °C. Se agregó por goteo una solución
 1.6 M de MeLi en Et₂O (29.1 mL, 46.5 mmol) a través de un embudo de adición. La solución se agitó durante 1
 h, y luego se agregó por goteo una solución de 1A (7.00 g, 17.9 mmol) en Et₂O (20.4 mL) a través de un embudo
 de adición. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a -45 °C y luego se transfirió a través de cánula a una
 solución vigorosamente agitada de NH₄Cl acuoso saturado y se agitó durante 30 min. La capa orgánica se
 35 separó y se lavó con NH₄Cl acuoso saturado. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con hexanos. Las
 capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El material crudo se purificó mediante
 cromatografía de sílice para obtener 1B (5.11 g, 12.5 mmol, 70 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál.
 de LC-MS calc. para C₂₁H₃₃NO₅Si: 407.58, encontrado [M+H] 408.2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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,
 1.8H), 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 -
 40 0.01 (m, 6H).

1C. 4-hidroxi-3-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,3S,4R)-1-bencil 2-metilo: A una solución de 1B (5.10 g,
 12.5 mmol) en THF (42 mL) se agregó una solución 1 M de TBAF en THF (19 mL, 19 mmol), y la mezcla de
 45 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con
 agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de sílice
 para obtener 1C (3.61 g, 12.3 mmol, 98 % de rendimiento) como un aceite incoloro, que se cristalizó en un sólido
 blanco en reposo. Anál. de LC-MS calc. para C₁₅H₁₉NO₅: 293.32, encontrado [M+H] 294.0. RMN ¹H (400 MHz,
 CDCl₃) 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).

1D. 4-(aliloxi)-3-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,3S,4R)-1-bencil 2-metilo: A una solución agitada de 1C
 50 (0.405 g, 1.38 mmol) en DMF (6.9 mL) a 0 °C, se agregó 60 % de NaH (0.083 g, 2.1 mmol). La mezcla de
 reacción se agitó durante 30 min, y luego se agregó bromuro de alilo (0.18 mL, 2.1 mmol). La mezcla de reacción
 se calentó a temperatura ambiente 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
 55 salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para
 obtener 1D (0.446 g, 1.34 mmol, 97 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para
 C₁₈H₂₃NO₅: 333.38, encontrado [M+H] 334.0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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 and 3.80 (2 dd, J=11.3, 5.6 Hz, 1H), 3.73 and

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).

1E. 4-(3-hidroxiopropoxi)-3-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,3S,4R)-1-bencil 2-metilo: A una solución de 1D (2.74 g, 8.20 mmol) en THF (4.1 mL) a 0 °C, se agregó una solución 1 M de BH₃•THF (2.8 mL, 2.8 mmol) en THF. Después de 15 min, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.2 h. Se agregó BH₃•THF adicional (1 M en THF) (0.2 mL, 0.2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min más. Se agregaron agua (4.1 mL) y perborato de sodio•4H₂O (1.29 g, 8.37 mmol). Después de agitarse durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 1E (2.17 g, 6.18 mmol, 75 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₁₈H₂₅NO₆: 351.39, encontrado [M+H] 352.0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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 and 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 (quind, J=5.7, 2.9 Hz, 2H), 1.12 (d, J=7.2 Hz, 3H).

1F. 4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,3S,4R)-1-bencil 2-metilo: A una solución de 1E (2.17 g, 6.18 mmol) en MeCN (7.7 mL) se agregó Ag₂O (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 crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 1F (2.71 g, 7.42 mmol, 81 % de rendimiento). Anál. de LC-MS calc. para C₁₉H₂₇NO₆: 365.42, encontrado [M+H] 367.0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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 (quind, J=6.3, 2.1 Hz, 2H), 1.13 (dd, J=7.2, 3.0 Hz, 3H).

1G. 2-(hidroximetil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,3S,4R)-bencilo: A una solución de 1F (4.13 g, 11.3 mmol) en THF (57 mL) a 0 °C se agregó una solución 2 M de LiBH₄ (11.3 mL, 22.6 mmol) en THF. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 17 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó cuidadosamente con NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con EtOAc/agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 1G (3.25 g, 9.15 mmol, 81 %) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₁₈H₂₇NO₅: 337.41, encontrado [M+H] 338.0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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 (quin, J=6.4 Hz, 2H), 1.09 (dd, J=9.9, 7.2 Hz, 3H).

1H. ((2R,3S,4R)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)metanol: Una mezcla de 1G (3.25 g, 9.63 mmol) y Pd/C (0.820 g, 0.771 mmol) en MeOH (193 mL) se purgó con argón (3x) y luego H₂ (3x). La mezcla de reacción se agitó en H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante 3.5 h. La mezcla se filtró a través de CELITE® y se concentró para obtener 1H (2.03 g, 9.99 mmol, 100 % de rendimiento). Anál. de LC-MS calc. para C₁₀H₂₁NO₃: 203.28, encontrado [M+H] 204.1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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).

1I. 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 de presión a 155 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc. El filtrado se concentró para obtener un aceite amarillo pálido con algunos sólidos blancos. El aceite amarillo se decantó y se diluyó con agua, y la solución se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua and salmuera, se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener 1I (4.43 g, 21.20 mmol, 83 % de rendimiento) como un aceite amarillo. Anál. de LC-MS calc. 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).

1J. 4-bromo-5-cloro-2-metoxipiridina: A una solución de 1I (2.00 g, 10.6 mmol) en DMF (21 mL), se agregó NCS (2.98 g, 22.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la 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 en MgSO₄ y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 1J (2.15 g, 9.18 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco. Anál. de LC-MS calc. 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).

1K. (3,4-cis)-1-bencil-3-metilpiperidin-4-ol: A una solución de 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ona (24.8 g, 122 mmol) en THF (102 mL) a -78 °C, se agregó por goteo una solución 1 M de L-Selectride (183 mL, 183 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 90 min. Se agregaron secuencialmente EtOH (22 mL), agua (55 mL) y NaOH acuoso 1 M (55 mL). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C, y se agregó por goteo 30 % de H₂O₂ acuoso (55 mL). El baño frío se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, el sólido blanco no hidrosoluble se descartó. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para obtener el producto crudo como un aceite. La purificación mediante cromatografía de sílice produjo 1K como un sólido blanco (22.2 g, 88 % de rendimiento). Anál. de LC-MS calc. para C₁₃H₁₉NO: 205.30, encontrado [M+H] 206.2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 - 7.20 (m, 5H), 3.84 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.60 - 1.73 (m, 7H), 0.97 (d, 3H).

1L. (3,4-cis)-1-bencil-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina: A una solución de 1K (21.86 g, 106.5 mmol) y NEt₃ (44.5 mL, 320 mmol) en CH₂Cl₂ (107 mL) a 0 °C se agregó TBSOTf (29.4 mL, 128 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se agregó lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (180 mL) a la mezcla de

reacción. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice produjo 1L como un aceite (31.48 g, 92 % de rendimiento). Anál. de LC-MS calc. para C₁₉H₃₃NOSi: 319.56, encontrado [M+H] 320.3.

5 1M. (3,4-cis)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina: Una mezcla de 1L (15.7 g, 49.3 mmol) y 10 % de Pd/C (3.15 g) en MeOH (493 mL) se purgó con argón (3x) y H₂ (3x). La mezcla de reacción se agitó en H₂ (1 atm) a temperatura ambiente for 24 h. La mezcla se filtró a través de CELITE®, y el filtrado se concentró para obtener 1M (11.3 g, 49.3 mmol, 100 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3.80 (s, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.70 - 2.50 (m, 4H), 1.60 - 1.50 (m, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.80 (d, 3H), 0.00 (s, 6H).

10 1N. 4-((3,4-cis)-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina: Una mezcla de 1J (9.70 g, 43.6 mmol), 1M (10.0 g, 43.6 mmol) y K₂CO₃ (12.0 g, 87.0 mmol) en DMSO (14.5 mL) se agitó vigorosamente a 110 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice produjo 1N como un aceite (14.3 g, 38.6 mmol, 77 % de rendimiento). Anál. de LC-MS calc. para C₁₈H₃₁ClN₂O₂Si: 370.18, encontrado [M+H] 371.2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.90 - 3.85 (m, 4H), 3.25 (dtd, J=11.7, 3.9, 1.8 Hz, 1H), 3.14 - 3.02 (m, 2H), 2.84 (t, J=11.0 Hz, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 0.94 - 0.89 (m, 12H), 0.06 (s, 6H).

15 1O. (3,4-cis)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol: A una solución de 1O (10.0 g, 27.0 mmol) en THF (27 mL) se agregó una solución 1 M de TBAF en THF (81 mL, 81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 16 h y se agregó lentamente NaHCO₃ acuoso saturado (100 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de sílice produjo 1O como espuma blanca (7.00 g, 27.0 mmol, 99 % de rendimiento). Anál. de LC-MS calc. para C₁₂H₁₇ClN₂O₂: 256.10, encontrado [M+H] 257.0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.16 - 3.06 (m, 2H), 2.90 (dd, J=11.7, 9.9 Hz, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 2H), 1.40 (d, J=3.7 Hz, 1H), 1.03 (d, J=6.8 Hz, 3H).

20 1P. (3,4-cis)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol, isómero 1 e isómero 2: 1O (8.8 g, 34.2 mmol) se separó mediante SFC quiral para obtener 1P como isómeros únicos. 1P, isómero 1 (3.00 g, 11.7 mmol, 34 % de rendimiento) se aisló como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₁₂H₁₇ClN₂O₂: 256.10, encontrado [M+H] 257.0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 2.90 (dd, J=11.7, 9.9 Hz, 1H), 2.05 (dd, J=6.9, 2.9 Hz, 1H), 2.00 - 1.83 (m, 2H), 1.42 (d, J=3.8 Hz, 1H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3H). 1P, isómero 2 (3.00 g, 11.7 mmol, 34 % de rendimiento) se aisló como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₁₂H₁₇ClN₂O₂: 256.10, encontrado [M+H] 257.0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 2.90 (dd, J=11.7, 9.9 Hz, 1H), 2.05 (dd, J=6.9, 2.9 Hz, 1H), 2.00 - 1.83 (m, 2H), 1.42 (d, J=3.8 Hz, 1H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3H).

30 1Q. 5-cloro-4-((3,4-trans)-4-(4-yodofenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-2-metoxipiridina: A una solución de 1P, isómero 1 (0.519 g, 2.02 mmol), 4-yodofenol (0.579 g, 2.63 mmol) y Bu₃P (0.80 mL, 3.2 mmol) en tolueno (25 mL) se agregó ADDP (0.817 g, 3.24 mmol). La mezcla de reacción se sometió a ultrasonido durante 99 min. La mezcla de reacción se vertió en hexanos, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 1Q (0.482 g, 1.05 mmol, 52 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₁₈H₂₀ClIIN₂O₂: 458.72, encontrado [M+H] 459.0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 2H), 6.75 - 6.66 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56 - 3.46 (m, 2H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.65 (dd, J=12.3, 9.0 Hz, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 1.82 (dtd, J=13.1, 9.7, 3.9 Hz, 1H), 1.10 (d, J=6.6 Hz, 3H).

45 1R. ((2R,3S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)metanol: 1Q (0.191 g, 0.416 mmol), 1H (0.0770 g, 0.379 mmol), CuI (0.014 g, 0.076 mmol) y NaOH (0.045 g, 1.1 mmol) se combinaron en un tubo de microondas, que se purgó con argón. Se agregó n-BuOH (1.9 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 1R (0.144 g, 0.269 mmol, 71 %) como un aceite color ámbar. Anál. de LC-MS calc. para C₂₈H₄₀ClN₃O₅: 534.09, encontrado [M+H] 534.2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 6.86 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.59 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (td, J=8.6, 4.1 Hz, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.65 - 3.54 (m, 3H), 3.54 - 3.49 (m, 3H), 3.48 - 3.40 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.86 - 2.77 (m, 2H), 2.62 (dd, J=12.1, 9.2 Hz, 1H), 2.46 (q, J=7.3 Hz, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.89 - 1.75 (m, 3H), 1.14 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.05 (d, J=7.3 Hz, 3H).

50 1S. 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acetonitrilo: Se disolvió 1R (0.144 g, 0.269 mmol) en CH₂Cl₂ (2.7 mL), y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregaron secuencialmente MsCl (0.031 mL, 0.40 mmol) y NEt₃ (0.075 mL, 0.54 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl acuoso 1 N, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto crudo se volvió a disolver en DMSO (2.7 mL), y se agregó NaCN (0.053 g, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua. El producto se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 1S (0.1294 g, 0.238 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₂₉H₃₉ClN₄O₄: 543.10, encontrado [M+H] 543.2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 6.90 (d, J=9.0

Hz, 2H), 6.49 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.69 (dd, J=9.1, 3.4 Hz, 1H), 3.63 - 3.46 (m, 6H), 3.44 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.35 - 3.32 (m, 3H), 2.90 - 2.71 (m, 3H), 2.68 - 2.49 (m, 2H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 1.14 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.05 (d, J=7.3 Hz, 3H).

1T.

2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acetato: Una solución ~3 M de HCl/MeOH/CH₂Cl₂ [25.2 mL, preparada mediante la adición de AcCl (5.2 mL) a una solución 3/2 de CHCl₂/MeOH (20 mL) a 0 °C y luego mediante agitación a temperatura ambiente durante 20 min] se agregó a 1S (0.129 g, 0.238 mmol). La solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a evaporación giratoria con MeOH (2x). Luego, una solución ~3M de HCl/MeOH [25.2 mL, preparada mediante la adición de AcCl (5.2 mL) a una solución 3/2 de CHCl₂/MeOH (20 mL) a 0 °C y luego mediante agitación a temperatura ambiente durante 20 min], se agregó al residuo, que se calentó a 40 °C durante la noche sin agitación. La mezcla de reacción se concentró y se neutralizó con Na₂CO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice, luego mediante HPLC preparativa de fase inversa y se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado para obtener 1T (0.0809 g, 0.140 mmol, 59 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₃₀H₄₂ClN₃O₆: 576.12, encontrado [M+] 576.3. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 6.88 (d, J=9.1 Hz, 2H), 6.51 (d, J=9.1 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 - 3.74 (m, 2H), 3.72 (br. s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.60 - 3.48 (m, 4H), 3.47 - 3.42 (m, 4H), 3.34 - 3.31 (m, 3H), 2.85 - 2.77 (m, 2H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 2.62 (dd, J=12.4, 9.4 Hz, 1H), 2.36 (q, J=7.4 Hz, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 3H), 1.14 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.01 (d, J=7.4 Hz, 3H).

Ejemplo 1: A una solución de 1T (0.0809 g, 0.140 mmol) en THF (3.9 mL), i-PrOH (0.39 mL) y agua (0.39 mL) se agregó LiOH acuoso 1 M (0.70 mL, 0.70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró en mayor medida y luego se diluyó con agua/hexanos. Las capas se separaron, y la capa acuosa se acidificó a pH 2 con HCl acuoso 1 M. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para obtener el Ejemplo 1 (0.0773 g, 0.136 mmol, 97 % de rendimiento) como una espuma blanca como un isómero único. Anál. de LC-MS calc. para C₂₉H₄₀ClN₃O₆: 562.10, encontrado [M+] 562.2. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.95 (s, 1H), 6.89 (d, J=9.1 Hz, 2H), 6.63 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (td, J=8.7, 4.0 Hz, 1H), 3.75 - 3.70 (m, 1H), 3.65 (br. s, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 7H), 3.30 (s, 3H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.80 - 2.68 (m, 2H), 2.63 (dd, J=12.1, 9.4 Hz, 1H), 2.39 - 2.32 (m, J=7.2 Hz, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.12 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.04 (d, J=7.2 Hz, 3H). HPLC analítica: RT = 10.0 min, HI: 98.9 %. hGPR40 EC₅₀ = 56 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 5 nM.

1U. (3R,4R)-1-bencil-3-metilpiperidin-4-ol: Un reactor de 20 L se enjuagó secuencialmente con 2.0 L de MeOH y 2.0 L de agua MILLI-Q®. El reactor se cargó con 1.0 kg de 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 amortiguador de fosfato a pH 7.0 y 0.5 L de amortiguador de tris-cloruro a pH 7.4. La mezcla se agitó durante 10 min. A la solución se agregaron 6.64 g de nicotinamida adenina dinucleótido y 20 g de glucosa deshidrogenasa (GDH-105, CODEXIS®). La temperatura de reacción se elevó gradualmente a 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 luego se filtró a través de una tela de filtro de 10 µm. Los sólidos se lavaron con agua y se secaron por succión durante 3 h. El residuo se disolvió en 20 L de MTBE, y el material no hidrosoluble se retiró mediante filtración. La capa orgánica se concentró para obtener 3.0 kg de peso, y se agregaron 5.0 L de heptano. La solución se concentró a 45 °C para obtener 5 kg de peso, y luego se agitó durante 1 h durante la cristalización. La mezcla se filtró, y los sólidos se secaron para obtener 0.785 kg (78 % de rendimiento) de 1U como un sólido amarillo pálido. Anál. de LC-MS calc. durante C₁₃H₁₉NO: 205.30, encontrado [M+H] 206.1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

1V. (3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol, sal MSA: Se colocó MeOH (23.9 kg) en un hidrogenador de 250 L. Se disolvió 1U (2.92 kg) en MeOH (14.6 kg) y se colocó en el hidrogenador anterior. Se aplicó presión de gas de nitrógeno (0.5 kg/cm²). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, y luego se liberó la presión de gas de nitrógeno. Esta operación se repitió (3x). Una suspensión de 10 % de Pd(OH)₂ (290 g) en MeOH (10.8 L) se colocó en el hidrogenador anterior a temperatura ambiente. Se aplicó presión de gas de nitrógeno (0.5 kg/cm²). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, y luego se liberó la presión de gas de nitrógeno. Esta operación se repitió (3x). Se colocaron ácido acético (0.15 L) y MeOH (4.0 L) en el hidrogenador anterior. Se aplicó presión de gas de nitrógeno (0.5 kg/cm²). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, y luego se liberó la presión de gas de nitrógeno. Esta operación se repitió (3x). El hidrogenador se presurizó con 4.7 kg/cm² de presión de gas de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó en 4.0-5.0 kg/cm² de presión de gas de hidrógeno a temperatura ambiente (20-35 °C) durante 16 h. La presión de gas de hidrógeno se liberó. Se aplicó presión de gas de nitrógeno (0.5 kg/cm²) al hidrogenado. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, y luego se liberó la presión de gas de nitrógeno. Esta operación se repitió (4x). La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y se lavó con MeOH (69.29 kg). Los filtrados combinados se colocaron a través de un filtro de cartucho en un reactor recubierto hallar y se concentraron para obtener 9 L al vacío, manteniendo la temperatura por debajo de 60 °C. Se colocó tolueno (25.31 kg), y el producto crudo se concentró, manteniendo la temperatura por debajo de 60 °C. Este procedimiento se repitió (2x). Se colocó sulfóxido de dimetilo (25.5 kg) en el reactor anterior, manteniendo la temperatura por debajo de 70 °C, y la mezcla de reacción se concentró para obtener 26.5 L al vacío, manteniendo la temperatura por debajo de 70 °C. La mezcla de reacción se enfrió a

temperatura ambiente. Se colocaron 1J (3.8 kg, 1.2 eq) y K_2CO_3 (7.0 kg, 3.5 eq) en la mezcla de reacción anterior a temperatura ambiente (20-35 °C). La mezcla de reacción se calentó a 115-120 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente (por debajo de 30 °C). Se agregó agua (53.0 kg) a la mezcla de reacción mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se colocó EtOAc (21.0 kg), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Las capas se separaron. Se agregó EtOAc (21.0 kg) a la capa acuosa, y la mezcla se agitó durante 15 min. Las capas se separaron. A las capas orgánicas combinadas se agregó HCl acuoso 1.5 N (18 kg), y la mezcla se agitó durante 10 min. Las capas se separaron. A la capa orgánica se agregó HCl acuoso 1.5 N (12.55 kg), y la solución se agitó durante 10 min. Las capas se separaron. Las capas acuosas ácidas combinadas se basificaron a pH 8.1 de pH 0.8 colocando 10 % de $NaHCO_3$ acuoso (16.5 kg). A la solución acuosa se agregó EtOAc (26.2 kg) y la solución se agitó durante 10 min. Las capas se separaron. Este procedimiento se repitió (2x). A las capas orgánicas combinadas se agregó 34 % en peso de $NaCl$ acuoso (15 kg), y la mezcla se agitó durante 10 min. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó en Na_2SO_4 (292 g), se filtró a través de un filtro Nutsche, y el filtrado se colocó en un reactor recubierto hallar. La mezcla se concentró para obtener 15 L al vacío, manteniendo la temperatura por debajo de 60 °C para obtener un líquido viscoso marrón oscuro. Se colocó EtOAc (26.2 kg) en el reactor anterior, manteniendo la temperatura por debajo de 60 °C. El intercambio de EtOAc se continuó hasta que el contenido de agua alcanzó < 1.0 % mediante titulación de KF. La mezcla de reacción se enfrió a 45-50 °C. Una solución de MSA (1.5 kg, 1.1 eq.) en EtOAc (14.0 kg) se agregó a la mezcla de reacción a 45-50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 45-50 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente (20-35 °C) y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de presión Nutsche, y el sólido se lavó con EtOAc (6.0 L) y se secó por succión durante 20 min. El producto luego se secó a 50-55 °C al vacío durante 15 h para obtener 1V (2.89 kg, 56 % de rendimiento) como un sólido marrón pálido. RMN 1H (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64 - 3.43 (m, 2H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 2.92 - 2.78 (m, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.66 - 1.42 (m, 2H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 3H).

1W. 5-cloro-2-metoxi-4-((3R,4R)-3-metil-4-(4-nitrofenoxi)piperidin-1-il)piridina: Una solución agitada de 1V (100 g, 283 mmol) en agua (500 mL), y EtOAc (500 mL) se basificó con 10 % de $NaHCO_3$ acuoso para ajustar el pH a ~7.5. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (250 mL) y salmuera (200 mL), se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para obtener (3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol crudo (74 g), que se usó sin purificación adicional. A una solución agitada de (3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol (74 g) en THF (1.25 L) en una atmósfera de nitrógeno se agregó por goteo una solución 1 M de KOTBu en THF (595 mL, 595 mmol) a 27 °C durante 15 min. Una solución de 1-fluoro-4-nitrobenceno (44.0 g, 312 mmol) en THF (250 mL) se agregó por goteo a la mezcla de reacción durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 27 °C. La reacción se inactivó con agua (3.0 L), el producto se extrajo con EtOAc (2 x 2.0 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 1W (80.0 g, 210 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo. Anál. de LC-MS calc. para $C_{18}H_{20}ClN_3O_4$: 377.11, encontrado [M+H] 378.0. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 - 8.17 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.09 - 6.88 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.17 (td, J=8.5, 4.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.56 (dq, J=12.3, 1.9 Hz, 2H), 2.96 (ddd, J=12.5, 10.1, 2.9 Hz, 1H), 2.72 (dd, J=12.4, 9.1 Hz, 1H), 2.35 - 2.18 (m, 2H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.15 (d, J=6.6 Hz, 3H).

1X. 4-((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-iloxi)anilina: A una suspensión de 1W (6.23 g, 16.5 mmol) en MeOH (100 mL) se agregaron NH_4Cl (8.82 g, 165 mmol) y agua (25 mL), y luego polvo de hierro (4.6 g, 82 mmol). La suspensión se purgó con un flujo de nitrógeno durante 2 min y luego se agitó vigorosamente a 95 °C durante 2 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se volvió una suspensión negra espesa, que se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. La almohadilla se lavó con MeOH y EtOAc, y los filtrados combinados se concentraron para retirar la mayor parte de MeOH. La fase acuosa restante se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo obtenido se secó al alto vacío durante 2 h para obtener 1X (5.73 g, 16.3 mmol, 99 % de rendimiento) como una espuma de color marrón claro. Anál. de LC-MS calc. para $C_{18}H_{22}ClN_3O_2$: 347.14, encontrado [M+H] 348.1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 6.90 - 6.76 (m, 2H), 6.71 - 6.59 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.15 (d, J=7.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (td, J=8.6, 4.1 Hz, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 3H), 2.91 - 2.77 (m, 1H), 2.67 - 2.59 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 1.82 (dd, J=13.1, 2.8 Hz, 1H), 1.16 (d, J=6.8 Hz, 3H).

1Z. (R)-4-bencil-3-((2R,3R)-3-hidroxi-4,4-dimetoxi-2-metilbutanoil) oxazolidin-2-ona: A un matraz de 1 l se agregó una solución acuosa al 60 % de 2,2-dimetoxiacetaldehído (250 g, 1441 mmol) y benceno (300 mL). La mezcla se sometió a reflujo, y el agua se retiró mediante una trampa Dean-Stark. Se retiraron 130 mL de agua durante 3 h. Después de enfriarse en nitrógeno, la solución de benceno se transfirió a un matraz limpio de 1 L con tamices moleculares 4 Å y se diluyó con CH_2Cl_2 anhidro (300 mL) para obtener una solución al 14.6 % en peso de 2,2-dimetoxiacetaldehído. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.49 (d, J=1.3 Hz, 1H), 4.50 (d, J=1.5 Hz, 1H), 3.48 (s, 6H). (R)-4-bencil-3-propioniloxazolidin-2-ona (10.0 g, 42.9 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (50.0 mL) en un matraz seco de 3 cuellos de 500 mL. La solución se enfrió a menos de 20 °C. Se agregó lentamente una solución 1 M de $TiCl_4$ en CH_2Cl_2 (45.0 mL, 45.0 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 0 °C. Una vez que la temperatura interna alcanzó 0 °C, la mezcla de reacción se volvió a enfriar a 20 °C. Se agregó lentamente TMEDA (9.70 mL, 64.3 mmol). Se agregó lentamente DIPEA (7.49 mL, 42.9 mmol). La mezcla de

reacción se calentó a 0 °C durante 5-10 min. La solución de color rojo oscuro se volvió a enfriar a menos de 40 °C. Se agregó una solución fría a 14.6 % en peso de 2,2-dimetoxiacetaldehído (45.6 mL, 72.9 mmol) a través de un embudo de adición como un flujo. Después de la adición, la temperatura interna se elevó a 0 °C y luego cuidadosamente a 15 °C. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a 20 °C y se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado (150 mL) y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mayor parte de la fase de CH₂Cl₂ transparente se separó. La solución restante con precipitados amarillos pegajosos se filtró a través de una almohadilla de CELITE®. El filtrado se extrajo con CH₂Cl₂. Las fases de CH₂Cl₂ se combinaron, se lavaron con NH₄Cl acuoso saturado (2 x 50 mL) y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. Se agregó hexano (400 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. El producto se cristalizó. El sólido se filtró y luego se disolvió en una cantidad mínima de CH₂Cl₂ (~30 mL). Se agregó hexano (400 mL) mientras se agitaba para recrystallizar el producto. El sólido se filtró para obtener 1Z (10.5 g, 31.1 mmol, 73 % de rendimiento) como un sólido blanco. Anál. de LC-MS calc. para C₁₇H₂₃NO₆: 337.37, encontrado [M-MeOH+H] 306.1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 4.33 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 4.07 - 3.95 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.27 (dd, J=13.4, 3.1 Hz, 1H), 2.78 (dd, J=13.3, 9.5 Hz, 1H), 2.55 (d, J=3.5 Hz, 1H), 1.32 (d, J=6.8 Hz, 3H).

1AA. (2R,3R)-3-hidroxi-N,4,4-trimetoxi-N,2-dimetilbutanamida: A una suspensión de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (147 g, 1510 mmol) en THF (750 mL) a -40 °C se agregó una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno (756 mL, 1510 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, y se agregó una solución de 1Z (170 g, 504 mmol) en THF (750 mL). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 1 h. A un vaso de precipitados de 5 L con sal de Rochelle acuosa saturada enfriada con hielo seco, se agregó la mezcla de reacción en porciones. Después de agitarse durante 15 min, se agregó NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante SFC quiral (columna: Luxcellulose-2 (250 x 30 mm, 5 μm); 70 % de CO₂, fase móvil: 0.25 % de DEA en MeOH; flujo total: 100 g/min; contrapresión: 100 bar; 25 °C; preparación de las muestras: 173 mg/mL). El producto se recolectó y se concentró para obtener 1AA (85 g, 38 mmol, 75 % de rendimiento). Anál. de LC-MS calc. para C₉H₁₉NO₅: 221.25, encontrado [M-MeOH+H] 190.1. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 4.31 (d, J=6.0 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.23 (d, J=2.6 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 1.22 (d, J=6.8 Hz, 3H).

1BB. (2R,3R)-N,4,4-trimetoxi-3-(3-metoxipropoxi)-N,2-dimetilbutanamida: A un matraz de fondo redondo de 5 L se agregaron 1AA (104 g, 470 mmol), THF (800 mL), metansulfonato de 3-metoxipropilo (158 g, 940 mmol), THF (200 mL) y una solución 1 M de TBAF en THF (705 mL, 705 mmol). La solución se enfrió a 0 °C, y luego se agregó 60 % de NaH (75.0 g, 1800 mmol) en porciones. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. La mezcla se vertió en un vaso de precipitados de 5 L que contenía hielo/agua. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado hasta que se alcanzó pH ~8. El producto se extrajo con EtOAc y CH₂Cl₂ (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 1BB (125 g, 426 mmol, 91 % de rendimiento) como un aceite rojo. Anál. de LC-MS calc. para C₁₃H₂₇NO₆: 293.36, encontrado [M-MeOH+H] 262.1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.24 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.82 (dt, J=9.1, 6.2 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.47 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.20 (d, J=7.0 Hz, 3H).

1CC. (2R,3R)-4,4-dimetoxi-3-(3-metoxipropoxi)-2-metilbutanal: A una solución de 1BB (240 g, 818 mmol) en THF (2500 mL) se agregó una solución 1 M de DIBAL-H en THF (1227 mL, 1227 mmol) durante 10 min a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Una solución a 0 °C de sal de Rochelle acuosa saturada se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron para obtener 1CC (170 g, 726 mmol, 89 % de rendimiento), que se usó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9.78 - 9.51 (m, 1H), 4.29 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 3.72 (dd, J=6.1, 4.7 Hz, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.41 (t, J=6.3 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.67 - 2.57 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.14 (d, J=7.0 Hz, 3H).

1DD. (3S,4R)-1,1-dibromo-5,5-dimetoxi-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpent-1-eno: A una solución de CBr₄ (299 g, 901 mmol) en CH₂Cl₂ (2000 mL) a 0 °C se agregó Ph₃P (472 g, 1800 mmol) en porciones. La solución se agitó a 0 °C durante 10 min, y luego se agregó por goteo una solución de 1CC (176 g, 751 mmol) en CH₂Cl₂ (1000 mL). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 1 h. El exceso de dibromofosforano se inactivó mediante la adición secuencial de Et₃N (253 mL, 1800 mmol) y luego MeOH (76 mL, 1900 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente. La solución luego se agregó a una solución de 5:1 hexano:Et₂O (1800 mL), lo que produjo la precipitación del óxido de trifetilfosfina. El sólido marrón claro se retiró mediante filtración y se lavó con hexano (750 mL). El filtrado se evaporó y se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 1DD (212 g, 543 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido rojo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.39 (d, J=9.7 Hz, 1H), 4.22 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.82 (dt, J=9.2, 5.9 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.55 - 3.43 (m, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.22 (dd, J=6.4, 4.2 Hz, 1H), 2.75 (dq, J=9.6, 6.8, 4.2 Hz, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.03 (d, J=6.8 Hz, 3H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 141.5, 105.6, 87.7, 81.0, 69.5, 69.5, 58.6, 55.7, 54.1, 39.8, 30.4, 13.2.

1EE. 6,6-dimetoxi-5-(3-metoxipropoxi)-4-metilhex-2-inoato de (4S,5R)-etilo: A una solución de 1DD (212 g, 543 mmol) en THF (2000 mL) a -78 °C se agregó una solución 2.5 M de n-BuLi en hexanos (456 mL, 1141 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, y luego se agregó cloroformiato de etilo (110 mL, 1140 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 1EE (142 g, 446 mmol, 82 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4.31 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.20 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 1H), 3.69 (dt, J=9.4, 6.3 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.41 - 3.37 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.88 (qd, J=7.0, 4.6 Hz, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3H), 1.23 (d, J=7.0 Hz, 3H). RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 153.7, 105.2, 91.0, 81.2, 73.8, 69.8, 69.6, 61.7, 58.5, 55.9, 55.0, 30.3, 27.7, 14.6, 14.0.

1FF. 6,6-dimetoxi-5-(3-metoxipropoxi)-4-metilhex-2-enoato de (4S,5R,Z)-etilo: A una solución de 1EE (53.0 g, 175 mmol) en THF (500 mL) y piridina (42.5 mL, 526 mmol), se agregó catalizador de Lindlar (44.8 g, 21.0 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se agitó a temperatura ambiente en H₂ (1 atm) durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 1FF (45.5 g, 148 mmol, 84 % de rendimiento) como un aceite incoloro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6.18 (dd, J=11.7, 10.2 Hz, 1H), 5.71 (dd, J=11.7, 1.1 Hz, 1H), 4.24 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.84 - 3.69 (m, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.22 (dd, J=6.8, 4.2 Hz, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.8 Hz, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, CLOROFORMO-d) δ 166.2, 152.6, 118.3, 105.9, 82.1, 77.2, 69.7, 69.5, 59.8, 58.5, 55.5, 53.9, 34.3, 30.5, 14.2.

1GG. 5-(3-metoxipropoxi)-4-metil-6-oxohex-2-enoato de (4S,5R,Z)-etilo: A una solución de 1FF (9.91 g, 32.6 mmol) en THF (65 mL) se agregó HCl acuoso 1 N (67.8 mL, 67.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para obtener 1GG (8.41 g, 32.6 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite incoloro, que se usó sin purificación adicional. Anál. de LC-MS calc. para C₁₃H₂₂O₅: 258.31, encontrado [M+H] 259.0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9.64 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.12 (dd, J=11.4, 10.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, J=11.4, 1.0 Hz, 1H), 4.17 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.05 - 3.92 (m, 1H), 3.69 (dt, J=9.3, 6.1 Hz, 1H), 3.58 (dd, J=5.6, 2.1 Hz, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.08 (d, J=6.9 Hz, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 202.9, 165.9, 149.6, 120.3, 87.4, 69.3, 68.3, 60.1, 58.6, 34.0, 30.1, 15.1, 14.2. 1HH.

2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acetato de etilo: A una solución de NaBH(OAc)₃ (11.0 g, 51.9 mmol) y 1X (12.0 g, 34.6 mmol) en CH₂Cl₂ (176 mL) agitada vigorosamente a temperatura ambiente, se agregó por goteo una solución de 1GG (9.11 g, 35.3 mmol) en CH₂Cl₂ (88 mL) durante 50 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se agregó por goteo K₂HPO₄ acuoso 1.5 M (150 mL) a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos de CH₂Cl₂ combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para obtener el producto crudo resultante 6-((4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)-5-(3-metoxipropoxi)-4-metilhex-2-enoato de (4S,5R,Z)-etilo como un aceite marrón oscuro, que se usó directamente en la siguiente etapa. A una solución de 6-((4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)-5-(3-metoxipropoxi)-4-metilhex-2-enoato (4S,5R,Z)-etilo en THF (346 mL) a temperatura ambiente, se agregó NaOtBu (3.66 g, 38.0 mmol) en varias porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. El producto se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acetato de etilo (14.9 g, 25.2 mmol, 73 % de rendimiento) como un aceite amarillo. Se purificaron adicionalmente 137 g (232 mmol) del material mediante SFC quiral (columna Lux Cellulose-4 (3 x 25 cm, 5 μM); 100 bar; 50 °C; 160 mL/min; fase móvil: CO₂/MeOH (67/33); longitud de onda del detector: 220 nm; programa de separación: inyección de secuencia; inyección: 3.0 mL con tiempo de ciclo 4.55 min; preparación de las muestras: 137 g/900 mL 3:1 MeOH:CH₂Cl₂ (15.2 mg/mL)) para obtener 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acetato de etilo (120 g, 203 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite de color naranja claro. El material se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener un rendimiento cuantitativo de 1HH (120 g) como un aceite amarillo claro. Anál. de LC-MS calc. para C₃₁H₄₄ClN₃O₆: 589.29, encontrado [M+H] 590.1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 6.88 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.51 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.17 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.80 - 3.73 (m, 2H), 3.72 - 3.68 (m, 1H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 3H), 3.48 - 3.39 (m, 4H), 3.36 - 3.28 (m, 3H), 2.86 - 2.73 (m, 2H), 2.73 - 2.55 (m, 2H), 2.36 (q, J=7.1 Hz, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 3H), 1.28 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.14 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.00 (d, J=7.3 Hz, 3H). RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 164.1, 157.6, 148.8, 146.6, 141.8, 118.8, 118.2, 112.5, 100.4, 84.7, 80.9, 69.6, 65.9, 62.3, 60.3, 58.6, 55.0, 53.6, 52.9, 48.3, 43.3, 37.2, 36.1, 30.1, 29.8, 18.6, 15.7, 14.3.

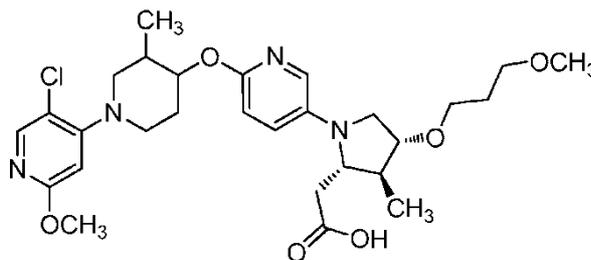
Ejemplo 1: A una solución agitada de 1HH (21.5 g, 36.4 mmol) en THF desgasificado (260 mL), IPA (52 mL) y agua (52 mL) a 0 °C, se agregó por goteo LiOH acuoso 1 M (109 mL, 109 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se dividió en agua (500 mL) y hexano (600 mL), y las capas se separaron. La capa acuosa se enfrió a 0 °C y luego se acidificó mediante la adición por goteo de HCl acuoso 1 M hasta alcanzar el pH ~ 4-5 con agitación. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 250 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se concentraron mediante evaporación giratoria a temperatura ambiente y luego se secaron al alto vacío durante 16 h mientras se protegían de la luz para obtener el Ejemplo 1 (20.5 g, 36.5 mmol, 100 % de rendimiento) como una espuma blancuzca. Anál. de LC-MS calc. para C₂₉H₄₀ClN₃O₆: 561.26, encontrado [M+H] 562.2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 6.90 (d, J=9.0 Hz, 2H),

6.58 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (td, J=8.7, 4.0 Hz, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 2H), 3.63 - 3.41 (m, 8H), 3.34 (s, 3H), 2.89 - 2.70 (m, 3H), 2.62 (dd, J=12.1, 9.2 Hz, 1H), 2.40 (q, J=7.1 Hz, 1H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.89 - 1.75 (m, 3H), 1.14 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.04 (d, J=7.3 Hz, 3H). RMN ¹³C (126 MHz, DMSO-d₆) δ 173.2, 163.7, 157.2, 148.4, 146.3, 141.6, 118.3, 117.2, 112.3, 100.3, 83.8, 79.7, 68.9, 65.3, 62.2, 57.8, 54.2, 53.3, 52.6, 47.8, 42.8, 37.0, 36.0, 29.7, 29.6, 18.4, 15.3.

Ejemplo 1, sal de MSA: Se disolvió Ejemplo 1 (28.8 g, 51.2 mmol) en CH₃CN (256 mL). La solución se enfrió a 0 °C, y se agregó por goteo MSA (4.92 g, 51.2 mmol). Después de la adición, la solución se concentró. El residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (60 mL), y se agregaron por goteo hexanos (~240 mL). Se formó un sólido gomoso, y la solución se decantó. El sólido gomoso se concentró y se secó al alto vacío mientras se protegía de la luz para obtener el Ejemplo 1, sal de MSA (33.0 g, 50.1 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido de color beige claro. Anál. de LC-MS calc. para C₂₉H₄₀ClN₃O₆: 561.26, encontrado [M+H] 562.2. RMN ¹H (500 MHz, CH₃CN-d₃) δ 8.04 (s, 1H), 7.17 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 7.01 (d, J=9.1 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.75 - 3.66 (m, 3H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.53 (td, J=6.4, 1.2 Hz, 2H), 3.43 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.10 (ddd, J=13.0, 10.5, 2.9 Hz, 1H), 2.88 (dd, J=12.9, 9.6 Hz, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.78 (quin, J=6.3 Hz, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.13 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.08 (d, J=6.9 Hz, 3H). RMN ¹³C (126 MHz, 120 °C, DMSO-d₆) δ 172.1, 163.4, 156.8, 148.9, 145.6, 140.8, 135.6, 117.9, 116.5, 113.0, 99.4, 83.4, 79.5, 68.6, 65.3, 62.4, 57.2, 53.7, 53.0, 52.9, 47.2, 43.0, 36.4, 35.5, 29.3, 29.2, 17.5, 14.6.

Ejemplo 2

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(6-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético, HCl



2A. 5-cloro-4-(((3,4-trans)-4-((5-iodopiridin-2-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-2-metoxipiridina: A una solución de 1P, isómero 1 (494 mg, 1.92 mmol) y 5-iodopiridin-2-ol (340 mg, 1.54 mmol) en tolueno (8 mL), se agregó Bu₃P (0.58 mL, 2.3 mmol). Se agregó ADDP (582 mg, 2.31 mmol) en tres porciones a la mezcla de reacción durante 11 min, y la mezcla de reacción se tornó una suspensión espesa. La mezcla de reacción se sometió a ultrasonido durante 1 h, se agitó a 60 °C durante 2 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos (50 mL). Después de agitarse durante 5 min, la mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 2A (534 mg, 1.05 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido blanco. Anál. de LC-MS calc. para C₁₇H₁₉ClIN₃O₂: 459.71, encontrado [M+H] 460.1, 461.9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (dd, J=2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.58 (dd, J=8.7, 0.6 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.82 (td, J=9.3, 4.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.60 - 3.46 (m, 2H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.61 (dd, J=12.3, 9.7 Hz, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.02 (d, J=6.6 Hz, 3H).

2B. 2-((2S,3S,4R)-1-(6-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acetonitrilo: 2B se preparó de 2A de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. Anál. de LC-MS calc. para C₂₈H₃₉ClN₅O₄: 544.09, encontrado [M+] 544.2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.47 (d, J=2.9 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=9.0, 3.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.73 (td, J=9.3, 4.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (d, J=2.0 Hz, 1H), 3.65 (dd, J=9.1, 3.6 Hz, 1H), 3.62 - 3.50 (m, 4H), 3.49 - 3.40 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.66 - 2.51 (m, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 1.89 - 1.71 (m, 3H), 1.06 (d, J=3.5 Hz, 3H), 1.04 (d, J=2.9 Hz, 3H).

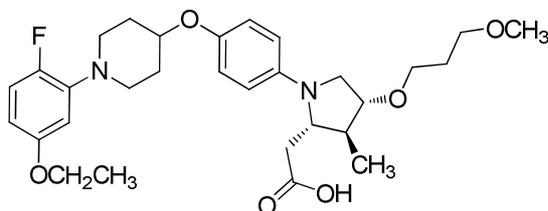
Ejemplo 2: A una solución de 2B (33 mg, 0.061 mmol) en EtOH (4 mL) se agregó KOH acuoso 6 M (0.20 mL, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un vial para microondas sellado a 125 °C durante 5 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se acidificó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa, y las fracciones que contenían el producto se liofilizaron. El producto se trató con CH₃CN (0.5 mL) y HCl acuoso 3 N (0.5 mL) y se concentró. El procedimiento se repitió (2x) para obtener el Ejemplo 2 (11 mg, 0.018 mmol, 29 % de rendimiento) como un polvo verde. Anál. de LC-MS calc. para C₂₈H₃₉ClN₄O₆: 562.2, encontrado [M+H] 563.2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (s, 1H), 7.55 - 7.35 (m, 1H), 7.25 - 7.04 (m, 1H), 6.95 - 6.76 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 3.55 - 3.30 (m, 8H), 3.21 (s, 3H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.04 - 1.86 (m, 1H), 1.73 (s, 2H), 1.67 -

1.50 (m, 1H), 0.96 (dd, J=17.3, 6.9 Hz, 6H). HPLC analítica: RT = 8.15 min, HI: 95.7 %. hGPR40 EC₅₀ = 180 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 27 nM.

Ejemplo 3

5

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético, HCl



10

3A. 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-ol: Una mezcla de 4-etoxi-1,2-difluorobenceno (17.5 mL, 126 mmol), piperidin-4-ol (39.2 g, 379 mmol), DMSO (42 mL) y piridina (21.1 mL) en un matraz equipado con un condensador de reflujo en nitrógeno se calentó a 140 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 4/1 hexanos/EtOAc y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 2 %, agua y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 3A (10.6 g, 44.2 mmol, 35 % de rendimiento) como un aceite amarillo. Anál. de LC-MS calc. para C₁₃H₁₈FNO₂: 239.29, encontrado [M+H] 240.1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.90 (dd, J=12.3, 8.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=7.4, 3.0 Hz, 1H), 6.39 (dt, J=8.8, 3.2 Hz, 1H), 3.97 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 1H), 3.41 - 3.30 (m, 2H), 2.82 (ddd, J=12.2, 9.5, 3.0 Hz, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.74 (dtd, J=12.9, 9.2, 3.7 Hz, 2H), 1.53 - 1.46 (m, 1H), 1.39 (t, J=6.9 Hz, 3H).

15

20

3B. 4-metilbencensulfonato de 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-ilo: A una solución de 3A (10.4 g, 43.4 mmol) y cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo (12.4 g, 65.1 mmol) en CH₂Cl₂ (108 mL), se agregó por goteo piridina (35.1 mL, 434 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 3B (13.4 g, 34.1 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₂₀H₂₄FNO₄S: 393.47, encontrado [M+H] 394.1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 6.88 (dd, J=12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.46 (dd, J=7.4, 3.0 Hz, 1H), 6.39 (dt, J=8.9, 3.2 Hz, 1H), 4.69 (tt, J=7.4, 3.8 Hz, 1H), 3.96 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.22 (ddd, J=11.8, 7.3, 4.0 Hz, 2H), 2.90 (ddd, J=11.8, 7.6, 3.9 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.03 - 1.86 (m, 4H), 1.38 (t, J=6.9 Hz, 3H).

25

30

3C. 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-4-(4-iodofenoxi)piperidina: Una solución de 4-yodofenol (5.62 g, 25.6 mmol), 3B (6.704 g, 17.04 mmol) y Cs₂CO₃ (16.7 g, 51.1 mmol) en DMF anhidro (43 mL) se calentó a 55 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 3C (3.99 g, 9.04 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco. Anál. de LC-MS calc. para C₁₉H₂₁FINO₂: 441.28, encontrado [M+H] 442.0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 - 7.51 (m, 2H), 6.91 (dd, J=12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.76 - 6.67 (m, 2H), 6.53 (dd, J=7.4, 3.0 Hz, 1H), 6.40 (dt, J=8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.42 (tt, J=7.2, 3.6 Hz, 1H), 3.98 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.31 (ddd, J=11.6, 7.8, 3.5 Hz, 2H), 2.98 (ddd, J=11.8, 8.0, 3.5 Hz, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.39 (t, J=6.9 Hz, 3H).

35

40

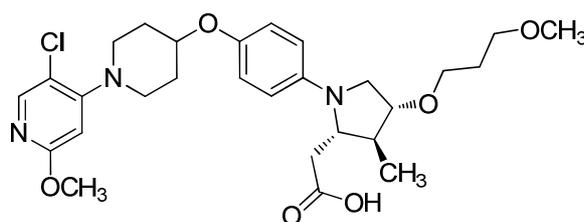
Ejemplo 3 (polvo verde, 13 mg) se preparó de 3C de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. Anál. de LC-MS calc. para C₃₀H₄₁FN₂O₆: 544.3, encontrado [M+H] 545.3. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.01 (dd, J=12.5, 8.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.60 - 6.42 (m, 4H), 4.30 (br. s., 1H), 3.97 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.74 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.62 (d, J=9.5 Hz, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 3H), 3.37 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.90 (t, J=8.8 Hz, 2H), 2.70 - 2.57 (m, 1H), 2.27 (d, J=7.0 Hz, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 4H), 1.30 (t, J=6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, J=7.0 Hz, 3H). HPLC analítica: RT = 10.0 min, HI: 94.8 %. hGPR40 EC₅₀ = 200 nM.

45

Ejemplo 4

50

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético

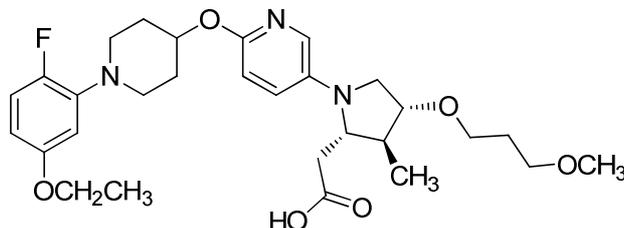


4A. 1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-ol: Una solución de 1J (2.80 g, 12.6 mmol), piperidin-4-ol (1.40 g, 13.8 mmol) y K_2CO_3 (8.70 g, 62.9 mmol) en DMSO (30 mL) se agitó a 110 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se dividió en agua (150 mL) y EtOAc (150 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 100 mL) y salmuera (100 mL), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 4A (2.70 g, 11.1 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para $C_{11}H_{15}ClN_2O_2$: 242.70 encontrado $[M+H]^+$ 243.0. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 4H), 3.51 - 3.37 (m, 2H), 2.90 (ddd, $J=12.3, 9.2, 3.0$ Hz, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.84 - 1.66 (m, 2H).

Ejemplo 4 (polvo blanco, 28 mg) se preparó de 4A de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. Anál. de LC-MS calc. para $C_{28}H_{38}ClN_3O_6$: 547.2, encontrado $[M+H]^+$ 548.2. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7.96 (s, 1H), 6.87 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.48 - 4.14 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 3.40 (t, $J=6.3$ Hz, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.07 - 2.90 (m, 2H), 2.73 - 2.51 (m, 2H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 1.98 (m, 4H), 1.76 (t, $J=6.3$ Hz, 4H), 0.96 (d, $J=7.3$ Hz, 3H). HPLC analítica: RT = 9.26 min, HI: 98.2 %. hGPR40 EC_{50} = 73 nM. hGPR40 IP1 EC_{50} = 13 nM.

Ejemplo 5

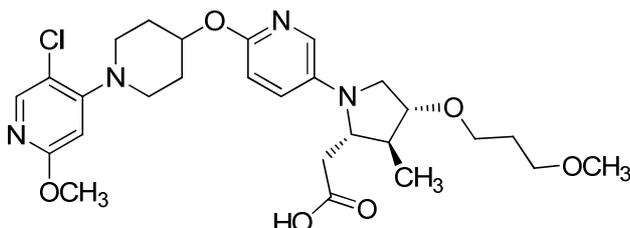
Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(6-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético



El Ejemplo 5 (sólido beige, 59 mg) se preparó de 3A y 5-yodopiridin-2-ol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. Anál. de LC-MS calc. para $C_{29}H_{40}FN_3O_6$: 545.64, encontrado $[M+H]^+$ 546.3. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7.48 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=8.9, 3.2$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=12.4, 8.9$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J=7.4, 3.0$ Hz, 1H), 6.42 (dt, $J=8.9, 3.2$ Hz, 1H), 4.97 (tt, $J=8.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.97 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.77 - 3.72 (m, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 1H), 3.57 - 3.44 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 4H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.92 (ddd, $J=12.0, 9.1, 3.1$ Hz, 2H), 2.75 - 2.58 (m, 2H), 2.34 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.88 - 1.70 (m, 4H), 1.32 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J=7.3$ Hz, 3H). HPLC analítica: RT = 8.1 min, HI: 99.1 %. hGPR40 EC_{50} = 170 nM.

Ejemplo 6

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(6-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético

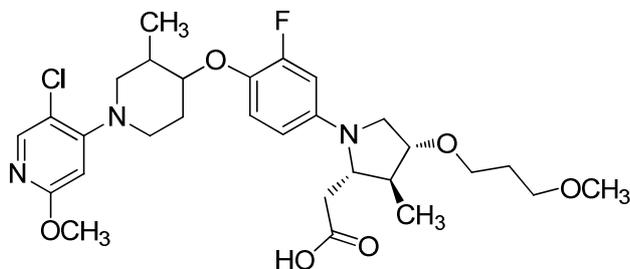


El Ejemplo 6 se preparó de 4A y 5-yodopiridin-2-ol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2 para obtener el Ejemplo 6 (sólido blanco, 21 mg). Anál. de LC-MS calc. para $C_{27}H_{37}ClN_4O_6$: 549.06, encontrado $[M+H]^+$ 549.2. RMN 1H (400 MHz, CD_3CN) δ 7.96 (s, 1H), 7.48 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=9.0, 3.1$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.04 (tt, $J=7.8, 3.9$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (dt, $J=4.6, 1.7$ Hz, 1H), 3.68 (ddd, $J=9.1, 4.0, 1.2$ Hz, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 3.46 - 3.34 (m, 6H), 3.25 (s, 3H), 3.04 (ddd, $J=12.2, 8.7, 3.1$ Hz, 2H), 2.75 - 2.59 (m, 2H), 2.34 (q,

J=7.3 Hz, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.77 (quin, J=6.3 Hz, 2H), 0.97 (d, J=7.3 Hz, 3H). HPLC analítica: RT = 7.2 min, HI: 97.9 %. hGPR40 EC₅₀ = 200 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 19 nM.

Ejemplo 7

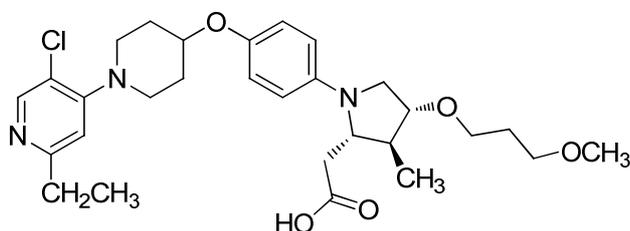
5 Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético



10 El Ejemplo 7 (aceite amarillo, 31.9 mg) se preparó como un isómero único de 2-fluoro-4-iodofenol y 1P, isómero 1 de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. Anál. de LC-MS calc. para C₂₉H₃₉ClFN₃O₆: 579.2, encontrado [M+H] 580.3. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.94 (s, 1H), 6.96 (t, J=9.1 Hz, 1H), 6.36 (dd, J=14.0, 2.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 - 3.65 (m, 3H), 3.64 - 3.36 (m, 8H), 3.30 (s, 3H), 2.85 - 2.72 (m, 3H), 2.60 (dd, J=12.2, 9.6 Hz, 1H), 2.41 (q, J=7.0 Hz, 1H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 3H), 1.16 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, J=7.3 Hz, 3H). HPLC analítica (método ZORBAX®, 0 % de solvente B inicio): RT = 8.6 min, HI: 100 %.

Ejemplo 8

20 Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-((1-(5-cloro-2-etilpiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético, HCl



25 8A. 8-(2-cloropiridin-4-il)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano: A una solución de 2-cloro-4-fluoropiridina (2.63 g, 20.0 mmol) y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (3.01 g, 21.0 mmol) en DMF (8 mL) se agregó NEt₃ (3.1 mL, 22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 8A (4.78 g, 18.8 mmol, 94 % de rendimiento). Anál. de LC-MS calc. para C₁₂H₁₅ClN₂O₂: 254.08, encontrado [M+H] 255.1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J=6.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.6 (dd, J=6.1, 2.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.52 - 3.50 (m, 4H), 1.80 - 1.58 (m, 4H).

30 8B. 8-(2-etilpiridin-4-il)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano: A una solución de 8A (1.90 g, 7.48 mmol) en dioxano (19 mL), se agregó PdCl₂(dppf) (0.14 g, 0.19 mmol), y luego una solución de dietilzinc (7.9 mL, 7.9 mmol) (1 M en hexano). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice produjo 8B (1.9 g, 7.5 mmol, 100 % de rendimiento). Anál. de LC-MS calc. para C₁₄H₂₀N₂O₂: 248.15, encontrado [M+H] 249.1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, J=6.1 Hz, 1H), 6.56 - 6.51 (m, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.49 - 3.47 (m, 4H), 2.73 - 2.68 (m, 2H), 1.78 - 1.76 (m, 4H), 1.28 (t, J=7.6, 7.6 Hz, 3H).

35 8C. 8-(5-cloro-2-etilpiridin-4-il)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano: A una solución de 8B (150 mg, 0.60 mmol) en CH₃CN (2.3 mL) a temperatura ambiente se agregó K₂CO₃ (142 mg, 1.03 mmol), y luego NCS (137 mg, 1.03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 h. Se agregaron K₂CO₃ (25 mg, 0.18 mmol) y NCS (24.2 mg, 0.18 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice produjo 8C (52 mg, 30 % de rendimiento). Anál. de LC-MS calc. para C₁₄H₁₉ClN₂O₂: 282.11, encontrado [M+H] 283.0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.01 (s, 4H), 3.29 - 3.27 (m, 4H), 2.76 - 2.71 (m, 2H), 1.90 - 1.88 (m, 4H), 1.29 - 1.26 (m, 3H).

8D. 1-(5-cloro-2-etilpiridin-4-il)piperidin-4-ona: A una solución de 8C (68 mg, 0.24 mmol) en acetona (4.2 mL) y agua (1.8 mL), se agregó TsOH (140 mg, 0.72 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 19 h y se concentró. La mezcla de reacción se trató con NaHCO₃ sólido y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice produjo 8D (37.4 mg, 0.157 mmol, 65 % de rendimiento). Anál. de LC-MS calc. para C₁₂H₁₅ClN₂O: 238.09, encontrado [M+H] 239.1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.51 - 3.48 (m, 4H), 2.78 - 2.73 (m, 2H), 2.66 - 2.64 (m, 4H), 1.31 - 1.27 (m, 3H).

8E. 1-(5-cloro-2-etilpiridin-4-il)piperidin-4-ol: A una solución de 8D (37 mg, 0.16 mmol) en MeOH (1 mL) y THF (0.6 mL) a 0 °C, se agregó NaBH₄ (18 mg, 0.47 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 mL). MeOH y THF se evaporaron. El residuo se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para obtener 8E como una goma (38 mg, 0.16 mmol, 100 % de rendimiento), que se usó sin purificación adicional. Anál. de LC-MS calc. para C₁₂H₁₇ClN₂O: 240.103, encontrado [M+H] 241.1.

8F. 5-cloro-2-etil-4-(4-(4-iodofenoxi)piperidin-1-il)piridina: A una solución de 8E (180 mg, 0.75 mmol) y 4-yodofenol (330 mg, 1.5 mmol) en tolueno (12 mL) se agregó Bu₃P (0.30 mL, 1.2 mmol), y luego ADDP (300 mg, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con 2:1 tolueno/hexanos (10 mL), se filtró, y el sólido se lavó con 2:1 tolueno/hexanos. El filtrado se concentró. La purificación del producto crudo mediante cromatografía de sílice produjo 8F (186 mg, 0.420 mmol, 56 % de rendimiento). Anál. de LC-MS calc. para C₁₈H₂₀ClIN₂O: 442.031, encontrado [M+H] 443.0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 7.58 - 7.55 (m, 2H), 6.74 - 6.70 (m, 3H), 4.51 - 4.48 (m, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.16 - 3.10 (m, 2H), 2.76 - 2.71 (m, 2H), 2.14 - 2.09 (m, 4H), 1.28 (t, J=7.7. 7.7 Hz, 3H).

8G. ((2R,3S,4R)-1-(4-((1-(5-cloro-2-etilpiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)metanol: A una solución de 8F (180 mg, 0.41 mmol) y ¹H (70 mg, 0.34 mmol) en n-BuOH (1.7 mL), se agregaron NaOH (48 mg, 1.2 mmol) y CuI (6.6 mg, 0.034 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón, y el vial de reacción se selló y se agitó a 90 °C durante 17 h. La mezcla se vertió en NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de sílice produjo 8G (140 mg, 0.270 mmol, 78 % de rendimiento). Anál. de LC-MS calc. para C₂₈H₄₀ClN₃O₄: 517.271, encontrado [M+H] 518.3.

8H. Metansulfonato de ((2R,3S,4R)-1-(4-((1-(5-cloro-2-etilpiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)metilo: A una solución de 8G (160 mg, 0.31 mmol) en CH₂Cl₂ (3.1 mL) a 0 °C, se agregó NEt₃ (0.11 mL, 0.77 mmol), y luego MsCl (0.040 mL, 0.53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el mesilato, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. A una solución de material crudo en DMSO (1.5 mL), se agregó NaCN (45 mg, 0.93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice produjo 8H (131 mg, 0.249 mmol, 81 % de rendimiento). Anál. de LC-MS calc. para C₂₉H₃₉ClN₄O₃: 526.271, encontrado [M+H] 527.3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 2H) 6.72 (s, 1H), 6.51 - 6.49 (m, 2H), 4.35 (br. s, 1H), 3.76 - 3.42 (m, 10H), 3.33 (s, 3H), 3.11 - 2.71 (m, 6H), 2.09 - 1.82 (m, 6H), 1.30 - 1.27 (m, 4H), 1.06 (d, J=7.4 Hz, 3H).

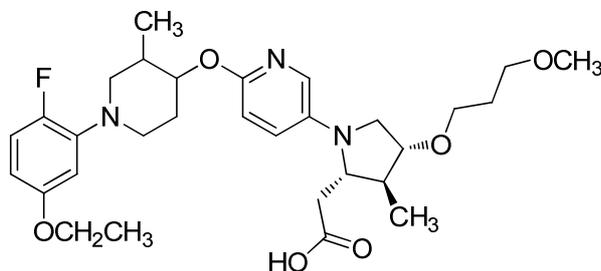
8I. 2-((2S,3S,4R)-1-(4-((1-(5-cloro-2-etilpiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acetato de metilo: Una solución 3 M de HCl/MeOH/CH₂Cl₂/MeOAc [25.2 mL, preparada mediante la adición de AcCl (5.2 mL) a una solución de 3/2 CH₂Cl₂/MeOH (20 mL) a 0 °C y luego agitación a temperatura ambiente durante 20 min] se agregó a 8H (130 mg, 0.25 mmol). La mezcla de reacción se dejó reposar durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a evaporación giratoria con MeOH (2x). Luego, se agregó una solución 3 M de HCl/MeOH [25.2 mL, preparada mediante la adición de AcCl (5.2 mL) a una solución de 3/2 CHCl₂/MeOH (20 mL) a 0 °C y luego agitación a temperatura ambiente durante 20 min] a la mezcla, que se calentó a 40 °C durante 24 h sin agitación. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice produjo 8I (118 mg, 0.211 mmol, 85 % de rendimiento). Anál. de LC-MS calc. para C₃₀H₄₂ClN₃O₅: 559.28, encontrado [M+H] 560.4. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 6.91 - 6.88 (m, 2H) 6.72 (s, 1H), 6.53 - 6.51 (m, 2H), 4.32 (br. s, 1H), 3.72 - 3.42 (m, 13H), 3.33 (s, 3H), 3.10 - 2.70 (m, 6H), 2.08 - 1.81 (m, 7H), 1.30 - 1.26 (t, J=7.6, 7.6 Hz, 3H), 1.02 - 1.00 (m, 3H).

Ejemplo 8: A una solución de 8I (70 mg, 0.13 mmol) en THF (3.5 mL), se agregó LiOH acuoso 1 N (0.75 mL, 0.75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, se neutralizó a pH < 7 con HCl acuoso 1 N y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. El producto se trató con CH₃CN (5 mL) y HCl acuoso 1 N (0.3 mL) y se concentró. El procedimiento se repitió (2x) para obtener el Ejemplo 8 (0.011 g, 0.018 mmol, 14 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. Anál. de LC-MS calc. para C₂₉H₄₀ClN₃O₅: 545.266, encontrado [M+H] 546.3. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8.20 (s, 1H), 7.47 - 7.45 (d, J=8.3 Hz, 2H) 7.15 - 7.14 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.79 (br. s, 1H), 4.09 (br. s, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 5H), 3.60 - 3.51 (m, 6H), 3.33 (s, 3H), 2.79 - 2.69 (m, 4H), 2.31 (m, 1H), 2.17 - 2.13 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 4H), 1.25 - 1.22 (m, 6H). HPLC analítica: RT = 5.8 min, HI: 97.0 %. hGPR40 EC50 = 1100 nM.

Ejemplo 9

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(6-(((3,4-trans)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético, HCl

5



10

9A. 5-etoxi-2-fluoroanilina: A una solución de ácido (5-etoxi-2-fluorofenil)borónico (10.1 g, 55.0 mmol) en MeOH (220 mL) se agregó NH₄OH acuoso 14.8 M (18.6 mL, 275 mmol), y luego óxido cuproso (1.57 g, 11.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó al aire durante 7 h. La mezcla de reacción se concentró. El producto crudo se disolvió en EtOAc/hexanos (2:1). El material se filtró a través de CELITE® y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 9A (4.10 g, 26.4 mmol, 48 % de rendimiento) como un aceite marrón. Anál. de LC-MS calc. para C₈H₁₀FNO: 155.17, encontrado [M+H] 156.1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (dd, J=10.9, 8.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J=7.5, 2.9 Hz, 1H), 6.20 (dt, J=8.8, 3.3 Hz, 1H), 3.94 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.68 (br. s, 2H), 1.37 (t, J=6.9 Hz, 3H).

15

20

9B. 1-bencil-1,3-dimetil-4-oxopiperidin-1-ilo, sal de yoduro: A una solución de 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ona (14.0 g, 68.9 mmol) en acetona (68.9 mL) a temperatura ambiente, se agregó por goteo Mel (8.61 mL, 138 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró para obtener 9B (24.0 g, 69.5 mmol, 101 % de rendimiento) como una espuma de color amarillo claro. Anál. de LC-MS calc. para C₁₄H₂₀NO: 218.15, encontrado [M+H] 219.2.

25

30

9C. 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ona: A una solución de 9A (7.87 g, 50.7 mmol) en EtOH (103 mL), se agregaron K₂CO₃ (1.05 g, 7.61 mmol), 9B (26.3 g, 76.0 mmol) y agua (46.6 mL). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc/agua. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 9C (10.1 g, 40.3 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite incoloro, que se solidificó durante la noche. Anál. de LC-MS calc. para C₁₄H₁₈FNO₂: 251.13, encontrado [M+H] 252.2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.95 (dd, J=12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=7.5, 2.9 Hz, 1H), 6.44 (dt, J=8.8, 3.2 Hz, 1H), 3.98 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.12 (td, J=11.7, 3.5 Hz, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 3H), 2.49 (dt, J=14.1, 3.3 Hz, 1H), 1.40 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.09 (d, J=6.1 Hz, 3H).

35

40

9D. (3,4-cis)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-etilpiperidin-4-ol: A una solución de 9C (4.920 g, 19.58 mmol) en THF (98 mL) a -78 °C, se agregó por goteo una solución 1 M de L-Selectride (23.5 mL, 23.5 mmol) en THF. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con NaOH acuoso 1 M (23.5 mL, 23.5 mmol) y se calentó a 0 °C. Se agregó una solución de LiCl acuosa al 30 %, Se agregó por goteo H₂O₂ acuoso (7.4 mL, 72 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 9D (4.453 g, 17.58 mmol, 90 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₁₄H₂₀FNO₂: 253.31, encontrado [M+H] 254.0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (dd, J=12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=7.3, 2.9 Hz, 1H), 6.37 (dt, J=8.8, 3.2 Hz, 1H), 3.97 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.90 (br. s, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.84 (dd, J=11.4, 9.8 Hz, 1H), 2.05 (dqt, J=10.1, 6.7, 3.6 Hz, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.50 (br. s, 1H), 1.38 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.03 (d, J=6.9 Hz, 3H).

45

9E. (3,4-cis)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ol, isómero 2: Se purificó 9D (29.2 g, 115 mmol) mediante SFC quiral para obtener 9E como isómeros únicos. Se obtuvo 9E, isómero 2 (13.5 g, 53.5 mmol, 47 % de rendimiento) como un aceite incoloro después de la concentración. Anál. de LC-MS calc. para C₁₄H₁₈FNO₂: 251.13, encontrado [M+H] 252.2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6.95 (dd, J=12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=7.5, 2.9 Hz, 1H), 6.44 (dt, J=8.8, 3.2 Hz, 1H), 3.98 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.12 (td, J=11.7, 3.5 Hz, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 3H), 2.49 (dt, J=14.1, 3.3 Hz, 1H), 1.40 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.09 (d, J=6.1 Hz, 3H).

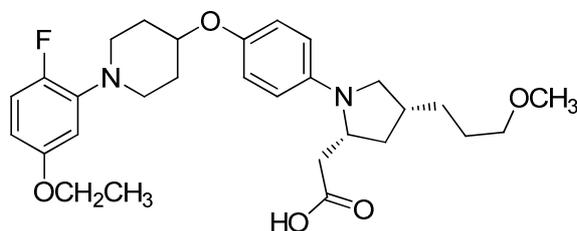
50

El Ejemplo 9 (sólido amarillo, 29,3 mg) se preparó como un isómero único de 9E y 5-yodopiridin-2-ol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. Anál. de LC-MS calc. para C₃₀H₄₂FN₃O₆: 559.67, encontrado [M+H] 560.2. RMN ¹H (500 MHz, CD₃CN) δ 8.01 (br. s, 1H), 7.77 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.53 (br. s, 1H), 7.38 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=11.6, 9.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.01 - 4.83 (m, 1H), 4.05 (q, J=6.8 Hz, 2H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.88 - 3.78 (m, 3H), 3.72 (d, J=9.7 Hz, 1H), 3.64 - 3.45 (m, 5H), 3.40 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.09 - 2.93 (m, 1H), 2.74 (d, J=6.2 Hz, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 1H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.46 - 2.37 (m, 1H), 1.76 (quin, J=6.2 Hz, 2H), 1.37 (t, J=6.7 Hz, 3H), 1.14 (d, J=5.7 Hz, 3H), 0.98 (d, J=7.3 Hz, 3H). HPLC analítica: RT = 9.1 min, HI: 95.5 %. hGPR40 EC50 = 170 nM. hGPR40 IP1 EC50 = 35 nM.

55

Ejemplo 10

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxipropil)pirrolidin-2-il)acético, TFA



5

10A. 4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (R)-1-bencil 2-metilo: A una solución de 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-bencil 2-metilo (16.7 g, 59.7 mmol) en CH_2Cl_2 (149 mL) se agregó TCCA (13.9 g, 59.7 mmol), y luego se agregó TEMPO (0.093 g, 0.60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con Na_2CO_3 saturado, HCl acuoso 0.1 M y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró. El material se filtró a través de un tapón de gel de sílice para obtener 10A (12.6 g, 45.3 mmol, 76 % de rendimiento) como un aceite incoloro, que se solidificó en reposo hasta obtener un sólido amarillo pálido. Anál. de LC-MS calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5$: 277.27. encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 278.0. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7.43 - 7.28 (m, 5H), 5.27 - 5.20 (m, 1H), 5.19 - 5.08 (m, 1H), 4.92 - 4.78 (m, 1H), 4.07 - 3.88 (m, 2H), 3.81 - 3.56 (m, 3H), 3.03 - 2.87 (m, 1H), 2.61 (dd, $J=18.8, 2.6$ Hz, 1H).

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

10B. 1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-7,8-dicarboxilato de (R)-7-bencil 8-metilo: Se disolvieron 10A (12.6 g, 45.3 mmol) y etan-1,2-diol (2.5 mL, 45 mmol) en tolueno (450 mL). Se agregó TsOH (1.01 g, 5.89 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua helada, se extrajo con EtOAc (3x), se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 10B (8.58 g, 26.7 mmol, 59 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido, que se solidificó en reposo. Anál. de LC-MS calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_6$: 321.33, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 322.0. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 - 7.27 (m, 5H), 5.25 - 4.99 (m, 2H), 4.60 - 4.42 (m, 1H), 4.02 - 3.87 (m, 4H), 3.82 - 3.53 (m, 5H), 2.48 - 2.34 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 1H).

10C. (S)-2-(7-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.4]nonan-8-il)acetónitrilo: 10C se preparó de 10B y 3C de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. Anál. de LC-MS calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_4$: 481.56, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 482.2. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6.95 - 6.87 (m, 3H), 6.53 (dd, $J=7.4, 3.0$ Hz, 1H), 6.51 - 6.45 (m, 2H), 6.40 (dt, $J=8.8, 3.2$ Hz, 1H), 4.29 (tt, $J=7.4, 3.6$ Hz, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 4.10 - 4.05 (m, 1H), 4.05 - 4.01 (m, 1H), 4.01 - 3.95 (m, 4H), 3.47 - 3.43 (m, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 3.37 - 3.30 (m, 2H), 2.94 (ddd, $J=11.8, 8.3, 3.3$ Hz, 2H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.46 (dd, $J=13.3, 8.1$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J=13.2, 1.4$ Hz, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.39 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

10D. (S)-2-(1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-oxopirrolidin-2-il)acetónitrilo: A una solución de 10C (1.36 g, 2.82 mmol) en acetona (39 mL) y agua (17 mL) (purgada con argón durante 10 min), se agregó TsOH (2.14 g, 11.3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 56 °C durante 30 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc/agua. Se agregó K_2HPO_4 acuoso 1.5 M para basificar la mezcla de reacción, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. Se aisló 10D (1.16 g, 2.66 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido marrón claro y se usó sin purificación adicional. Anál. de LC-MS calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_3$: 437.51, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 438.1. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.00 - 6.95 (m, 2H), 6.91 (dd, $J=12.1, 8.8$ Hz, 1H), 6.67 - 6.61 (m, 2H), 6.54 (dd, $J=7.4, 3.0$ Hz, 1H), 6.40 (dt, $J=8.8, 3.1$ Hz, 1H), 4.58 (tt, $J=8.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.34 (tt, $J=7.4, 3.7$ Hz, 1H), 3.98 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.86 - 3.71 (m, 2H), 3.39 - 3.28 (m, 2H), 3.05 (dd, $J=18.6, 8.5$ Hz, 1H), 2.96 (ddd, $J=11.9, 8.1, 3.3$ Hz, 2H), 2.72 (ddd, $J=17.6, 12.3, 2.5$ Hz, 2H), 2.57 (dd, $J=16.8, 7.6$ Hz, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.40 (t, $J=6.9$ Hz, 3H).

10E. Trifluorometansulfonato de (S)-5-(cianometil)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-: A una solución 1 M de NaHMDS (0.75 mL, 0.75 mmol) en THF (3.4 mL) a -78 °C, se agregó por goteo una solución de 10D (0.300 g, 0.686 mmol) en THF (3.4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, y luego se agregó por goteo una solución de metansulfonamida de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometil)sulfonilo (0.294 g, 0.823 mmol) en THF (3.4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 78 °C. La mezcla de reacción se inactivó con K_2HPO_4 acuoso 1.5 M y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 10E (0.309 g, 0.543 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 569.57. Encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 570.0. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6.98 - 6.86 (m, 3H), 6.58 - 6.49 (m, 3H), 6.40 (dt, $J=8.8, 3.2$ Hz, 1H), 5.93 (q, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.93 - 4.83 (m, 1H), 4.53 (ddd, $J=13.3, 6.7, 1.9$ Hz, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.98 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.39 - 3.28 (m, 2H), 2.95 (ddd, $J=11.8, 8.2, 3.3$ Hz, 2H), 2.82 - 2.78 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.40 (t, $J=6.9$ Hz, 3H).

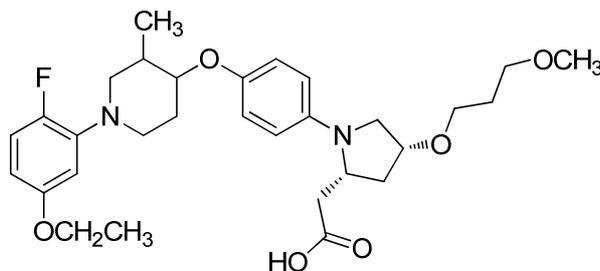
10F. (S,E)-2-(1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxiprop-1-en-1-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)acetónitrilo: A una solución de 10E (0.035 g, 0.062 mmol) y (E)-2-(3-metoxiprop-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-

1,3,2-dioxaborolano (0.013 mL, 0.062 mmol) en dioxano (0.63 mL) se agregó una solución de Na₂CO₃ (0.016 g, 0.16 mmol) en agua (0.063 mL). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10 min, y se agregó luego Pd(Ph₃P)₄ (1.4 mg, 1.2 μmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 150 °C durante 3 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 10F (0.011 g, 0.023 mmol, 37 % de rendimiento). Anál. de LC-MS calc. para C₂₉H₃₄FN₃O₃: 491.60, encontrado [M+H]⁺ 492.2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6.96 - 6.87 (m, 3H), 6.57 - 6.52 (m, 3H), 6.48 (d, J=16.0 Hz, 1H), 6.40 (dt, J=8.8, 3.2 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.80 (dt, J=16.0, 5.6 Hz, 1H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 4.49 (ddd, J=12.9, 5.6, 1.4 Hz, 1H), 4.29 (tt, J=7.4, 3.7 Hz, 1H), 4.14 (d, J=12.9 Hz, 1H), 4.04 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.98 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.37 - 3.31 (m, 2H), 2.95 (ddd, J=11.8, 8.2, 3.2 Hz, 2H), 2.81 (dd, J=16.6, 3.2 Hz, 1H), 2.64 (dd, J=16.6, 7.0 Hz, 1H), 2.10 (tdd, J=7.5, 3.6, 1.8 Hz, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.40 (t, J=7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 10: A una solución de 10E (0.011 g, 0.023 mmol) en MeOH (2 mL) y EtOAc (2 mL), se agregó Pd/C al 10 % (2.4 mg, 2.3 μmol). La mezcla de reacción se purgó con argón (3x) y luego H₂ (3x) y se agitó en H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para obtener 9G (0.0100 g, 0.020 mmol, 89 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. El material crudo se disolvió en EtOH (0.28 mL), y se agregó una solución acuosa 6 M de KOH (0.092 mL, 0.55 mmol). La reacción se selló y se calentó a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se volvió a disolver en EtOAc. La solución se acidificó a pH 2 con HCl acuoso 1 N, y el producto se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. Las fracciones de HPLC se sometieron a evaporación giratoria para retirar el CH₃CN, y luego la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se disolvió en CH₃CN, y se agregaron 0.5 mL de HCl acuoso 3 N. La mezcla de reacción se concentró, y el procedimiento se repitió (2x). La capa acuosa se liofilizó durante la noche para obtener Ejemplo 10 (0.0044 g, 6.7 μmol, 24 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₂₉H₃₉FN₂O₅: 514.63, encontrado [M+H]⁺ 515.3. RMN ¹H (500 MHz, CD₃CN) δ 7.41 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.00 (dd, J=12.4, 8.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=7.2, 3.0 Hz, 1H), 6.52 (dt, J=8.9, 3.3 Hz, 1H), 4.58 (br. s, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 4.02 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.67 (d, J=6.9 Hz, 2H), 3.43 - 3.33 (m, 4H), 3.30 (s, 3H), 3.05 (ddd, J=12.0, 8.5, 3.2 Hz, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 3H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 4H), 1.36 (t, J=7.0 Hz, 3H). HPLC analítica: RT = 7.1 min, HI: 95.1 %. hGPR40 EC₅₀ = 380 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 47 nM.

Ejemplo 11

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxipropoxi)pirrolidin-2-il)acético, HCl



11A. 4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-*tert*-butilo: Se disolvió ácido (2R,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (6.98 g, 30.2 mmol) en THF anhidro (123 mL) y se enfrió a -10 °C. Luego, se agregaron 4-metilmorfolina (3.5 mL, 32 mmol) y cloroformiato de isobutilo (4.2 mL, 32 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró y se agregó por goteo a una solución de NaBH₄ (2.28 g, 60.4 mmol) en agua (16 mL) enfriada a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se calentó lentamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado, y el producto se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 11A (5.98 g, 27.5 mmol, 91 % de rendimiento) como un aceite incoloro, que se solidificó hasta obtener un sólido blanco en reposo. Anál. de LC-MS calc. para C₁₀H₁₉NO₄: 217.26, encontrado [M+H]⁺ 218.0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4.35 - 4.09 (m, 2H), 4.09 - 3.88 (m, 2H), 3.67 - 3.33 (m, 3H), 2.44 - 2.24 (m, 1H), 2.07 - 1.71 (m, 2H), 1.53 - 1.40 (m, 9H).

11B. 2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-*tert*-butilo: A una solución de 11A (3.00 g, 13.8 mmol) en DMF (69 mL) se agregó TBDPS-Cl (3.9 mL, 15 mmol) e imidazol (1.41 g, 20.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (5x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 11B (2.58 g, 5.66 mmol, 41 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₂₆H₃₇NO₄Si: 455.66, encontrado [M+H]⁺ 456.1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72 - 7.60 (m, 4H), 7.48 - 7.34 (m, 6H), 4.78 (d, J=11.0 Hz, 0.5H), 4.50 (d, J=10.2 Hz, 0.5H), 4.37

- 4.20 (m, 1.5H), 4.01 (br. s, 1H), 3.89 (d, J=9.4 Hz, 0.5H), 3.62 - 3.42 (m, 3H), 2.45 - 2.29 (m, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (s, 4.5H), 1.29 (s, 4.5H), 1.08 (s, 9H).

11C. 2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-4-(3-metoxipropoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-*tert*-butilo: A una solución de 11B (0.098 g, 0.22 mmol) en THF (2.2 mL) a 0 °C, se agregó NaH al 60 % (0.060 g, 1.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, y luego se agregó 1-bromo-3-metoxipropano (0.17 mL, 1.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 11C (0.028 g, 0.053 mmol, 25 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₃₀H₄₅NO₅Si: 527.77. encontrado [M+H] 528.3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 - 7.60 (m, 4H), 7.46 - 7.30 (m, 6H), 3.99 (br. s, 1H), 3.94 - 3.74 (m, 2H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 3.52 - 3.36 (m, 4H), 3.36 - 3.31 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.49 - 2.22 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.49 - 1.25 (m, 9H), 1.06 (s, 9H).

11D. 2-(hidroximetil)-4-(3-metoxipropoxi)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-*tert*-butilo: A una solución de 11C (0.367 g, 0.696 mmol) en THF (3.5 mL) a temperatura ambiente se agregó una solución 1 M de TBAF (1.0 mL, 1.0 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 11D (0.187 g, 0.647 mmol, 93 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₁₄H₂₇NO₅: 289.37, encontrado [M+H] 290.1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4.43 (d, J=6.9 Hz, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.87 - 3.58 (m, 2H), 3.57 - 3.47 (m, 3H), 3.47 - 3.37 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.82 (quin, J=6.3 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

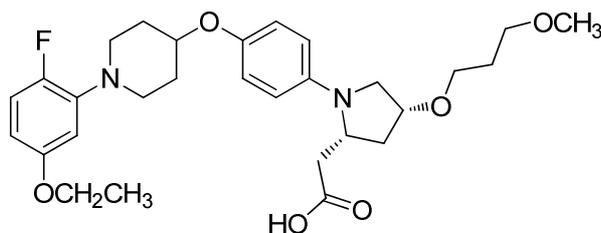
11E. ((2R,4R)-4-(3-metoxipropoxi)pirrolidin-2-il)metanol, HCl: Se agregó una solución 4 N de HCl (1.00 mL, 4.00 mmol) en dioxano a 11D (0.079 g, 0.27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a evaporación giratoria con MeOH (2x) para obtener 11E (0.062 g, 0.27 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₉H₁₉NO₃: 189.25, encontrado [M+H] 190.0.

11F. (3,4-*trans*)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-4-(4-yodofenoxi)-3-metilpiperidina: A una solución de 9E (0.511 g, 2.02 mmol), 4-yodofenol (0.577 g, 2.62 mmol) y Bu₃P (0.80 mL, 3.2 mmol) en tolueno (25 mL) se agregó ADDP (0.815 g, 3.23 mmol). La mezcla de reacción se sometió a ultrasonido durante 99 min. La mezcla de reacción se vertió en hexanos, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 11F (0.643 g, 1.41 mmol, 70 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₂₀H₂₃FINO₂: 455.31, encontrado [M+H] 456.2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 - 7.49 (m, 2H), 6.91 (dd, J=12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.76 - 6.67 (m, 2H), 6.50 (dd, J=7.5, 2.9 Hz, 1H), 6.40 (dt, J=8.8, 3.2 Hz, 1H), 3.98 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.89 (td, J=9.0, 4.0 Hz, 1H), 3.51 - 3.36 (m, 2H), 2.81 (td, J=11.5, 2.8 Hz, 1H), 2.57 (dd, J=12.1, 9.6 Hz, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 1H), 1.40 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.08 (d, J=6.6 Hz, 3H).

El Ejemplo 11 (sólido beige, 25 mg) se preparó como un isómero único de 11E y 11F de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. Anál. de LC-MS calc. para C₃₀H₄₁FN₂O₆: 544.66, encontrado [M+H] 545.3. RMN ¹H (500 MHz, CD₃CN) δ 7.80 (br. s, 1H), 7.74 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.21 (dd, J=12.1, 9.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J=9.1 Hz, 2H), 6.92 (dt, J=9.0, 3.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 4.33 (td, J=9.8, 4.7 Hz, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 4.03 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.83 (dd, J=12.4, 3.3 Hz, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 3H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.51 (tq, J=6.3, 3.0 Hz, 2H), 3.46 - 3.41 (m, 2H), 3.37 (t, J=12.1 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.78 (dt, J=13.4, 6.6 Hz, 2H), 2.46 - 2.28 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.77 (quin, J=6.3 Hz, 2H), 1.36 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.08 (d, J=6.6 Hz, 3H). HPLC analítica: RT = 10.5 min, HI: 97.3 %. hGPR40 EC₅₀ = 100 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 16 nM.

Ejemplo 12

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxipropoxi)pirrolidin-2-il)acético, HCO₂H



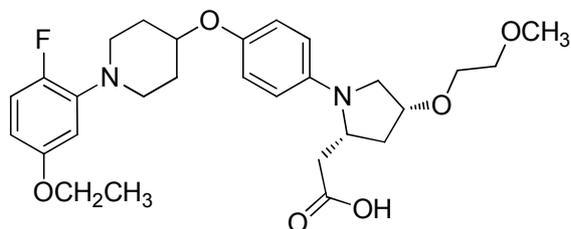
El Ejemplo 12 (9,5 mg) se preparó de 11E y 3C de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. Anál. de LC-MS calc. para C₂₉H₃₉FN₂O₆: 530.63, encontrado [M+H] 531.2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.00 (dd, J=12.0, 9.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.52 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.50 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.47 - 6.43 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 3H), 3.52 - 3.42 (m, 2H), 3.41 - 3.22 (m, 6H), 3.21 (s, 3H), 2.91 - 2.83 (m, 2H), 2.62 (d, J=15.1 Hz, 1H), 2.43 (dd, J=15.0, 10.6 Hz, 1H), 2.14 (dt, J=13.4, 6.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.95 (m, J=13.2 Hz, 3H),

1.78 - 1.67 (m, 4H), 1.29 (t, J=6.9 Hz, 3H). HPLC analítica (método Acquity): RT = 1.8 min, HI: 98.3 %. hGPR40 EC₅₀ = 160 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 39 nM.

Ejemplo 13

5

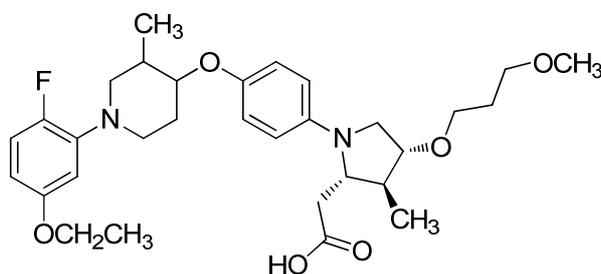
Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(2-metoxietoxi)pirrolidin-2-il)acético, TFA



- 10 El Ejemplo 13 (aceite amarillo, 13.6 mg) se preparó de 1-bromo-2-metoxietano y 3C de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 11. Anál. de LC-MS calc. para C₂₈H₃₇FN₂O₆: 516.26, encontrado [M+H] 517.1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.01 (dd, J=8.8, 12.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.56 - 6.44 (m, 4H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 4.19 (t, J=4.9 Hz, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.97 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 3H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.30 (t, J=7.0 Hz, 3H). HPLC analítica (12 min de gradiente, 15 min de detención): RT = 10.1 min, HI: 98.0 %. hGPR40 EC₅₀ = 1000 nM.

Ejemplo 14

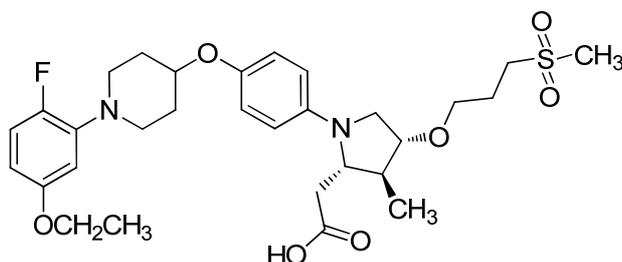
- 20 Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético, HCl



- 25 El Ejemplo 14 (sólido color tostado, 38,0 mg) se preparó como un isómero único de 11F de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. Anál. de LC-MS calc. para C₃₁H₄₃FN₂O₆: 558.68, encontrado [M+H] 559.2. RMN ¹H (500 MHz, CD₃CN) δ 8.04 (dd, J=6.1, 3.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.27 (dd, J=12.1, 9.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J=9.1 Hz, 2H), 7.02 (dt, J=9.2, 3.4 Hz, 1H), 4.41 (td, J=10.2, 4.1 Hz, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 3H), 3.93 (dt, J=11.3, 5.6 Hz, 1H), 3.87 (td, J=12.4, 2.6 Hz, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 3.72 (d, J=12.1 Hz, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 3H), 3.43 (td, J=6.3, 1.1 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.81 (dd, J=17.3, 5.5 Hz, 1H), 2.58 - 2.46 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 1.77 (quin, J=6.3 Hz, 2H), 1.37 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.20 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.09 (d, J=6.6 Hz, 3H). HPLC analítica: RT = 11.2 min, HI: 95.8 %. hGPR40 EC₅₀ = 51 nM. hGPR40 IP1 EC₅₀ = 7 nM.

Ejemplo 16

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-metil-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)pirrolidin-2-il)acético



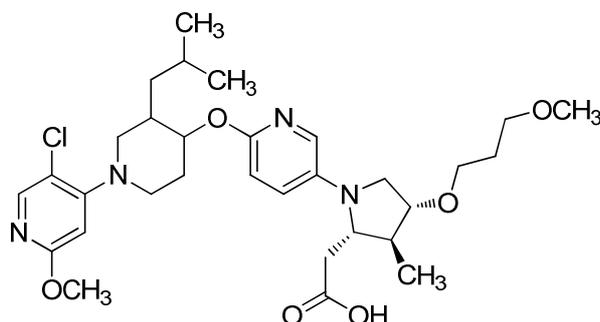
16A. 4-metilbencensulfonato de 3-(metiltio)propilo: Una solución de 3-(metiltio)propan-1-ol (0.97 mL, 9.4 mmol), NEt₃ (2.0 mL, 14 mmol) y N,N,N',N'-tetrametil-1,6-hexanodiamina (0.20 mL, 0.94 mmol) en tolueno (9.4 mL) se enfrió a 0 °C. Se agregó por goteo una solución de TsCl (2.69 g, 14.1 mmol) en tolueno (9.4 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 16A (2.17 g, 8.31 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₁₁H₁₆O₃S₂: 260.37, encontrado [M+H] 261.0.

16B. 4-metilbencensulfonato de 3-(metilsulfonyl)propilo: A una solución de 16A (2.16 g, 8.31 mmol) en MeOH (44 mL) enfriada a 0 °C se agregó una solución de OXONE® (10.2 g, 16.6 mmol) en agua (44 mL). El baño de hielo se calentó gradualmente a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. El MeOH se retiró a presión reducida, y la mezcla de reacción se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para obtener 16B (2.39 g, 8.17 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco. Anál. de LC-MS calc. para C₁₁H₁₆O₅S₂: 292.37. encontrado [M+H] 293.0.

El Ejemplo 16 (8.4 mg) se preparó de 16B y 3C de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. Anál. de LC-MS calc. para C₃₀H₄₁FN₂O₇S: 592.72, encontrado [M+H] 593.2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.00 (t, J=10.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J=7.4 Hz, 2H), 6.56 - 6.50 (m, 1H), 6.50 - 6.42 (m, 3H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.75 (br. s, 1H), 3.60 (d, J=10.2 Hz, 1H), 3.54 (d, J=6.6 Hz, 2H), 3.43 - 3.39 (m, 2H), 3.24 (br. s, 2H), 3.14 (br. s, 2H), 2.97 (br. s, 3H), 2.92 - 2.81 (m, 2H), 2.61 (d, J=15.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, J=8.3 Hz, 2H), 1.32 - 1.26 (m, 3H), 0.94 (d, J=6.3 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): RT = 1.7 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 980 nM.

25 Ejemplo 18, isómero 1 e isómero 2

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(6-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-isobutilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético



18A. 1-bencil-3-isobutil-4-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo: A una solución de 1-bencil-4-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo, HCl (9.27 g, 31.1 mmol) en i-PrOH (31 mL) se agregaron KOtBu (72 mL, 72 mmol) (1 M en i-PrOH) y 1-yodo-2-metilpropano (5.4 mL, 47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y luego a 75 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en NH₄Cl acuoso saturado. El producto se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 18A (4.70 g, 14.8 mmol, 48 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₁₉H₂₇NO₃: 317.42, encontrado [M+H] 318.2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.44 (dd, J=11.6, 2.8 Hz, 1H), 3.07 - 2.93 (m, 1H), 2.92 - 2.78 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 2.23 (d, J=11.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H), 1.45 (dd, J=13.9, 5.9 Hz, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 4H), 0.88 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H).

18B. 1-bencil-3-isobutilpiperidin-4-ona: A un matraz con 18A (4.70 g, 14.8 mmol) se agregó HCl acuoso 6 M (49 mL, 300 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en NaOH 5 N/agua helada, y se agregó NaOH 5 N adicional hasta que se alcanzó el pH ~8. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 18B (2.11 g, 8.60 mmol, 58 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₁₆H₂₃NO: 245.36, encontrado [M+H] 246.2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38 - 7.31 (m, 4H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.05 - 2.91 (m, 2H), 2.63 - 2.46 (m, 3H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.23 (dd, J=11.1, 9.4 Hz, 1H), 1.72 (ddd, J=13.9, 7.9, 6.2 Hz, 1H), 1.59 - 1.45 (m, 1H), 1.09 (dt, J=13.8, 6.8 Hz, 1H), 0.87 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.6 Hz, 3H).

18C. (3,4-cis)-1-bencil-3-isobutilpiperidin-4-ol: A una solución de 18B (1.51 g, 6.15 mmol) en THF (31 mL) a -78 °C, se agregó una solución 1 M de L-Selectride (9.2 mL, 9.2 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h y luego se inactivó con NaOH acuoso 1 M (9.2 mL, 9.2 mmol) y se calentó a temperatura

ambiente. Se agregó H₂O₂ acuoso (9.4 mL, 92 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 18C (0.66 g, 2.7 mmol, 43 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₁₆H₂₅NO: 247.38, encontrado [M+H] 248.1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.28 (m, 4H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 3.87 (br. s., 1H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 2.55 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.47 (d, J=8.6 Hz, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 2.10 (t, J=10.7 Hz, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.24 - 1.17 (m, 2H), 0.87 (d, J=6.6 Hz, 6H).

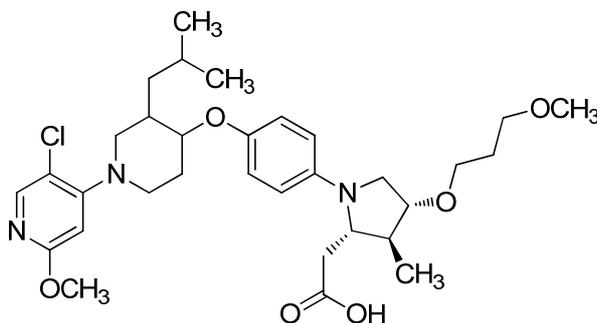
18D. (3,4-cis)-3-isobutylpiperidin-4-ol: A una solución de 18C (0.66 g, 2.7 mmol) en MeOH (18 mL) se agregó Pd/C al 10 % (0.142 g, 0.133 mmol). La mezcla se evacuó y se purgó con H₂ (3x) y luego se agitó en un globo de H₂ durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y se concentró para obtener 18D (0.39 g, 2.480 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco. Anál. de LC-MS calc. para C₉H₁₉NO: 157.25, encontrado [M+H] 158.1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3.93 (q, J=3.4 Hz, 1H), 3.04 - 2.90 (m, 1H), 2.77 (dt, J=12.2, 4.1 Hz, 1H), 2.72 - 2.67 (m, 2H), 1.76 (br. s., 2H), 1.74 - 1.67 (m, 3H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 1.24 - 1.08 (m, 2H), 0.89 (d, J=6.6 Hz, 6H).

18E. (3,4-cis)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-isobutylpiperidin-4-ol: A una solución de 18D (320 mg, 2.04 mmol) y K₂CO₃ (1130 mg, 8.14 mmol) en DMSO (4.1 mL) se agregó 1J (475 mg, 2.14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 1 h y luego a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 18E (493 mg, 1.65 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₁₅H₂₃ClN₂O₂: 298.81, encontrado [M+H] 299.1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.97 (d, J=3.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.19 (ddd, J=11.9, 3.9, 1.7 Hz, 1H), 3.06 (td, J=11.8, 3.1 Hz, 1H), 2.77 (t, J=11.2 Hz, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.68 - 1.58 (m, 1H), 1.23 - 1.18 (m, 2H), 0.91 (d, J=4.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J=4.2 Hz, 3H).

El Ejemplo 18, isómero 1 e isómero 2 se prepararon de 18E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2, y luego mediante SFC quiral para separar los dos isómeros. Ejemplo 18, isómero 1 (19.4 mg). Anál. de LC-MS calc. para C₃₁H₄₅ClN₄O₆: 605.17, encontrado [M+] 605.30. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.43 (br. s., 1H), 7.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (br. s., 1H), 3.66 - 3.54 (m, 3H), 3.51 - 3.37 (m, 6H), 3.21 (s, 3H), 2.99 - 2.83 (m, 2H), 2.58 (d, J=15.1 Hz, 2H), 2.36 - 2.23 (m, 1H), 2.17 (d, J=11.6 Hz, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 1H), 1.78 - 1.50 (m, 4H), 1.39 (t, J=10.9 Hz, 1H), 1.13 (d, J=9.1 Hz, 1H), 1.00 - 0.77 (m, 9H). HPLC analítica (Acquity): RT = 1.9 min, HI: 97.4 %. hGPR40 EC₅₀ = 1300 nM. Ejemplo 18, isómero 2 (19.2 mg). Anál. de LC-MS calc. para C₃₁H₄₅ClN₄O₆: 605.17, encontrado [M+] 605.30. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.52 - 7.33 (m, 1H), 7.11 - 6.96 (m, 1H), 6.77 - 6.69 (m, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.83 - 4.58 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 - 3.70 (m, 1H), 3.63 - 3.44 (m, 4H), 3.41 - 3.30 (m, 5H), 3.21 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.63-251 (m, 2H), 231-224 (m, 1H), 221-209 (m, 1H), 200-186 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.46 - 1.31 (m, 1H), 1.21 - 1.06 (m, 1H), 1.01 - 0.69 (m, 9H). HPLC analítica (Acquity): RT = 1.9 min, HI: 97.7 %. hGPR40 EC₅₀ = 290 nM.

Ejemplo 19, isómero 1 e isómero 2

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-isobutylpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético

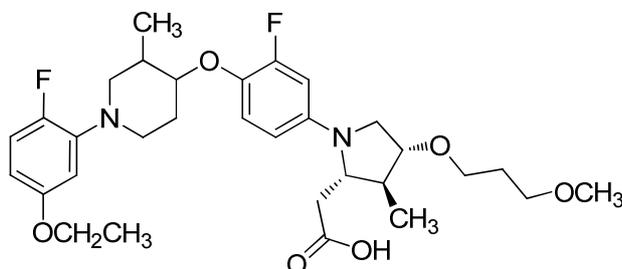


El Ejemplo 19, isómero 1 e isómero 2 se prepararon de 4-yodofenol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 18. Ejemplo 19, isómero 1 (12.6 mg). Anál. de LC-MS calc. para C₃₂H₄₆ClN₃O₆: 604.18, encontrado [M+] 604.3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.47 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (br. s., 1H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.50 - 3.44 (m, 3H), 3.34 - 3.25 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 3H), 2.26 (q, J=6.8 Hz, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.77 - 1.55 (m, 4H), 1.50 (t, J=10.6 Hz, 1H), 1.26 - 1.15 (m, 2H), 0.93 (d, J=7.2 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.3 Hz, 6H). HPLC analítica (Acquity): RT = 2.2 min, HI: 94.3 %. hGPR40 EC₅₀ = 1500 nM. Ejemplo 19, isómero 2 (12.9 mg). Anál. de LC-MS calc. para C₃₂H₄₆ClN₃O₆: 604.18, encontrado [M+] 604.4. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (s, 1H), 6.87 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.47 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (d, J=3.0 Hz, 1H), 3.61 - 3.41 (m, 6H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.08 (d, J=11.0

Hz, 1H), 1.88 (d, J=4.4 Hz, 1H), 1.77 - 1.55 (m, 4H), 1.49 (t, J=10.9 Hz, 1H), 1.26 - 1.16 (m, 2H), 0.93 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.3 Hz, 6H). HPLC analítica (Acquity): RT = 2.2 min, HI: 96.6 %. hGPR40 EC₅₀ = 230 nM.

Ejemplo 20

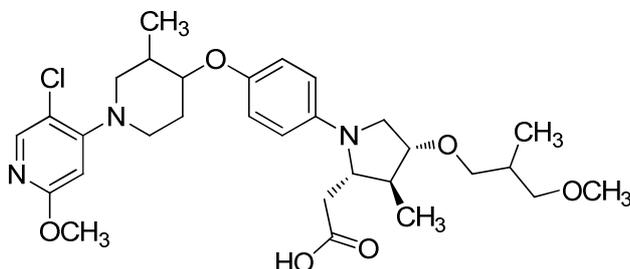
- 5 Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético



- 10 El Ejemplo 20 (sólido blanco, 43 mg) se preparó como un isómero único de 2-fluoro-4-yodofenol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 14. Anál. de LC-MS calc. para C₃₁H₄₂F₂N₂O₆: 576.67, encontrado [M+H] 577.3. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 6.97 - 6.83 (m, 2H), 6.47 (dd, J=7.4, 3.0 Hz, 1H), 6.40 - 6.30 (m, 2H), 6.27 (dd, J=8.8, 1.8 Hz, 1H), 3.94 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.73 (d, J=4.0 Hz, 2H), 3.62 (td, J=9.1, 4.2 Hz, 1H), 3.59 - 3.34 (m, 9H), 3.28 (s, 3H), 2.85 - 2.73 (m, 1H), 2.67 (td, J=11.6, 2.5 Hz, 1H), 2.49 (dd, J=12.1, 9.9 Hz, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.87 - 1.71 (m, 3H), 1.35 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J=7.0 Hz, 3H). HPLC analítica (ZORBAX®, 0 % de B inicio): RT = 8.5 min, HI: 100 %. hGPR40 EC₅₀ = 110 nM.

Ejemplo 21, isómero 1 e isómero 2

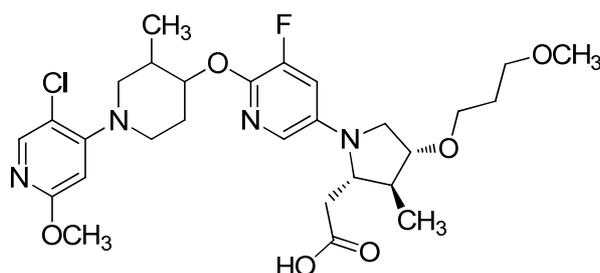
- 20 Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxi-2-metilpropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético



- 25 El Ejemplo 21 se preparó de 3-bromo-2-metilprop-1-eno de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. Los dos isómeros se separaron mediante SFC quiral. Ejemplo 21, isómero 1 (27.4 mg). Anál. de LC-MS calc. para C₃₀H₄₂ClN₃O₆: 576.12, encontrado [M+] 576.3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (br. s., 1H), 6.88 (d, J=7.7 Hz, 2H), 6.47 (d, J=7.7 Hz, 2H), 6.40 (br. s., 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.80 (br. s., 3H), 3.70 (br. s., 1H), 3.59 (d, J=9.4 Hz, 1H), 3.35 - 3.22 (m, 7H), 3.20 (br. s., 3H), 3.17 (br. s., 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.27 (d, J=7.2 Hz, 1H), 2.08 (d, J=12.1 Hz, 1H), 1.91 (d, J=6.1 Hz, 2H), 1.57 (d, J=11.0 Hz, 1H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 1.04 (d, J=5.8 Hz, 3H), 0.92 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.87 (d, J=6.3 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): RT = 2.0 min, HI: 94.6 %. hGPR40 EC₅₀ = 120 nM. El segundo isómero se volvió a purificar mediante HPLC preparativa de fase inversa para obtener el Ejemplo 21, isómero 2, TFA (26.8 mg). Anál. de LC-MS calc. para C₃₀H₄₂ClN₃O₆: 576.12, encontrado [M+] 576.3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (br. s., 1H), 6.88 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.49 (d, J=7.4 Hz, 2H), 6.40 (br. s., 1H), 3.86 (br. s., 1H), 3.80 (br. s., 3H), 3.71 (br. s., 1H), 3.43 - 3.23 (m, 8H), 3.21 (br. s., 3H), 3.17 (br. s., 1H), 2.87 - 2.81 (m, 1H), 2.69 - 2.53 (m, 3H), 2.26 (d, J=6.6 Hz, 1H), 2.08 (d, J=12.4 Hz, 1H), 1.92 (d, J=4.7 Hz, 2H), 1.58 (d, J=10.7 Hz, 1H), 1.05 (d, J=4.7 Hz, 3H), 0.93 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.87 (d, J=5.0 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): RT = 2.0 min, HI: 94.6 %. hGPR40 EC₅₀ = 100 nM.

40 Ejemplo 22

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(6-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-5-fluoropiridin-3-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético

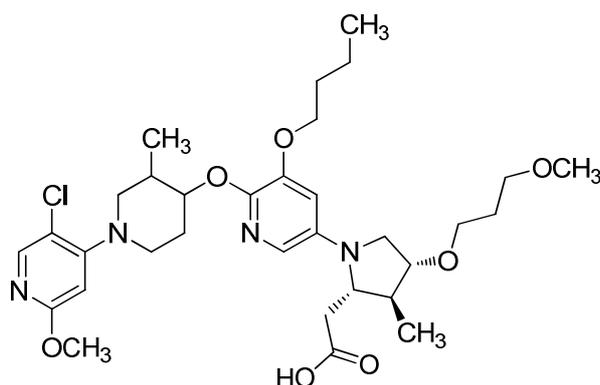


- 22A. 2-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-fluoro-5-iodopiridina: A una solución de 1P, isómero 1 (410 mg, 1.60 mmol) en DMF (7 mL) a 0 °C se agregó NaH al 60 % (96 mg, 2.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y luego se calentó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se volvió a enfriar a 0 °C, y se agregó 2,3-difluoro-5-iodopiridina (385 mg, 1.60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 105 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla de reacción se dividió en EtOAc/agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 22A (532 mg, 1.11 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido beige. Anál. de LC-MS calc. para C₁₇H₁₈ClFIN₃O₂: 477.70, encontrado [M+H] 478.0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (dd, J=9.1, 1.9 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.91 (td, J=9.2, 4.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.68 (dd, J=12.3, 9.7 Hz, 1H), 2.34 - 2.19 (m, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.6 Hz, 3H).
- 22B. ((2R,3S,4R)-1-(6-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-5-fluoropiridin-3-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)metanol y ((2R,3S,4R)-1-(5-butoxi-6-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)metanol: A un vial de presión que contenía 22A (72.8 mg, 0.153 mmol) se agregaron 1H (31 mg, 0.15 mmol), CuI (5.8 mg, 0.031 mmol) y NaOH (18.3 mg, 0.458 mmol) y n-BuOH (1 mL). La suspensión resultante se hizo burbujear con argón durante 2 min, se selló y se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener ((2R,3S,4R)-1-(6-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-5-fluoropiridin-3-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)metanol (54 mg, 0.083 mmol, 54 % de rendimiento) y ((2R,3S,4R)-1-(5-butoxi-6-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)metanol (~13 %) como una mezcla inseparable. ((2R,3S,4R)-1-(6-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-5-fluoropiridin-3-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)metanol. Anál. de LC-MS calc. para C₂₇H₃₈ClFN₄O₅: 553.07, encontrado [M+] 553.3. ((2R,3S,4R)-1-(5-butoxi-6-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)metanol. Anál. de LC-MS calc. para C₃₁H₄₇ClN₄O₆: 606.32, encontrado [M+H] 607.3.

El Ejemplo 22 (sólido blancuzco, 22.1 mg) se preparó como un isómero único de la mezcla inseparable de 22B de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. Anál. de LC-MS calc. para C₂₈H₃₈ClFN₄O₆: 581.08, encontrado [M+] 581.3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.28 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=12.3, 2.6 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.76 (td, J=9.1, 4.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (br. s., 1H), 3.73 (dd, J=8.3, 5.4 Hz, 1H), 3.64 - 3.42 (m, 8H), 3.33 (s, 3H), 2.94 (t, J=10.5 Hz, 1H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.45 (q, J=7.2 Hz, 1H), 2.33 - 2.18 (m, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 3H), 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.02 (d, J=7.3 Hz, 3H). HPLC analítica (ZORBAX®, 50 % de B inicio): RT = 7.3 min, HI: 96.3 %. hGPR40 EC₅₀ = 89 nM.

40 Ejemplo 23

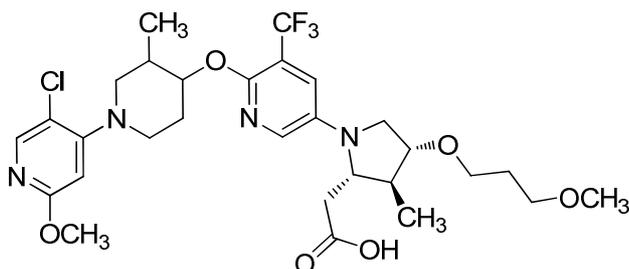
Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(5-butoxi-6-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético, TFA



El Ejemplo 23 (sólido gris, 2.6 mg) se aisló como un subproducto como un isómero único durante la preparación del Ejemplo 22. Anál. de LC-MS calc. para $C_{32}H_{47}ClN_4O_7$: 635.19, encontrado $[M+]$ 635.4. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.30 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 4.90 - 4.76 (m, 1H), 4.09 (br. s., 1H), 4.01 (s, 3H), 3.89 - 3.64 (m, 3H), 3.61 - 3.43 (m, 5H), 3.34 (s, 3H), 3.30 (br. s., 1H), 3.23 - 3.02 (m, 1H), 2.99 - 2.68 (m, 2H), 2.61 - 2.43 (m, 2H), 2.41 - 2.16 (m, 2H), 2.02 - 1.70 (m, 7H), 1.58 - 1.42 (m, 2H), 1.13 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.05 - 0.97 (m, 6H). HPLC analítica (ZORBAX®, 50 % de B inicio): RT = 8.0 min, HI: 93.5 %. hGPR40 EC₅₀ = 110 nM.

10 Ejemplo 24

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(6-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético



15

24A. (3,4-trans)-1-bencil-3-metilpiperidin-4-ol: A una solución de 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ona (27.0 g, 133 mmol) en MeOH (80 mL) y agua (200 mL) se agregó ácido fosfórico (10.0 mL, 146 mmol) a 10 °C. A esta mezcla, se agregó $NaBH_4$ (10.1 g, 266 mmol) en porciones durante un período de 1 h. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se basificó con NaOH acuoso al 10 % (5 mL). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para obtener 24A (27.3 g, 133 mmol, 100 % de rendimiento) como una goma marrón. Anál. de LC-MS calc. para $C_{13}H_{19}NO$: 205.30, encontrado $[M+H]$ 206.2. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.28 (m, 4H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.03 (td, $J=11.8, 2.5$ Hz, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 2H), 1.37 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 0.96 (d, $J=6.0$ Hz, 3H).

20

24B. (3,4-trans)-1-bencil-3-metilpiperidin-4-ol, isómero 1 e isómero 2: 24A (37.0 g, 180 mmol) se purificó mediante SFC quiral para obtener 24B, isómero 1 e isómero 2 como aceites marrones. 24B, isómero 1 (16.0 g, 78.0 mmol, 43 % de rendimiento). Anál. de LC-MS calc. para $C_{13}H_{19}NO$: 205.30, encontrado $[M+H]$ 206.0. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 - 7.29 (m, 4H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.15 (br. s., 1H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.79 (dt, $J=11.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.03 (td, $J=11.8, 2.5$ Hz, 1H), 1.90 (ddt, $J=12.5, 4.5, 3.0$ Hz, 1H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.67 - 1.57 (m, 2H), 1.38 (br. s., 1H), 0.96 (d, $J=6.0$ Hz, 3H). 24B, isómero 2 (14.0 g, 68.2 mmol, 38 % de rendimiento). Anál. de LC-MS calc. para $C_{13}H_{19}NO$: 205.30, encontrado $[M+H]$ 206.2. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 - 7.29 (m, 4H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.14 (td, $J=9.9, 4.8$ Hz, 1H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.79 (dt, $J=10.9, 2.8$ Hz, 1H), 2.03 (td, $J=11.8, 2.5$ Hz, 1H), 1.90 (ddt, $J=12.4, 4.8, 2.9$ Hz, 1H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 3H), 0.95 (d, $J=6.0$ Hz, 3H).

25

30

35

24C. (3,4-trans)-3-metilpiperidin-4-ol: A una solución de 24B, isómero 2 (14.0 g, 68.2 mmol) en MeOH (150 mL) se agregó Pd/C al 10 % (3.63 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en H_2 (1 atm) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, y el filtrado se concentró para obtener 24C (7.50 g, 65.1 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.21 (td, $J=10.1, 4.4$ Hz, 1H), 3.09 (ddt, $J=12.6, 4.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.00 (ddd, $J=12.7, 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 2.62 (td, $J=12.5, 2.8$ Hz, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.48 - 1.31 (m, 2H), 0.97 (d, $J=6.5$ Hz, 3H).

40

24D. (3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol: A una solución de 24C (7.50 g, 65.1 mmol) en DMSO (50 mL) a 0 °C, se agregó K_2CO_3 (14 g, 98 mmol). Después de agitarse durante 15 min, se agregó 1J

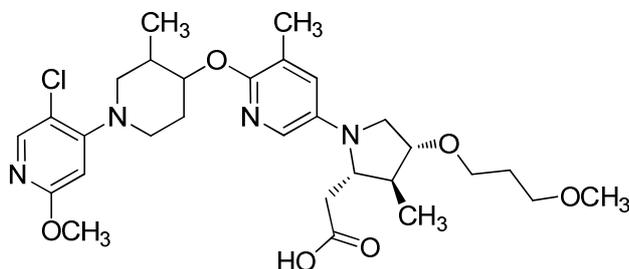
(14.5 g, 65.1 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante la noche. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener

24D (13.2 g, 51.4 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite marrón. Anál. de LC-MS calc. para C₁₂H₁₇ClN₂O₂: 256.73, encontrado [M+H]⁺ 257.0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.49 (ddd, J=12.3, 4.0, 2.8 Hz, 1H), 3.34 (tt, J=9.7, 4.8 Hz, 1H), 2.76 (td, J=11.8, 2.5 Hz, 1H), 2.43 (dd, J=12.0, 10.5 Hz, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.86 - 1.67 (m, 2H), 1.49 (d, J=5.5 Hz, 1H), 1.06 (d, J=7.0 Hz, 3H).
 24E. 2-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-5-yodo-3-(trifluorometil)piridina: A una solución de 24D (220 mg, 0.857 mmol) en DMF (4 mL) a temperatura ambiente se agregó NaH al 60 % (103 mg, 2.57 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se agregó 2-cloro-5-yodo-3-(trifluorometil)piridina (277 mg, 0.900 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 12 h. La reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3x) y salmuera, se secaron (Na₂S₂O₄) y se concentraron para obtener el producto crudo. La purificación mediante cromatografía de sílice produjo 24E (260 mg, 0.493 mmol, 58 % de rendimiento) como un aceite blanco. Anál. de LC-MS calc. para C₁₈H₁₈ClF₃IN₃O₂: 527.71, encontrado [M+H]⁺ 528.2. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.56 - 8.43 (m, 1H), 8.19 - 8.07 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.98 (td, J=9.0, 4.3 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.52 (dt, J=12.2, 1.9 Hz, 2H), 2.95 (ddd, J=12.6, 10.3, 2.9 Hz, 1H), 2.69 (dd, J=12.3, 9.2 Hz, 1H), 2.32 (dtd, J=12.7, 4.6, 3.1 Hz, 1H), 2.27 - 2.13 (m, 1H), 1.93 - 1.77 (m, 1H), 1.06 (d, J=6.6 Hz, 3H).

El Ejemplo 24 (sólido blanco, 14 mg) se preparó como un isómero único de 24E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. Anál. de LC-MS calc. para C₂₉H₃₈ClF₃N₄O₆: 631.08, encontrado [M+H]⁺ 631.3. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.95 (s, 1H), 7.68 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J=2.6 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.84 (td, J=8.8, 4.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (br. s., 2H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.54 - 3.38 (m, 7H), 3.29 (s, 3H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.76 (br. s., 2H), 2.66 (dd, J=12.2, 9.4 Hz, 1H), 2.45 (q, J=6.2 Hz, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 3H), 1.04 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.01 (d, J=7.0 Hz, 3H). HPLC analítica: RT = 12.5 min, HI: 95.4 %. hGPR40 EC₅₀ = 65 nM.

Ejemplo 25

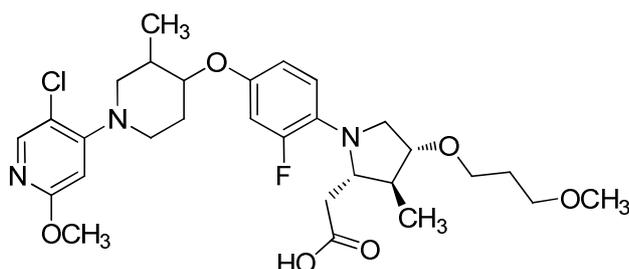
Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(6-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-5-metilpiridin-3-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético



El Ejemplo 25 (aceite amarillo, 5 mg) se preparó como un isómero único de 2-cloro-5-yodo-3-metilpiridina de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 24. Anál. de LC-MS calc. para C₂₉H₄₁ClN₄O₆: 577.11, encontrado [M+]⁺ 577.4. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.93 (s, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 6.89 (br. s., 1H), 6.28 (s, 1H), 4.74 (td, J=9.0, 4.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.65 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.59 - 3.38 (m, 9H), 3.28 (s, 3H), 2.99 - 2.84 (m, 2H), 2.64 (dd, J=12.2, 9.6 Hz, 1H), 2.36 (br. s., 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.86 - 1.66 (m, 3H), 1.06 - 0.97 (m, 6H). HPLC analítica (ZORBAX®, 0 % de B inicio): RT = 8.6 min, HI: 95.6 %. hGPR40 EC₅₀ = 300 nM.

Ejemplo 26

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético

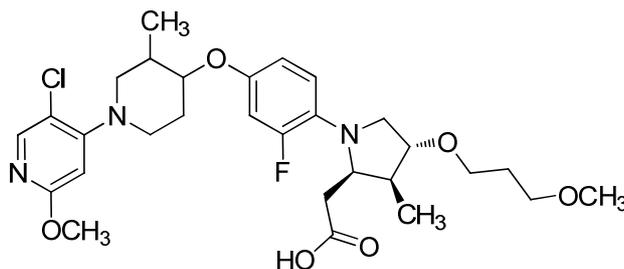


El Ejemplo 26 (aceite incoloro, 25 mg) se preparó como un isómero único de 3-fluoro-4-yodofenol de acuerdo con el

procedimiento del Ejemplo 1. Anál. de LC-MS calc. para $C_{29}H_{39}ClFN_3O_6$: 580.09, encontrado $[M+]$ 580.4. RMN 1H (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.96 (s, 1H), 6.99 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.79 - 6.67 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 3.93 (td, $J=8.8, 4.1$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 5H), 3.47 - 3.42 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.24 (dd, $J=10.5, 6.6$ Hz, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.65 (dd, $J=12.4, 9.4$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J=16.8, 5.5$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J=16.8, 2.5$ Hz, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 3H), 1.18 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J=6.6$ Hz, 3H). HPLC analítica: RT = 11.4 min, HI: 99.0 %. hGPR40 EC_{50} = 110 nM.

Ejemplo 27

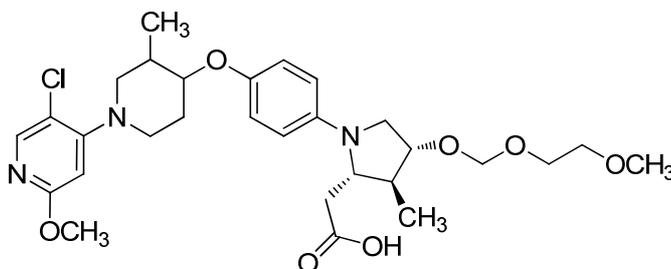
- 10 Ácido 2-((2R,3S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético



- 15 El Ejemplo 27 (aceite amarillo, 6.6 mg) se obtuvo como un subproducto secundario como un isómero único durante la preparación del Ejemplo 26. Anál. de LC-MS calc. para $C_{29}H_{39}ClFN_3O_6$: 580.09, encontrado $[M+]$ 580.4. RMN 1H (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.96 (br. s., 1H), 7.00 (t, $J=9.4$ Hz, 1H), 6.75 - 6.66 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 1H), 3.92 - 3.87 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 3H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.99 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.92 - 2.78 (m, 1H), 2.69 - 2.61 (m, 1H), 2.59 - 2.49 (m, 2H), 2.43 (dd, $J=16.8, 8.0$ Hz, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 3H), 1.10 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J=7.4$ Hz, 3H). HPLC analítica: RT = 11.3 min, HI: 99.0 %. hGPR40 EC_{50} = 2000 nM.

Ejemplo 28

- 25 Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-((2-metoxietoxi)metoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético

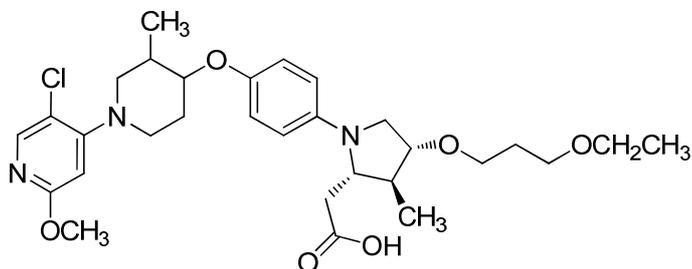


- 30 El Ejemplo 28 (espuma blancuzca, 8 mg) se preparó como un isómero único de cloruro de 2-metoxietoximetilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. Anál. de LC-MS calc. para $C_{29}H_{40}ClN_3O_7$: 578.10, encontrado $[M+]$ 578.4. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (s, 1H), 6.90 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.79 (d, $J=1.1$ Hz, 2H), 4.03 (dt, $J=5.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (td, $J=8.6, 4.1$ Hz, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 2H), 3.68 (dt, $J=8.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.60 - 3.55 (m, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 2.88 - 2.72 (m, 3H), 2.63 (dd, $J=12.3, 9.2$ Hz, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.14 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J=7.3$ Hz, 3H). HPLC analítica: RT = 9.4 min, HI: 99.0 %. hGPR40 EC_{50} = 180 nM.

Ejemplo 29

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-etoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético, TFA

5



El Ejemplo 29 (sólido marrón, 45 mg) se preparó como un isómero único de yoduro de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. Anál. de LC-MS calc. para $C_{30}H_{42}ClN_3O_6$: 576.12, encontrado $[M+]$ 576.2. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.02 (s, 1H), 6.88 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.86 (td, $J=8.8, 4.0$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.62 - 3.57 (m, 3H), 3.51 - 3.43 (m, 3H), 3.42 - 3.31 (m, 4H), 2.94 - 2.80 (m, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.72 (quin, $J=6.4$ Hz, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.09 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J=7.5$ Hz, 3H). HPLC analítica: RT = 12.9 min, HI: 99.0 %. hGPR40 EC_{50} = 220 nM.

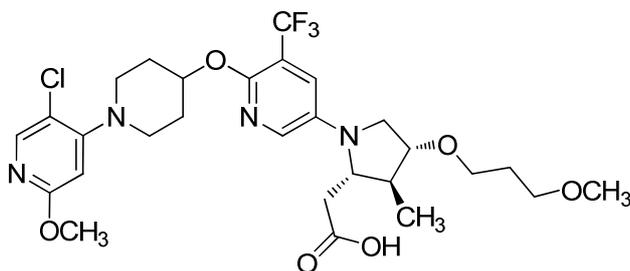
10

15

Ejemplo 30

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(6-(((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético

20



El Ejemplo 30 (sólido blanco, 4 mg) se preparó de 4A de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 24. Anál. de LC-MS calc. para $C_{28}H_{36}ClF_3N_4O_6$: 617.06, encontrado $[M+]$ 617.3. RMN 1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.94 (s, 1H), 7.67 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.77 (br. s., 2H), 3.58 (dt, $J=9.0, 6.4$ Hz, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 5H), 3.41 (s, 3H), 3.36 - 3.30 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 2.76 (br. s., 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.81 (quin, $J=6.2$ Hz, 2H), 1.00 (d, $J=7.3$ Hz, 3H). HPLC analítica: RT = 11.8 min, HI: 98.0 %. hGPR40 EC_{50} = 61 nM.

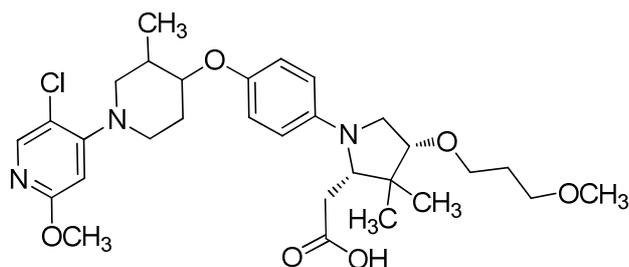
25

30

Ejemplo 31

Ácido 2-((2S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxipropoxi)-3,3-dimetilpirrolidin-2-il)acético

35



31A. 3,3-dimetil-4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (R)-2-bencil 1-*terc*-butilo: A una solución de 4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (R)-2-bencil 1-*terc*-butilo (3.00 g, 9.39 mmol) en THF (35 mL) a -78 °C, se agregó una solución 1 M de LiHMDS en THF (10.3 mL, 10.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se

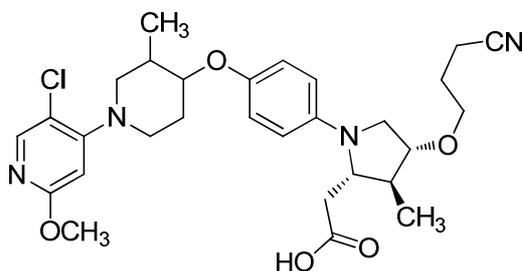
agregó MeI (2.9 mL, 47 mmol) en una porción. El baño frío se retiró, y la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 31A (506 mg, 1.46 mmol, 16 % de rendimiento) como una espuma blanca. Anál. de LC-MS calc. para C₁₉H₂₅NO₅: 347.41, encontrado [M+H-Boc] 248.2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 (br. s., 5H), 5.17 - 4.86 (m, 2H), 4.34 - 4.11 (m, 1H), 3.98 - 3.72 (m, 2H), 1.33 - 1.20 (m, 9H), 1.14 - 1.09 (m, 3H), 0.87 - 0.82 (m, 3H).

31B. 4-hidroxi-3,3-dimetilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R)-2-bencil 1-*terc*-butilo: A una solución de 31A (500 mg, 1.44 mmol) en THF (5 mL) se agregó una suspensión de NaBH₄ (218 mg, 5.76 mmol) en MeOH (5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con EtOAc/agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash para obtener 31B (453 mg, 1.30 mmol, 90 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₁₉H₂₇NO₅: 349.42, encontrado [M+H-Boc] 250.2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 - 7.29 (m, 5H), 5.42 - 5.06 (m, 2H), 4.07 - 3.87 (m, 1H), 3.85 - 3.59 (m, 3H), 1.52 - 1.31 (m, 9H), 1.12 (d, J=4.4 Hz, 3H), 1.03 (d, J=12.1 Hz, 3H).

El Ejemplo 31 (sólido blanco, 17 mg) se preparó como un isómero único de 31B de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. Anál. de LC-MS calc. para C₃₀H₄₂ClN₃O₆: 576.12, encontrado [M+] 576.5. RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7.91 (s, 1H), 6.88 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.52 (d, J=9.1 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.63 (dt, J=9.1, 6.1 Hz, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 5H), 3.45 (dt, J=9.1, 6.0 Hz, 1H), 3.41 - 3.37 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.90 - 2.82 (m, 2H), 2.63 (dd, J=12.2, 9.7 Hz, 1H), 2.52 (dd, J=16.7, 2.3 Hz, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.82 (quin, J=6.2 Hz, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.13 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H). HPLC analítica (ZORBAX®, 0 % de B inicio): RT = 8.6 min, HI: 99.0 %. hGPR40 EC₅₀ = 310 nM.

25 Ejemplo 32

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-cianopropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético



32A. 4-(3-(metoximetoxi)propoxi)-3-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,3S,4R)-1-bencil 2-metilo: A una solución agitada de 1E (0.130 g, 0.370 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL), a 10 °C, DIPEA (0.32 mL, 1.9 mmol) y clorometil metil éter (0.070 mL, 0.93 mmol) se agregaron secuencialmente en nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (2x), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 32A (0.100 g, 0.253 mmol, 68 % de rendimiento) como un aceite gomoso. Anál. de LC-MS calc. para C₂₀H₂₉NO₇: 395.45, encontrado [M+H₂O] 413.0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 - 7.27 (m, 5H), 5.26 - 4.97 (m, 2H), 4.71 - 4.56 (m, 2H), 4.13 - 3.94 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.61 - 3.53 (m, 4H), 3.53 - 3.39 (m, 3H), 3.34 (d, J=3.5 Hz, 3H), 2.57 - 2.42 (m, 1H), 1.88 - 1.70 (m, 2H), 1.13 (dd, J=7.0, 2.0 Hz, 3H).

32B. Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-(metoximetoxi)propoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético: 32B se preparó de 32A de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2. Anál. de LC-MS calc. para C₃₀H₄₂ClN₃O₇: 592.12, encontrado [M+] 592.4. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.20 (br. s., 1H), 8.01 (s, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 6.48 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 2H), 3.86 (td, J=8.9, 4.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.60 (d, J=7.5 Hz, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 6H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 3H), 2.94 - 2.78 (m, 1H), 2.75 - 2.56 (m, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.76 (quin, J=6.3 Hz, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J=7.5 Hz, 3H).

32C. 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-hidroxi)propoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acetato de etilo: A una solución de 32B (0.035 g, 0.059 mmol) en EtOH (2 mL), se agregó H₂SO₄ (0.032 mL, 0.59 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de sílice para obtener 32C (0.017 g, 0.030 mmol, 50 % de rendimiento) como un aceite marrón gomoso. Anál. de LC-MS calc. para C₃₀H₄₂ClN₃O₆: 576.12, encontrado [M+] 576.4.

32D. 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-3-metil-4-(3-(metilsulfonil)oxi)propoxi)pirrolidin-2-il)acetato de etilo: A una solución de 32C (0.015 g, 0.026 mmol) en CH₂Cl₂

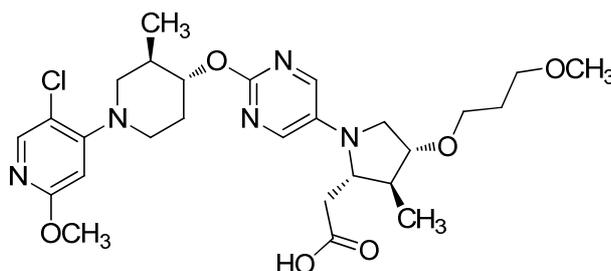
(10 mL) a 0 °C se agregaron NEt₃ (11 µL, 0.078 mmol), MsCl (4.1 µL, 0.052 mmol) y DMAP (3.2 µg, 0.026 µmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con HCl acuoso 1.5 N al 10 %, NaHCO₃ acuoso al 10 % y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener 32D (0.016 g, 0.024 mmol, 94 % de rendimiento) como un aceite marrón, que se usó sin purificación adicional. Anál. de LC-MS calc. para C₃₁H₄₄ClN₃O₈S: 654.21, encontrado [M+] 654.2.

32E. 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-cianopropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acetato de etilo: A una solución de 32D (0.016 g, 0.024 mmol) en DMSO (10 mL) se agregó NaCN (0.012 g, 0.25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener 32E (0.0080 g, 0.014 mmol, 56 % de rendimiento) como un aceite marrón. Anál. de LC-MS calc. para C₃₁H₄₁ClN₄O₅: 585.13, encontrado [M+] 585.2.

El Ejemplo 32 (sólido marrón, 15 mg) se preparó de 32E de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. Anál. de LC-MS calc. para C₃₁H₄₁ClN₄O₅: 585.13, encontrado [M+] 585.2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (s, 1H), 6.88 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.48 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 3.86 (td, J=8.9, 4.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.61 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 2H), 3.47 (d, J=3.5 Hz, 1H), 3.44 (d, J=2.5 Hz, 1H), 3.42 - 3.38 (m, 1H), 3.35 (br. s., 2H), 2.86 (t, J=10.3 Hz, 1H), 2.71 - 2.56 (m, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.28 (q, J=7.4 Hz, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.68 - 1.49 (m, 1H), 1.05 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.94 (d, J=7.0 Hz, 3H). HPLC analítica (25 min de gradiente): RT = 18.9 min, HI: 97.0 %. hGPR40 EC₅₀ = 190 nM.

Ejemplo 33

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(2-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-5-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético



33A. 2-(hidroximetil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,3S,4R)-bencilo: A una suspensión agitada de ((2R,3S,4R)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)metanol (0.950 g, 4.67 mmol) y bicarbonato de sodio (0.491 g, 5.84 mmol) en un solvente mixto de DCM (10 mL) y agua (10 mL) a temperatura ambiente, se agregó por goteo carbonoclorhidato de bencilo (0.843 mL, 5.61 mmol) durante 5 min. Después de la adición, la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h. La LC-MS mostró que la reacción no se había completado. Se agregaron alrededor de 0.2 mL de cloroformiato de bencilo. Después de agitarse durante una hora más, la reacción se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash que se eluyó con hexano/EtOAc (0 %-50 %, 20 min; 50 %, 10 min; 50-100 %, 15 min; 100 %, 10 min). Las fracciones deseadas se agruparon, se concentraron y se secaron al vacío para obtener 33A (0.954 g, 2.80 mmol, 60 % de rendimiento) como un aceite incoloro, anál. LC-MS calc. para C₁₈H₂₇NO₅: 337.19, encontrado [M+H] 338.1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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 (quin, J=6.1 Hz, 2H), 1.14 - 1.07 (m, 3H), 1.16 - 1.07 (m, 3H).

33B. 4-(3-metoxipropoxi)-3-metil-2-((metilsulfonil)oxi)metilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,3S,4R)-bencilo: A una solución agitada de 33A (0.954 g, 2.83 mmol) en DCM (12 mL) enfriada a 0 °C, se agregó por goteo Et₃N (0.788 mL, 5.65 mmol), y luego cloruro de metansulfonilo (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 LC-MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2x), NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo oleoso obtenido se secó al alto vacío para obtener 33B como un residuo oleoso que se usó en el experimento 35C inmediatamente.

33C. 2-(cianometil)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato (2S,3S,4R)-bencilo: A una solución de 33B en DMSO (9 mL), se agregó NaCN (555 mg, 11.32 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a 50 °C. Después de agitarse durante 16 h, la LC-MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se lavaron con agua (2x) y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron hasta secarse. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash que se eluyó con EtOAc/hexano (0-60 %, 15 min; 60 %, 10 min; 60-100 %, 10 min) para obtener 35C (830 mg, 2.372 mmol, 84 % de rendimiento) como un aceite incoloro. Anál. de LC-MS calc. para C₁₉H₂₆N₂O₄: 346.189, encontrado [M+H] 347.1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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 (quin, J=6.2 Hz, 2H), 1.19 - 0.96 (m, 3H).

33D. 2-((2S,3S,4R)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acetoneitrilo: A una solución de 33C (430 mg, 1.241 mmol) en EtOAc (25 mL) se agregó Pd/C (210 mg, 0.099 mmol) (5 % de base seca, tipo Degussa). Después de purgarse con hidrógeno (3x), la suspensión se agitó vigorosamente a temperatura ambiente en un globo de hidrógeno durante 16 h. La LC-MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró, y el catalizador recolectado se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró hasta secarse, se secó al alto vacío durante 30 min para obtener 35D (251 mg, 1.123 mmol, 90 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. Anál. de LC-MS calc. para C₁₁H₂₀N₂O₂: 212.152, encontrado [M+H] 213.4. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

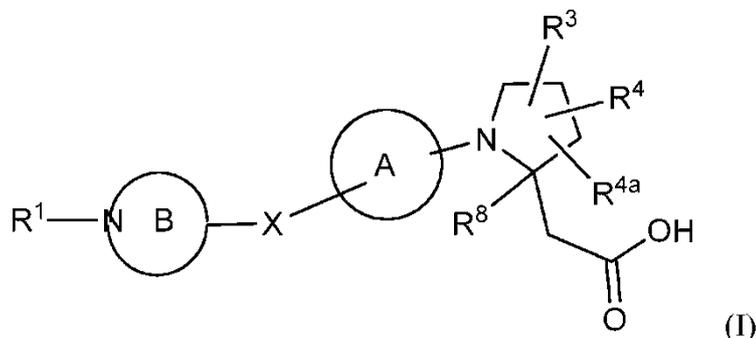
33E. 5-bromo-2-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidina: A una solución agitada de (3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol (350 mg, 1.363 mmol) en DMF (6 mL) enfriada a 0 °C se agregó NaH (60 % en aceite mineral) (82 mg, 2.045 mmol) en una porción. La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 10 min, luego a temperatura ambiente durante 20 min. La solución de color amarillo pálido resultante se enfrió nuevamente a 0 °C; se agregó 5-bromo-2-cloropirimidina (264 mg, 1.363 mmol). La mezcla amarillada resultante se agitó a temperatura ambiente. La LC-MS mostró que la reacción no se había completado después de 1.5 h. Se continuó agitando la reacción a temperatura ambiente durante la noche, luego a 50 °C durante 4 h más. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de NH₄Cl. La mezcla se dividió en EtOAc y agua. La fase acuosa separada se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía flash que se eluyó con EtOAc/hexanos (0-20 %, 20 min; 20 %, 5 min; 20-40 %, 10 min). Las fracciones deseadas se agruparon, se concentraron y se secaron al alto vacío para obtener 33E (205 mg, 0.496 mmol, 36,3 % de rendimiento) como un sólido blanco. Anál. de LC-MS calc. para C₁₆H₁₈BrClN₄O₂: 412.03, encontrado [M+H] 412.9, 414.9 (isótopos de bromo).

33F. 2-((2S,3S,4R)-1-(2-(((3R,4R)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-5-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acetoneitrilo: Una mezcla de reacción de 33E (35 mg, 0.085 mmol), 35D (21.55 mg, 0.102 mmol), (2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina (5.05 mg, 0.017 mmol), *tert*-butóxido de sodio (9.76 mg, 0.102 mmol) y Pd₂(dba)₃ (3.87 mg, 4.23 μmol) se agitó a 75 °C en argón durante 16 h. La LC-MS mostró que la reacción no se había completado. Se agregó una cantidad adicional de Pd₂(dba)₃ (3.87 mg, 4.23 μmol) y (2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina (5.05 mg, 0.017 mmol) a la mezcla de reacción, que se calentó a 110 °C durante 4 horas más. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para obtener un residuo oleoso oscuro. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash que se eluyó con EtOAc/hexanos (0-30 %, 15 min; 30 %, 8 min; 30-50 %, 10 min, 50 %, 15 min). Las fracciones deseadas se agruparon, se concentraron hasta secarse para obtener 33F (11 mg, 60 % puro) como un residuo viscoso. La LC-MS mostró que el producto se había contaminado con una (2-bifenil)di-*tert*-butilfosfina oxidada (una relación de alrededor de 2 : 3 del producto deseado). Anál. de LC-MS calc. para C₂₇H₃₇ClN₆O₄: 544.256, encontrado [M+H] 545.3.

Ejemplo 33: A un vial para microondas que contenía 33F (6 mg, 0.011 mmol), se agregaron EtOH (0.2 mL) y solución 6 M de KOH (0.037 mL, 0.220 mmol). El vial de reacción se selló y se agitó a 120 °C durante 2.5 h. La LC-MS mostró que la reacción se había completado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para retirar la mayor parte de EtOH. La fase acuosa restante se ajustó a pH = 6 con HCl acuoso 1 N, luego se extrajo con DCM (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron hasta secarse para obtener el producto crudo que se purificó mediante HPLC preparativa. Las fracciones deseadas se agruparon y se concentraron para retirar los volátiles. La suspensión acuosa restante se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado a pH = 6, luego se extrajo con DCM (3x). Los extractos de DCM se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para obtener un residuo viscoso, que se liofilizó en AcCN/agua para obtener el producto deseado. Ejemplo 35 (2.05 mg, 3.63 μmol, 33.0 % de rendimiento) como un liofilizado blancuzco. Anál. de LC-MS calc. para C₂₇H₃₈ClN₅O₆: 563.251, encontrado [M+H] 564.3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (m, 3H), 6.21 (s, 1H), 4.63 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (d, J=3.1 Hz, 2H), 3.61 - 3.34 (m, 8H), 3.31 - 3.22 (m, 3H), 2.95 - 2.80 (m, 1H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.58 (s, 1H), 2.40 (d, J=7.3 Hz, 1H), 2.31 - 2.09 (m, 2H), 1.79 (dt, J=12.3, 6.1 Hz, 4H), 1.01 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.96 (d, J=7.3 Hz, 3H). hGPR40 EC₅₀ = 101 nM.

REIVINDICACIONES

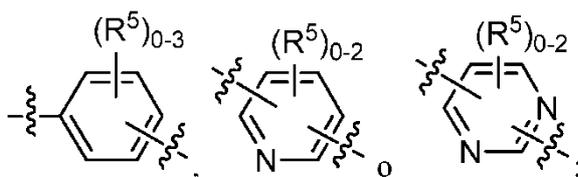
1. Un compuesto de Fórmula (I):



5

o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos, en donde:

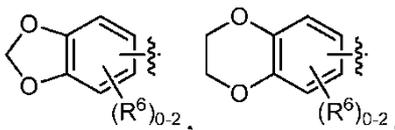
10 X se selecciona independientemente de: un enlace, O, S, NH, N(C₁₋₄ alquilo), CH₂, CH₂CH₂, CH(C₁₋₄ alquilo), OCH₂, CH₂O, OCH₂CH₂ y CH₂CH₂O;
el anillo A es independientemente



15

el anillo B es independientemente un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono, el átomo de nitrógeno que se muestra en el anillo B y 0-1 heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S; y el anillo B se sustituye con 0-4 R²;
R¹ es independientemente

20



25

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

30

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

35

cuando dos grupos R² están unidos a dos átomos de carbono diferentes, se pueden combinar para formar un puente de átomos de carbono de 1 a 3 miembros sobre el anillo B;
cuando dos grupos R² están unidos al mismo carbono, se pueden combinar, junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar un átomo de carbono de 3 a 6 miembros que contiene un anillo spiro;
R³ se selecciona independientemente de: C₁₋₆ alquilo sustituido con R¹⁰, C₂₋₆ alqueno sustituido con R¹⁰, C₂₋₆ alquino sustituido con R¹⁰, C₁₋₄ haloalquilo sustituido con R¹⁰, -O(CH₂)₁₋₂O(CH₂)₁₋₄R¹⁰, OR⁹, SR⁹, C(O)OR⁹, CO₂R⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹ y CONHR⁹;

40

R⁴ y R^{4a} se seleccionan independientemente de: H, halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi y -(CH₂)_m-C₃₋₆ carbociclo;
R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ haloalquilo y C₁₋₆ haloalcoxi;
R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, C₁₋₄ alquiltio, CN, SO₂(C₁₋₂ alquilo), N(C₁₋₄ alquilo)₂, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalcoxi, C₁₋₈ alquilo sustituido con 0-1 R⁷, C₁₋₆ alcoxi sustituido con 0-1 R⁷, -(O)_n-(CH₂)_m-(C₃₋₁₀ carbociclo sustituido con 0-2 R⁷) y -(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene

átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR¹¹, O y S); en donde el heteroarilo se sustituye con 0-2 R⁷;

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

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

R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de: C₁₋₆ alquilo sustituido con R¹⁰ y C₁₋₄ haloalquilo sustituido con R¹⁰;

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

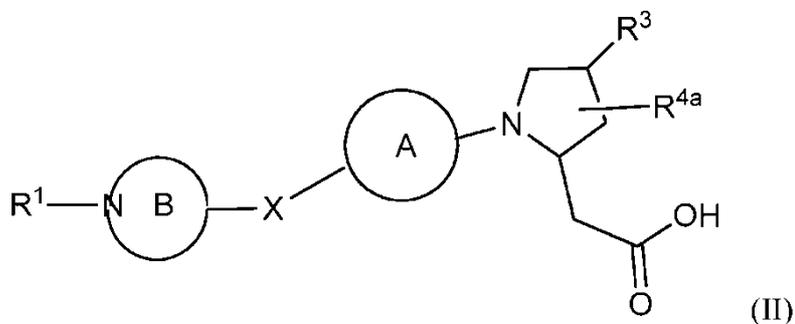
R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente de: H, C₁₋₄ alquilo y bencilo;

R¹², en cada caso, se selecciona independientemente de: OH, halógeno, CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalcoxi, CO₂(C₁₋₄ alquilo) y tetrazolilo;

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

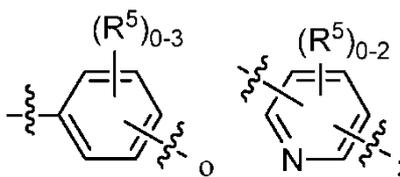
n, en cada caso, es independientemente 0 o 1.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde R⁴ es hidrógeno y R⁸ es hidrógeno, **caracterizado por que** además tiene la Fórmula (II):



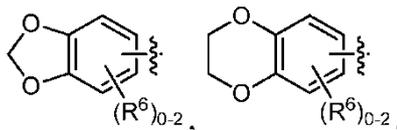
o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos, en donde:

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



el anillo B es independientemente un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y el átomo de nitrógeno que se muestra en el anillo B; y el anillo B se sustituye 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 de N, NR¹¹, O y S; en donde dichos fenilo, bencilo, naftilo y heteroarilo se sustituyen, cada uno, con 0-3 R⁶;

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

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

cuando dos grupos R² están unidos al mismo carbono, se pueden combinar, junto con el átomo de carbono al

que están unidos, para formar un átomo de carbono de 3 a 6 miembros que contiene un anillo espiro;
 R^3 se selecciona independientemente de: C_{1-4} alquilo sustituido con R^{10} , C_{1-4} alcoxi sustituido con R^{10} , C_{1-4} haloalquilo sustituido con R^{10} , C_{1-4} haloalcoxi sustituido con R^{10} , OR^9 y $-O(CH_2)_{1-2}O(CH_2)_{1-4}R^{10}$;

R^{4a} se selecciona independientemente de: H, halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi y $-(CH_2)_m-C_{3-6}$ carbociclo;

5 R^5 , en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{1-6} alcoxi y C_{1-6} haloalcoxi;

R^6 , en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, C_{1-4} alquiltio, CN, $SO_2(C_{1-2}$ alquilo), $N(C_{1-4}$ alquilo) $_2$, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalcoxi, C_{1-8} alquilo sustituido con 0-1 R^7 , C_{1-4} alcoxi sustituido con 0-1 R^7 , $-(O)n-(CH_2)_m-(C_{3-6}$ carbociclo sustituido con 0-2 R^7), $-(CH_2)_m$ -(naftilo sustituido con 0-2 R^7) y $-(CH_2)_m$ -(heteroarilo 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S; en donde el heteroarilo se sustituye con 0-2 R^7);

10 R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquiltio, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalcoxi, SCF_3 , CN, NO_2 , NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alquilo), $N(C_{1-4}$ alquilo) $_2$, $SO_2(C_{1-2}$ alquilo) y fenilo;

15 R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente de: C_{1-6} alquilo sustituido con R^{10} y C_{1-4} haloalquilo sustituido con R^{10} ;

R^{10} , en cada caso, se selecciona independientemente de: CN, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, $CO_2(C_{1-4}$ alquilo), $SO_2(C_{1-4}$ alquilo) y tetrazolilo;

R^{11} , en cada caso, se selecciona independientemente de: H, C_{1-4} alquilo y bencilo;

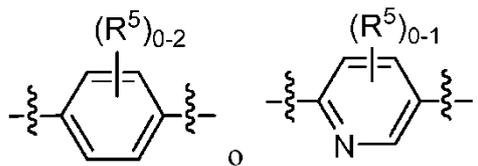
20 R^{12} , en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, CN, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalquilo, C_{1-4} haloalcoxi, $CO_2(C_{1-4}$ alquilo) y tetrazolilo;

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

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

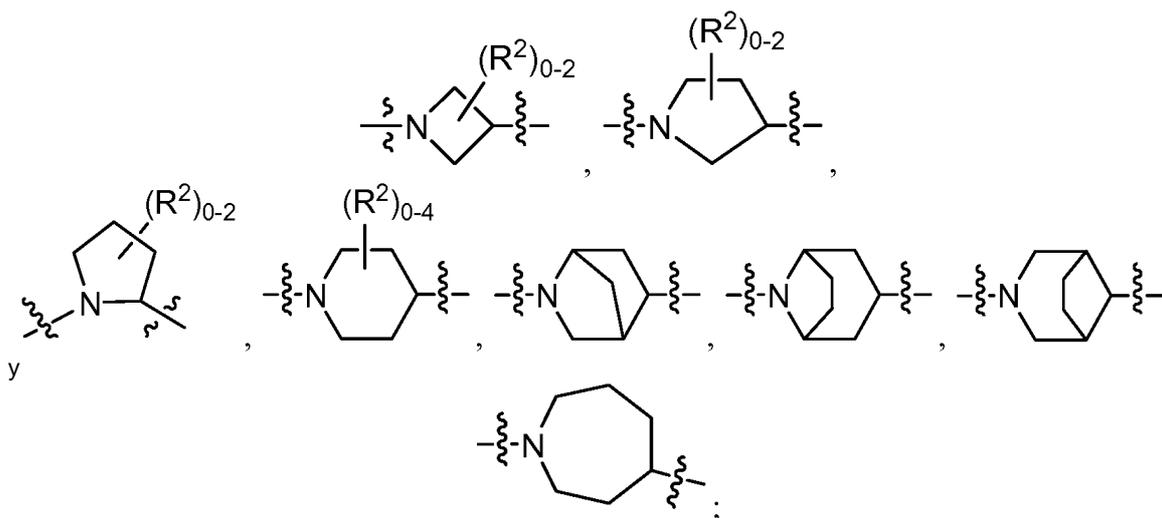
25 3. Un compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que:**

el anillo A es independientemente



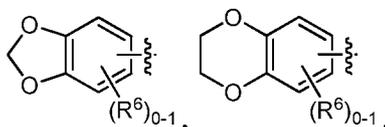
30

el anillo B se selecciona independientemente de:



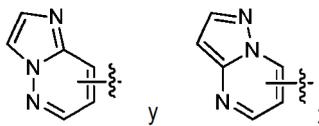
35

R^1 es independientemente



40

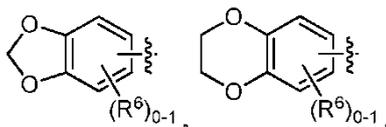
fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o un heteroarilo sustituido con 0-2 R⁶; en donde el heteroarilo se selecciona de: furanilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo,



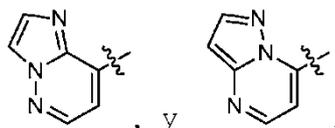
- 5 R², en cada caso, se selecciona independientemente de: OH, halógeno, C₁₋₄ alquilo sustituido con 0-1 R¹², C₁₋₄ alcoxi sustituido con 0-1 R¹² y bencilo;
 R³ se selecciona independientemente de: C₁₋₄ alquilo sustituido con 1 R¹⁰, C₁₋₄ alcoxi sustituido con 1 R¹⁰, C₁₋₄ haloalquilo sustituido con 1 R¹⁰, OR⁹ y C₁₋₄ haloalcoxi sustituido con 1 R¹⁰;
 10 R^{4a} se selecciona independientemente de: H, halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi y C₃₋₆ cicloalquilo;
 R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, C₁₋₆ alquilo sustituido con 0-1 OH, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalcoxi, CN, SO₂(C₁₋₂ alquilo), N(C₁₋₄ alquilo)₂, C₃₋₆ cicloalquilo sustituido con 0-2 C₁₋₄ alquilo, C₅₋₆ cicloalqueno sustituido con 0-2 C₁₋₄ alquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, bencilo y oxazolilo;
 15 R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de: C₁₋₆ alquilo sustituido con R¹⁰ y C₁₋₄ haloalquilo sustituido con R¹⁰;
 R¹⁰, en cada caso, se selecciona independientemente de: CN, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalcoxi, CO₂(C₁₋₄ alquilo), SO₂(C₁₋₄ alquilo) y tetrazolilo; y
 20 R¹², en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, CN, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, C₁₋₄ haloalquilo, C₁₋₄ haloalcoxi, CO₂(C₁₋₂ alquilo) y tetrazolilo.

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado por que:**

R¹ es independientemente

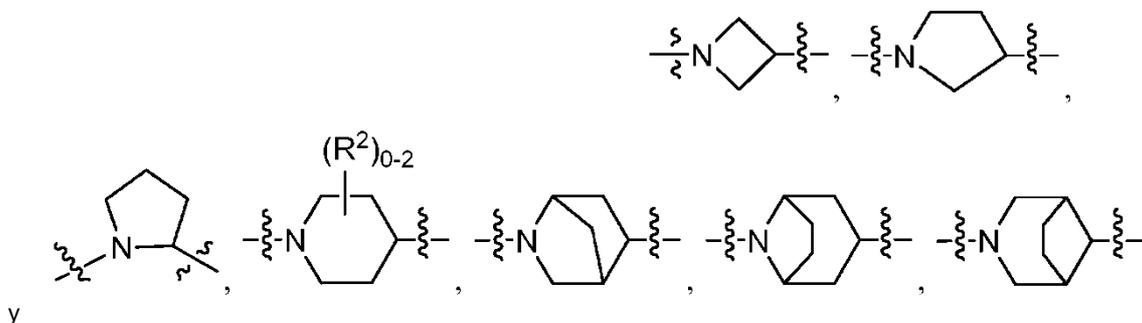


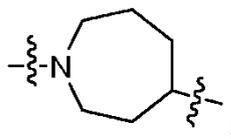
fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o un heteroarilo sustituido con 0-2 R⁶; en donde el heteroarilo se selecciona de tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo,



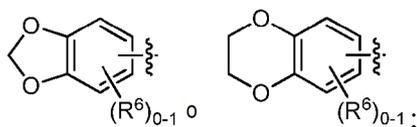
5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado por que:**

el anillo B se selecciona independientemente de:





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



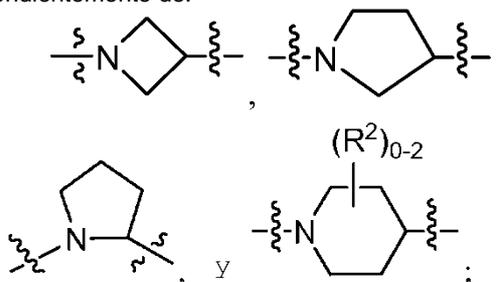
5

y

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

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, **caracterizado por que:**

el anillo B se selecciona independientemente de:



15

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 de: halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi y tetrazolilmetilo;

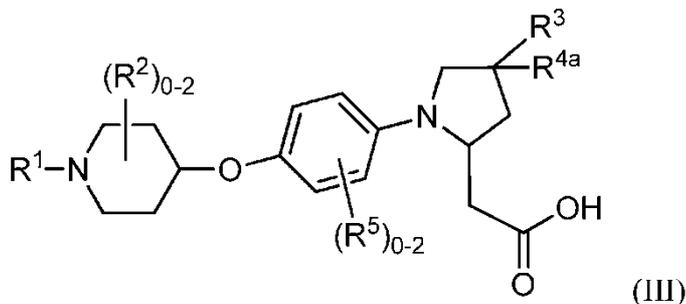
20 R^3 , en cada caso, se selecciona independientemente de: C_{1-4} alquilo sustituido con R^{10} , C_{1-4} alcoxi sustituido con R^{10} , OR^9 y $-O(CH_2)_{1-2}O(CH_2)_{1-4}R^{10}$;

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

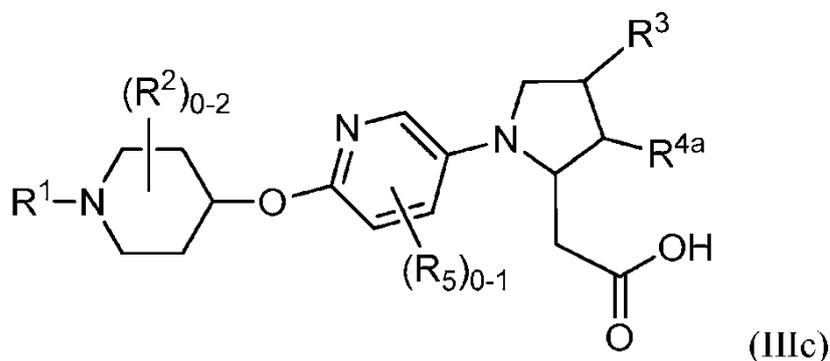
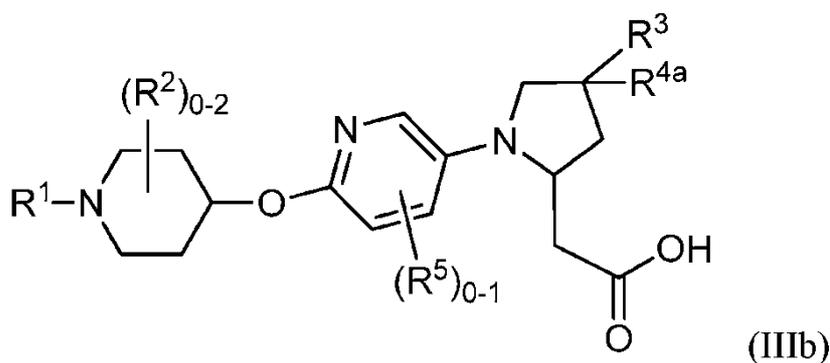
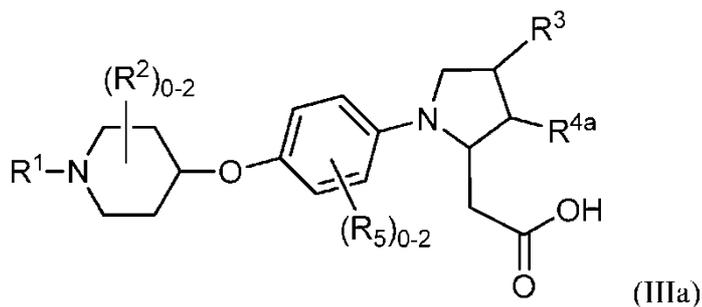
25 R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente de: C_{1-6} alquilo sustituido con R^{10} y C_{1-4} haloalquilo sustituido con R^{10} ; y

R^{10} , en cada caso, se selecciona independientemente de: CN, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} haloalcoxi, $CO_2(C_{1-4}$ alquilo), $SO_2(C_{1-4}$ alquilo) y tetrazolilo.

30 7. Un compuesto **caracterizado por que** tiene las Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb) o (IIIc):



(III)



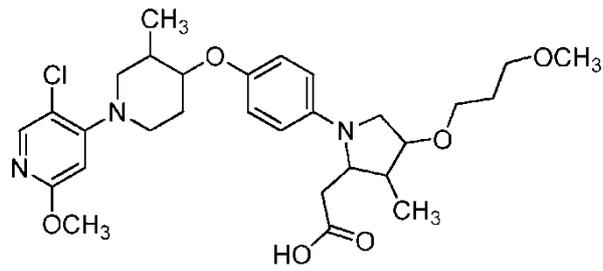
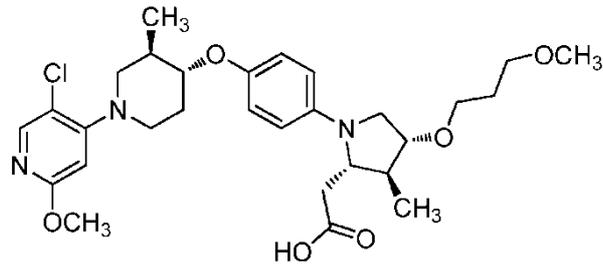
5 o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos, en donde:

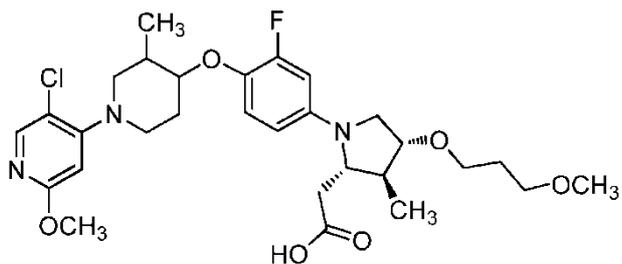
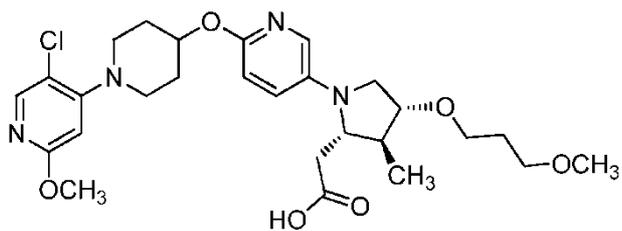
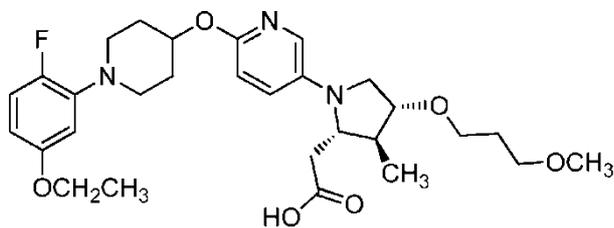
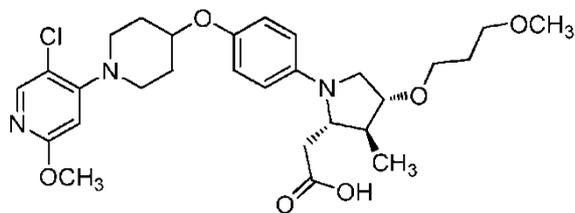
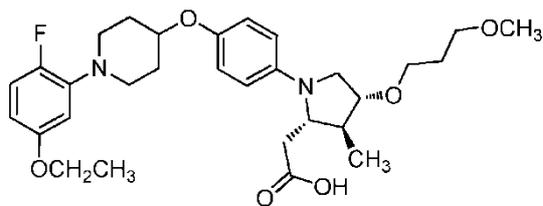
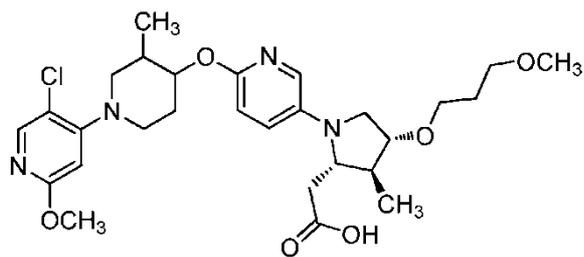
- 10 R^1 , en cada caso, es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R^6 o piridinilo sustituido con 0-2 R^6 ;
 R^2 , en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi;
 R^3 , en cada caso, se selecciona independientemente de: C_{1-4} alquilo sustituido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

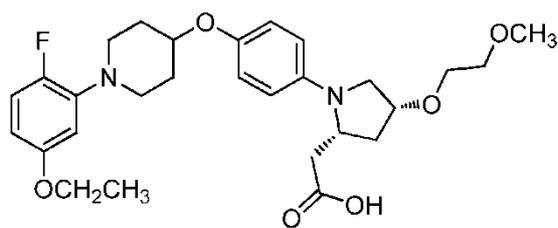
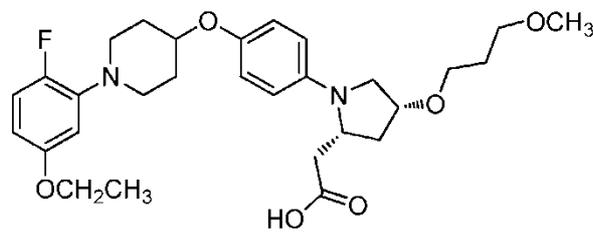
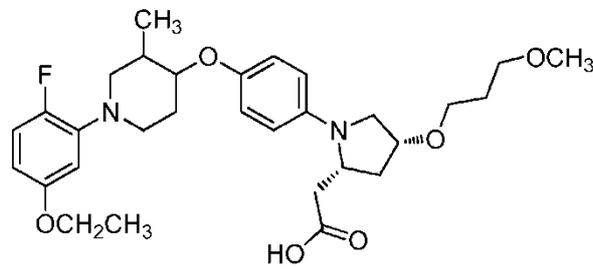
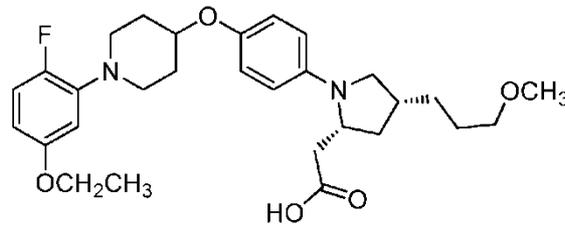
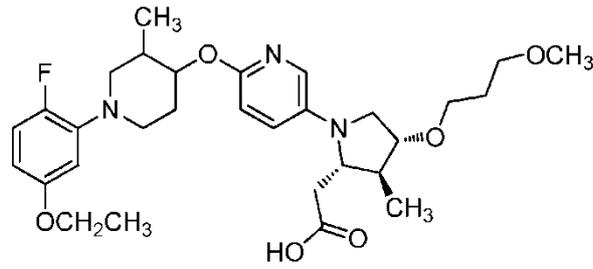
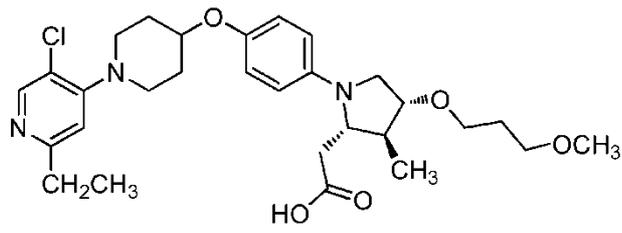
8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 7, **caracterizado por que:**

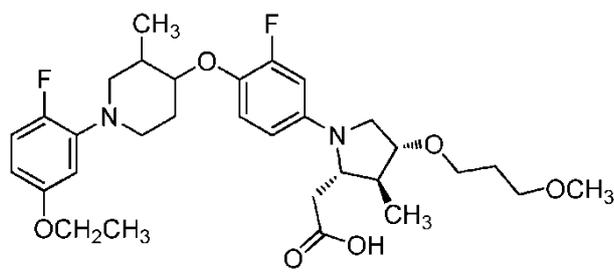
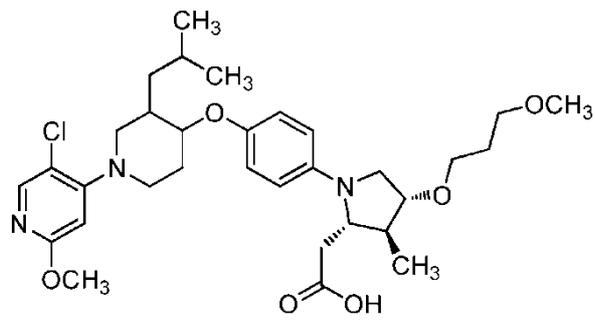
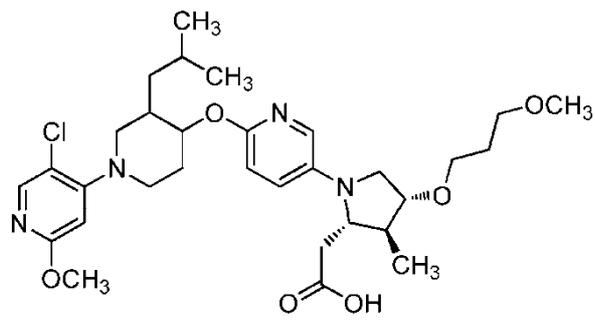
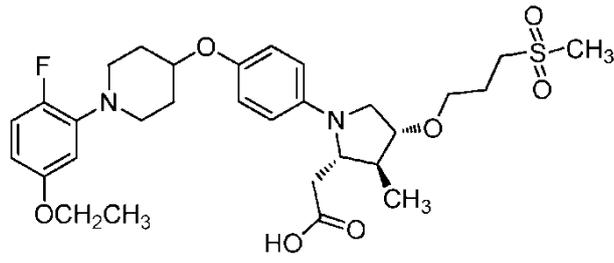
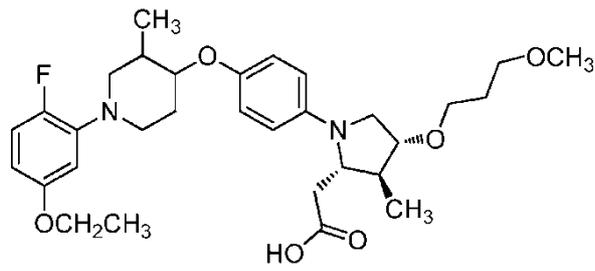
- 20 R^1 , en cada caso, es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R^6 o piridinilo sustituido con 0-2 R^6 ;
 R^2 , en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno y C_{1-2} alquilo;
 R^3 , en cada caso, se selecciona independientemente de: C_{1-4} alquilo sustituido con C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} alcoxi sustituido con C_{1-4} alcoxi;
 R^{4a} , en cada caso, se selecciona independientemente de: H y metilo;
 R^5 , en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, C_{1-4} haloalquilo y C_{1-6} alcoxi; y
25 R^6 , en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, C_{1-6} alquilo y C_{1-4} alcoxi.

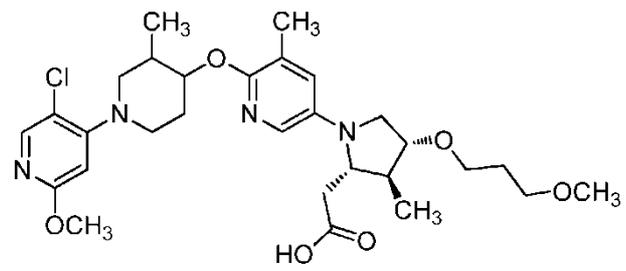
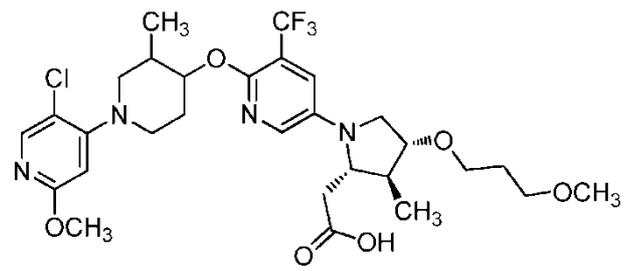
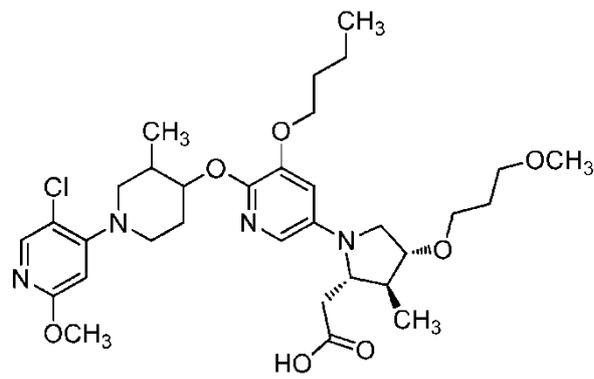
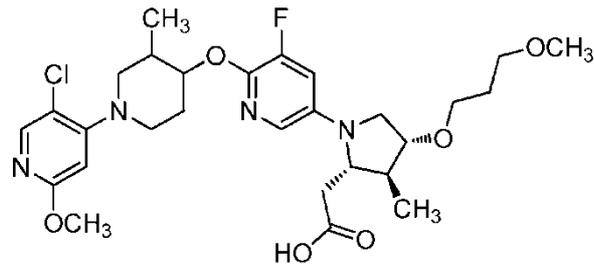
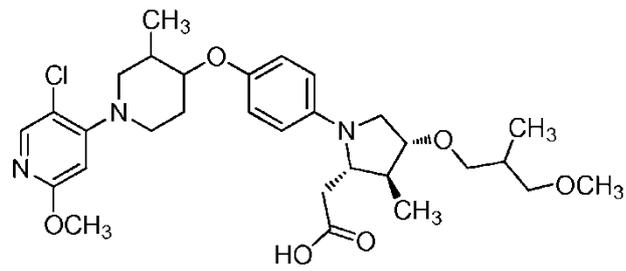
9. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de

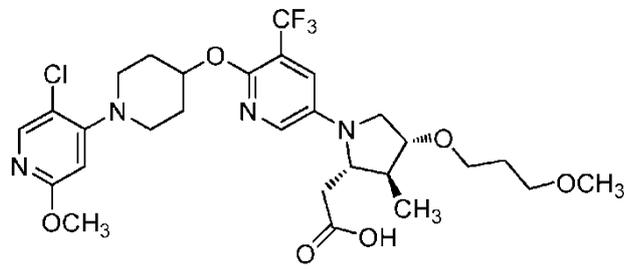
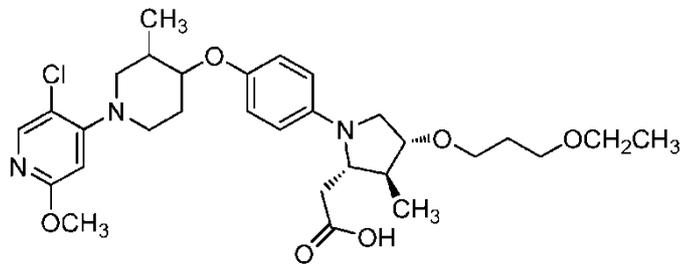
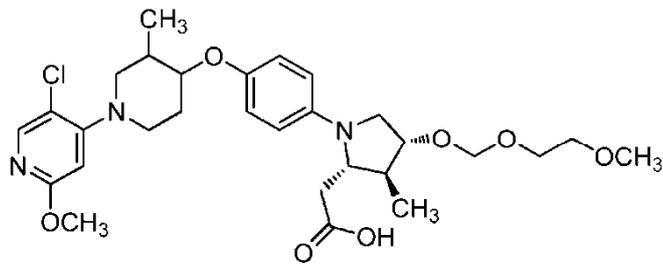
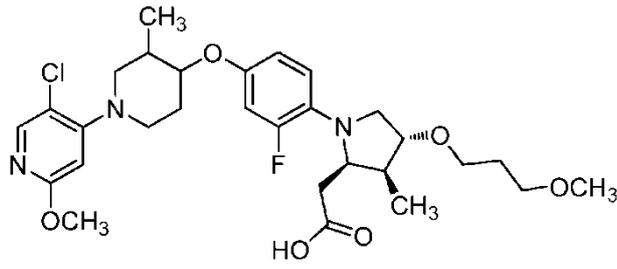
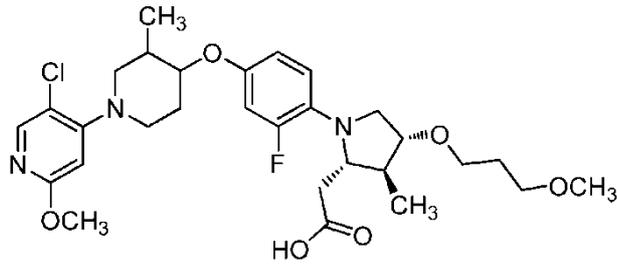


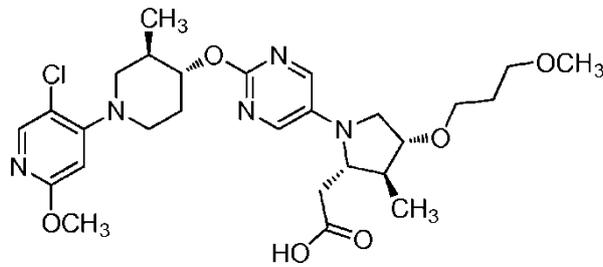
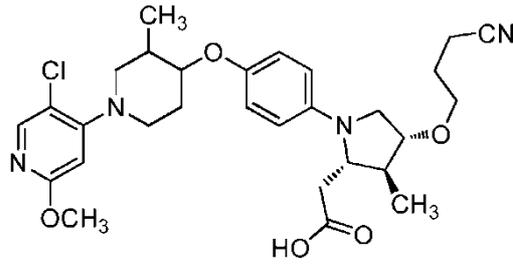
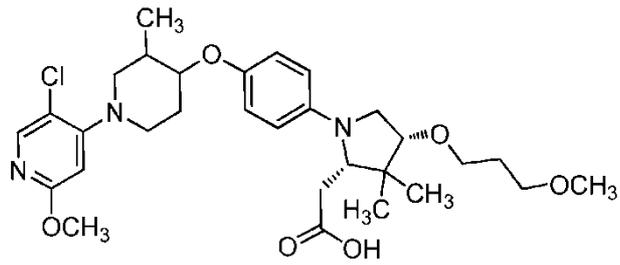








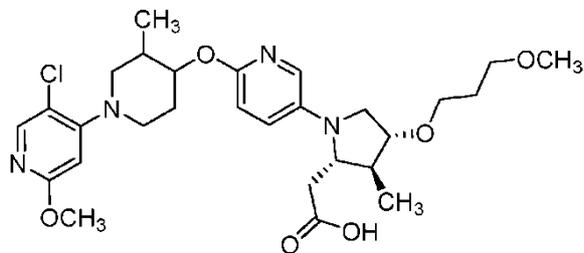
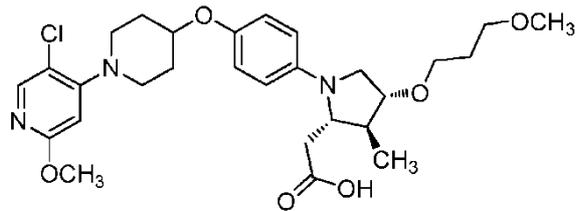


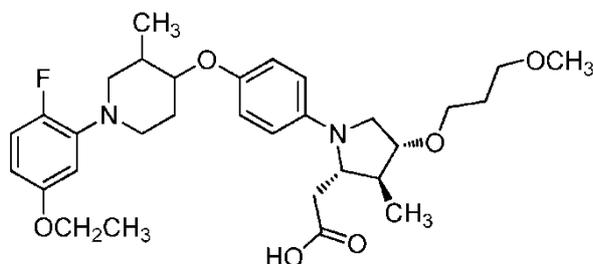
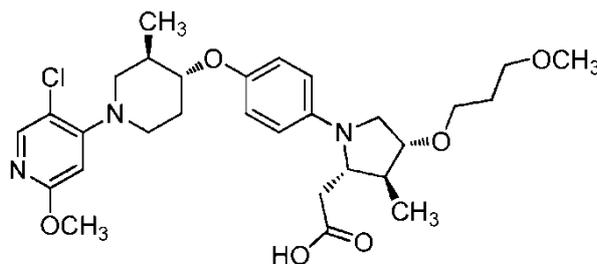
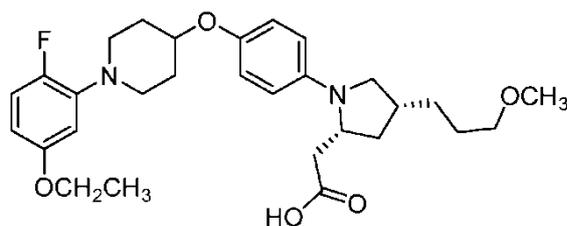


o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.

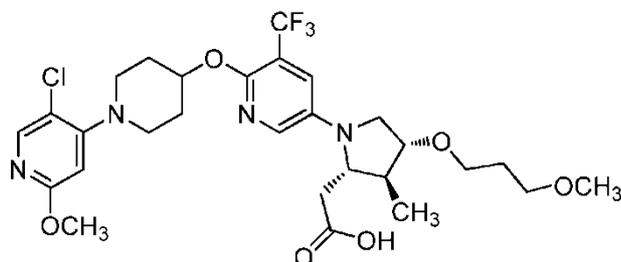
5

10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de





y



- 5 o un estereoisómero, un tautómero, una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, un polimorfo o un solvato de los mismos.
11. Una composición farmacéutica caracterizada por que comprende un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico y el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y opcionalmente comprende además uno o más agentes terapéuticos distintos adecuados seleccionados entre: agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes contra la obesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes contra la reestenosis, agentes antipancreáticos, hipolipemiantes, anorexígenos y supresores del apetito.
12. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada por que comprende además un inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV y/o un inhibidor del transportador de sodio-glucosa 2.
13. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para usarse en terapia.
14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para usarse en el tratamiento de diabetes, hiperglucemia, tolerancia a la glucosa alterada, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, nefropatía diabética, lesión renal aguda, síndrome cardiorenal, síndrome coronario agudo, cicatrización tardía, aterosclerosis y sus secuelas, actividad cardíaca anormal, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia de miocardio, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, hepatopatía grasa, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, lipoproteína de

alta densidad (HDL), lipoproteína de baja densidad (LDL), isquemia no cardíaca, pancreatitis, trastornos lipídicos, y enfermedades hepáticas, tales como EHNA (esteatohepatitis no alcohólica), HPGNA (hepatopatía grasa no alcohólica), cirrosis hepática, enfermedades intestinales inflamatorias que incorporan colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, osteoartritis, nefritis, psoriasis, dermatitis atópica e inflamación cutánea.

- 5
15. Un compuesto para usarse de conformidad con las reivindicaciones 13 o 14, en donde el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 es adaptado para ser administrado de manera simultánea, separada o secuencial con uno o más agentes terapéuticos adicionales.