

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 973**

51 Int. Cl.:

**C07D 307/79** (2006.01)

**C07C 255/54** (2006.01)

**C07C 231/12** (2006.01)

**C07C 59/68** (2006.01)

**A61K 31/19** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/US2014/025187**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14159802**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14721602 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 2970172**

54 Título: **Moduladores de GPR120 de ácido biciclo[2.2.2]**

30 Prioridad:

**14.03.2013 US 201361782396 P**

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

**11.06.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SHI, YAN;  
ZHANG, HAO;  
CHENG, PETER T.W. y  
TAO, SHIWEI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 765 973 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Moduladores de GPR120 de ácido biciclo[2.2.2]

**5 Campo de la invención**

La presente invención proporciona nuevos compuestos de biciclo[2.2.2], y análogos de los mismos, que son moduladores del receptor GPR120 acoplado a la proteína G, a composiciones que los contienen y a métodos para usarlos, por ejemplo, para el tratamiento de la diabetes y afecciones relacionadas.

10

**Antecedentes de la invención**

La diabetes mellitus es un trastorno progresivamente debilitante de proporciones epidémicas que produce varias complicaciones microvasculares y macrovasculares y morbilidad. El tipo más habitual de diabetes, la diabetes de tipo 2, se caracteriza por una resistencia a la insulina creciente asociada con una secreción de insulina inadecuada después de un periodo de hiperinsulinemia compensatoria. Se sabe que los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), tales como los ácidos grasos omega-3, mejoran la sensibilidad a la insulina. La sensibilidad a la insulina puede mejorarse ejerciendo efectos antiinflamatorios en monocitos y/o macrófagos y/o aumentando la captación de glucosa en el tejido adiposo y muscular. GPR120 es un receptor unido a membrana que responde a los AGPI que se expresa preferiblemente en tejido adiposo y monocitos/macrófagos. Para disminuir la carga médica de la diabetes de tipo 2 a través de un control glucémico mejorado, los compuestos moduladores de GPR120 prometen ejercer un efecto sensibilizador a la insulina, así como una combinación potencial con una amplia gama de fármacos antidiabéticos.

15

20

25

El documento WO2007071966 describe compuestos para el mismo uso que tienen un enlazador diferente y un sustituyente diferente en el heteroanillo.

La presente invención se refiere a novedosos compuestos de ácido bicíclico sustituido que tienen la capacidad de modular GPR120. Por tanto, dichos compuestos son potencialmente útiles para el tratamiento o la profilaxis de diabetes y afecciones relacionadas.

30

**Sumario de la invención**

La presente invención proporciona compuestos de biciclo [2.2.2], y análogos de los mismos, que son útiles como moduladores de GPR120, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

35

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

40

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

45

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con GPR120, tales como diabetes y afecciones relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes, las complicaciones macrovasculares asociadas con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y las afecciones que lo componen, trastornos del metabolismo de la glucosa, obesidad y otras enfermedades.

50

Los compuestos de la invención pueden usarse en terapia.

Los compuestos de la invención pueden usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con GPR120.

55

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

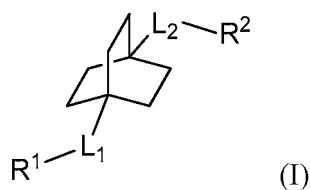
Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

60

**Descripción detallada de la invención****I. COMPUESTOS DE LA INVENCION**

65

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



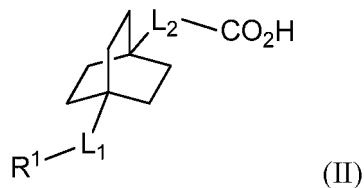
o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en la que:

- 5 L<sub>1</sub> es independientemente L<sub>4</sub>-O u O-L<sub>4</sub>;  
 L<sub>2</sub> es independientemente un enlazador de hidrocarburo sustituido con 0-2 R<sup>c</sup> o un enlazador de hidrocarburo-heteroátomo sustituido con 0-2 R<sup>c</sup>; en la que dicho enlazador de hidrocarburo tiene de uno a seis átomos de carbono y puede ser lineal o ramificado, saturado o insaturado; y dicho enlazador de hidrocarburo-heteroátomo tiene de uno a cuatro átomos de carbono y un grupo seleccionado de O, -CO-, S, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, NH y N(alquilo C<sub>1-4</sub>);
- 10 L<sub>4</sub> es independientemente un enlace o un enlazador de hidrocarburo; en la que dicho enlazador de hidrocarburo tiene de uno a cuatro átomos de carbono y puede ser lineal o ramificado;  
 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de: carbociclo C<sub>6-10</sub> y un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR<sup>b</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>; en la que dicho carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R<sup>3</sup> y 0-1 R<sup>4</sup>;
- 15 R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de: CO<sub>2</sub>H y -CONHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>);  
 R<sup>3</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquiltio C<sub>1-4</sub>, y NO<sub>2</sub>;  
 R<sup>4</sup> es independientemente -L<sub>3</sub>-R<sup>5</sup>;
- 20 L<sub>3</sub> se selecciona independientemente de: un enlace, O, y C(=O);  
 R<sup>5</sup> se selecciona independientemente de: fenilo y un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR<sup>b</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>; en la que cada resto en el anillo está sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>;
- 25 R<sup>a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>b</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente de: H, alquilo C<sub>1-4</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-(fenilo sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>);  
 R<sup>c</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, y alcoxi C<sub>1-4</sub>;  
 R<sup>d</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>; y  
 p, independientemente en cada caso, se selecciona de 0, 1 y 2.

30 En un segundo aspecto, la presente invención incluye un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance del primer aspecto, en la que:

- 35 L<sub>1</sub> es independientemente L<sub>4</sub>-O u O-L<sub>4</sub>;  
 L<sub>2</sub> es independientemente un enlazador de hidrocarburo sustituido con 0-1 R<sup>c</sup> o un enlazador de hidrocarburo-heteroátomo sustituido con 0-1 R<sup>c</sup>; en la que dicho enlazador de hidrocarburo tiene de uno a seis átomos de carbono y puede ser lineal o ramificado, saturado o insaturado; y dicho enlazador de hidrocarburo-heteroátomo tiene de uno a cuatro átomos de carbono y un grupo seleccionado de O, -CO- y S;
- 40 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de: fenilo, indanilo, naftilo, y un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR<sup>b</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>; en la que cada resto en el anillo está sustituido con 0-4 R<sup>3</sup> y 0-1 R<sup>4</sup>; y  
 R<sup>4</sup> se selecciona independientemente de: tienilo, oxadiazolilo, y -L<sub>3</sub>-fenilo; en la que cada resto en el anillo está sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>.

45 En un tercer aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (II):



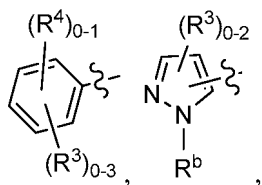
- 50 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance del primer o del segundo aspecto, en la que:

L<sub>1</sub> es independientemente L<sub>4</sub>-O u O-L<sub>4</sub>;  
 L<sub>2</sub> es independientemente un enlazador de hidrocarburo o un enlazador de hidrocarburo-heteroátomo; en la que

dicho enlazador de hidrocarburo tiene de uno a cinco átomos de carbono y puede ser lineal o ramificado, saturado o insaturado; y dicho enlazador de hidrocarburo-heteroátomo tiene de uno a cinco átomos de carbono y puede ser lineal o ramificado, y tiene de uno a tres átomos de carbono y un O;

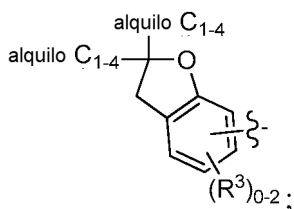
$L_4$  es independientemente un enlace o  $CH_2$ ;

5  $R^1$  se selecciona independientemente de:



y

10



$R^3$ , en cada caso, se selecciona independientemente de:  $NO_2$ , halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alquiltio  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , haloalcoxi  $C_{1-4}$ , y haloalquiltio  $C_{1-4}$ ;

15  $R^4$  se selecciona independientemente de: tienilo, oxadiazolilo, y  $-L_3$ -fenilo; en la que cada resto en el anillo está sustituido con 0-2  $R^a$ ;

$L_3$  es independientemente un enlace, O o  $C(=O)$ ;

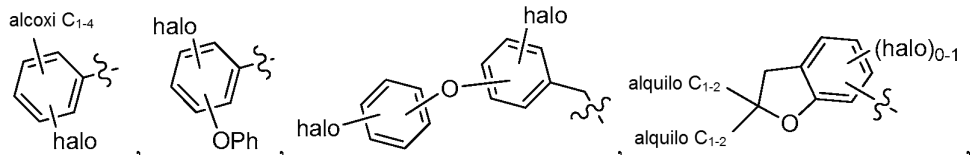
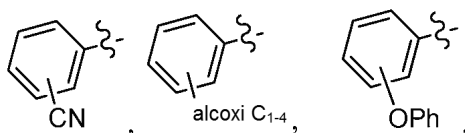
$R^a$ , en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno y alquilo  $C_{1-4}$ ; y  $R^b$  es independientemente fenilo sustituido con 0-2 halo.

20

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

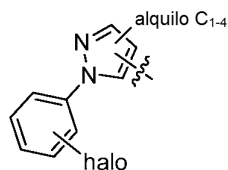
25  $L_2$  se selecciona independientemente de:  $CH_2CH_2$ ,  $CH_2CH_2CH_2$ ,  $CH=CH$ ,  $CH_2OCH_2$ ; y

$R^1$  se selecciona independientemente de:



30

y

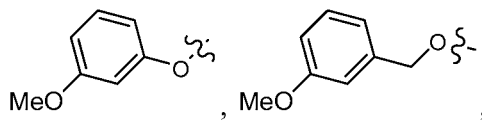


35

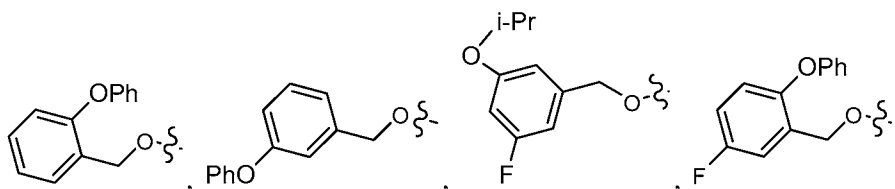
En un quinto aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del ámbito de cualquiera de los

aspectos anteriores, en las que:

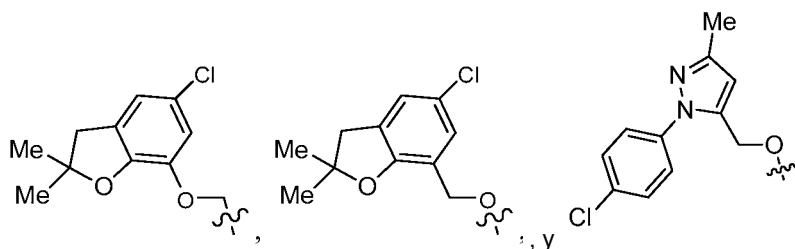
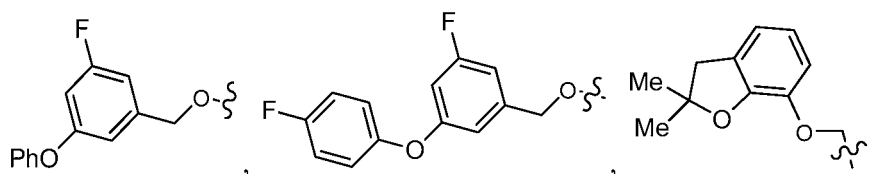
R<sup>1</sup>-L<sub>1</sub>- se selecciona independientemente de:



5



10



15

En un sexto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de los ejemplos ilustrados dentro del alcance del primer aspecto, o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo.

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

20 En otro aspecto, R<sup>1</sup> es independientemente fenilo sustituido con 0-4 R<sup>3</sup> y 0-1 R<sup>4</sup>.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CE<sub>50</sub> de hGPR120 ≤10 μM.

25

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CE<sub>50</sub> de hGPR120 ≤5 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CE<sub>50</sub> de hGPR120 ≤1 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CE<sub>50</sub> de hGPR120 ≤0,5 μM.

## 30 II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

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

35

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

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

mismos.

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

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

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

20 En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que los agentes terapéuticos adicionales son, por ejemplo, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) (por ejemplo, un miembro seleccionado de saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, linagliptina y alogliptina), un inhibidor del transportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2) (por ejemplo, un miembro seleccionado de dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y remagliflozina), un agonista de GPR40/FFAR1 (receptor de ácidos grasos libres 1) (por ejemplo, TAK-875), y/o un inhibidor de MGAT2 (monoacilglicerol transferasa 2) (por ejemplo, compuestos del documento WO 2012/124744, o el compuesto (S)-10 de Bioorg. Med. Chem. Lett. (2013), doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.02.084>).

25 En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que los agentes terapéuticos adicionales son, por ejemplo, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor del transportador 2 de sodio-glucosa y un inhibidor de 11b-HSD-1.

30 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados con GPR120, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, en solitario, u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

35 Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de GPR120 que se pueden prevenir, modular o tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, nefropatía diabética, lesión renal aguda, síndrome cardiorrenal, cicatrización retardado de las heridas, aterosclerosis y sus secuelas, funcionamiento cardíaco anómalo, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia miocárdica, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, esteatosis hepática, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), trastornos lipídicos, y enfermedades hepáticas tales como NASH (esteatohepatitis no alcohólica), NAFLD (enfermedad del hígado graso no alcohólico) y cirrosis hepática.

45 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de diabetes, hiperglucemia, diabetes gestacional, obesidad, dislipidemia e hipertensión, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, en solitario, u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

50 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de diabetes, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, en solitario, u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

55 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de hiperglicemia, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, en solitario, u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

60 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de obesidad, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, en solitario, u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

65 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de

dislipidemia, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, en solitario, u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

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

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en terapia para el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con GPR120.

10 En otra realización, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados con GPR120.

15 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) para el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados con GPR120, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de un primer y un segundo agente terapéutico, en el que el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención. Preferiblemente, el segundo agente terapéutico, por ejemplo, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) (por ejemplo, un miembro seleccionado de saxagliptina, sitagliptina, linagliptina, vildagliptina y alogliptina).

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

25 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con GPR120.

30 En los casos en los que se desee, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con uno o más tipos diferentes de agentes antidiabéticos y/o uno o más tipos diferentes de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección. El otro tipo de agente antidiabético que se puede emplear opcionalmente junto con el modulador del receptor GPR120 de la presente invención puede ser uno, dos, tres o más agentes antidiabéticos o agentes antihiperoglucémicos que pueden administrarse por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección para producir un beneficio farmacológico adicional.

35 El agente antidiabético utilizado junto con el modulador del receptor GPR120 de la presente invención incluyen, pero sin limitación, secretagogos de la insulina o sensibilizantes de la insulina, otros moduladores del receptor GPR120 u otros agentes antidiabéticos. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP4) (por ejemplo, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina y vildagliptina), biguanidas (por ejemplo, metformina y fenformina), sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, glimepirida y glipizida), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), agonistas de PPAR $\gamma$ , tales como tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas dobles de PPAR  $\alpha/\gamma$  (por ejemplo, muraglitazar, peligliptazar, tesaglitazar y aleglitazar), activadores de glucocinasa (por ejemplo, PF-04937319 y AMG-151), moduladores del receptor GPR119 (por ejemplo, MBX-2952, PSN821 y APD597), inhibidores del transportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2) (por ejemplo, dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y remagliflozina), agonistas del receptor GPR40 (por ejemplo, TAK-875), análogos de amilina, tales como pramlintida y/o insulina.

50 El modulador del receptor GPR120 de la presente invención también puede usarse opcionalmente junto con agentes para tratar complicaciones de la diabetes. Estos agentes incluyen inhibidores de PKC y/o inhibidores de AGE.

55 El modulador del receptor GPR120 de la presente divulgación también puede emplearse opcionalmente en combinación con uno o más agentes hipofágicos y/o de pérdida de peso, tales como dietilpropión, fendimetrazina, fentermina, orlistat, sibutramina, lorcaserina, pramlintida, topiramato, antagonistas del receptor MCHR1, oxintomodulina, naltrexona, péptido amilina, moduladores del receptor de NPY Y5, moduladores del receptor de NPY Y2, moduladores del receptor de NPY Y4, cetilistat, moduladores de los receptores 5HT2c, inhibidores de MGAT2, y similares. El modulador del receptor GPR120 de la presente invención también se puede emplear junto con un agonista del receptor del péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1 R), tal como exenatida, liraglutida, GLP-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37), que pueden administrarse por inyección, por vía intranasal o mediante dispositivos transdérmicos o bucales.

60 La presente invención se puede llevar a cabo en otras formas específicas sin separarse del espíritu o atributos esenciales de la misma. La presente invención abarca todas las combinaciones de los aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones

adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se entiende que cualquier elemento de una realización se combina con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

### 5 III. QUÍMICA

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

Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos *cis* y *trans* (o E y Z) de los compuestos de la presente invención y  
20 pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas estereoisoméricas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios fabricados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos  
25 enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del ámbito de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libres en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u  
30 otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.  
35

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

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquileo" incluya grupos  
40 hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alquilo C<sub>1-6</sub>" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno que está reemplazado por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo), y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C<sub>0</sub>" o "alquileo C<sub>0</sub>", se pretende indicar un enlace directo.  
45

"Alquenilo" o "alquenileo" pretende incluir cadenas de hidrocarburo tanto de configuración lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferiblemente de uno a dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C<sub>2</sub>  
50 a C<sub>6</sub>" o "alquenilo C<sub>2-6</sub>" (o alquenileo), pretende incluir grupos alquenilo C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Por ejemplo, "Alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>" o "alcoxi C<sub>1-6</sub>" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono  
55 indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.

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



"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono, unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C<sub>1-6</sub>", pretende incluir grupos haloalcoxi C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De manera similar, "haloalquilitio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas anulares mono, sistemas anulares bi- o poli-cíclicos. Por ejemplo, "cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>" o "cicloalquilo C<sub>3-6</sub>" pretende incluir grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo. El término "cicloalqueno" se refiere a grupos alqueno ciclados. Cicloalqueno C<sub>4-6</sub> pretende incluir grupos cicloalqueno C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen, pero sin limitación, ciclobuteno, ciclopenteno y ciclohexeno.

Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros estable, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobuteno, ciclopentilo, ciclohexeno, ciclohexilo, ciclohepteno, cicloheptilo, ciclohepteno, adamantilo, ciclooctano, cicloocteno, ciclooctadieno, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluoreno, fenilo, naftilo, indano, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos con puentes también se incluyen en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique de otro modo, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, indano y tetrahidronaftilo. Cuando se usa el término "carbociclo", se pretende incluir "arilo". Se produce un anillo puenteado cuando uno o más, preferiblemente de uno a tres, átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Cabe apreciar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

Grupos "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo y naftilo. Los restos arilo se conocen bien y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13<sup>a</sup> Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "Arilo C<sub>6-10</sub>" se refiere a fenilo y naftilo.

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

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

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo,

benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahydrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

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

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

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

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

Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomos tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en la que R es H u otro sustituyente, en caso de estar definido). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, en la que p es 0, 1 o 2).

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

Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo

de heteroátomos tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en la que R es H u otro sustituyente, en caso de estar definido). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir,  $N \rightarrow O$  y  $S(O)_p$ , en la que p es 0, 1 o 2).

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

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

El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato o una especie cargada positivamente tal como sodio ( $Na^+$ ), potasio ( $K^+$ ), calcio ( $Ca^{2+}$ ), amonio ( $R_nNH_m^+$  donde  $n = 0-4$  y  $m = 0-4$ ) y similares.

Cuando se usa un anillo puentado dentro de una estructura de anillo, esto indica que la estructura de anillo puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.

Como se usa en el presente documento, el término "grupo protector de amina" significa cualquier grupo conocido en la técnica de la síntesis orgánica para la protección de grupos amina que sea estable a un agente reductor de éster, una hidrazina disustituída, R4-M y R7-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente de ciclación. Dichos grupos protectores de amina que encajan en estos criterios incluyen los enumerados en Wuts, P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4ª Edición, Wiley (2007) y *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981), cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia. Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero sin limitación, los siguientes: (1) los de tipo acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo; (2) los de tipo carbamato aromático, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilo sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc); (3) los de tipo carbamato alifático, tales como *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) los tipo alquil carbamato cíclicos tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) los tipo alquilo, tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano, tal como trimetilsilano; (7) los tipo que contienen tiol, tales como feniltiocarbonilo y ditasuccinoilo; y (8) los de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y los de tipo alquilo sustituidos, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y t-butilo; y los de tipo trialquilsilano, tales como trimetilsilano.

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

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

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

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

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

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

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

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

Pueden sintetizarse sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; en general, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Allen, L.V., Jr., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22ª edición, Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido (2012), cuya divulgación se incorpora al presente documento por referencia.

Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco dentro del alcance y el espíritu de la invención. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos véase:

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., A Textbook of Drug Design and Development, págs. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);
- c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);
- d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988);
- e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984);
- f) Rautio, J. et al., Nature Rev. Drug Discovery, 7: 255-270 (2008), y
- g) Rautio, J., ed., Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Vol. 47, Wiley-VCH (2011).

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

La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, R.U. (Segunda edición, reproducido en 2006); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology,

VCHA y Wiley-VCH, Zúrich, Suiza (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Tercera edición, Academic Press, San Diego, CA (2008).

5 La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C. Pueden prepararse compuestos marcados isotópicamente de la invención generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

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

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

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
Bu	butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Hex	hexano
MeOH	metanol
EtOH	etanol
<i>i</i> -PrOH o IPA	isopropanol
AcOH u HOAc	ácido acético
Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de plata
AgOAc	acetato de plata
AgOTf	triflato de plata
CDCl <sub>3</sub>	deutero-cloroformo
CHCl <sub>3</sub>	cloroformo
ADNc	ADN complementario
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
EtOAc	acetato de etilo
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
AlCl <sub>3</sub>	cloruro de aluminio
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	diclorometano

CH <sub>3</sub> CN o ACN	acetonitrilo
CS <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato de cesio
HCl	ácido clorhídrico
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ácido sulfúrico
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	carbonato potásico
KCN	cianuro de potasio
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Pd/C	paladio sobre carbono
PhSO <sub>2</sub> Cl	cloruro de bencenosulfonilo
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	diisopropiletilamina
PS	poliestireno
SiO <sub>2</sub>	óxido de sílice/gel de sílice
SnCl <sub>2</sub>	cloruro de estaño (II)
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN <sub>2</sub>	trimetilsilildiazometano
KOAc	acetato potásico
MgSO <sub>4</sub>	sulfato de magnesio
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro sódico
NaH	hidruro sódico
NaHCO <sub>3</sub>	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	sulfito sódico
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	sulfato sódico
NH <sub>3</sub>	amoniaco
NH <sub>4</sub> Cl	cloruro de amonio
NH <sub>4</sub> OH	hidróxido de amonio

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

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

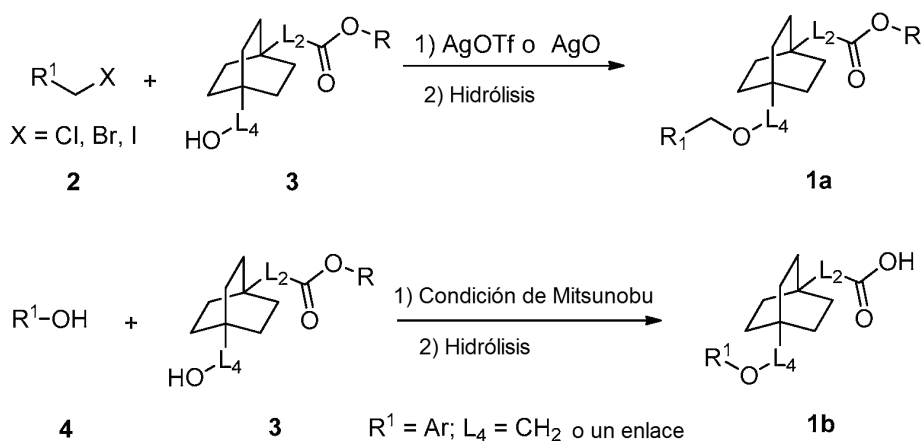
## SÍNTESIS

Pueden prepararse los compuestos de Fórmula (I) mediante los procesos a modo de ejemplo descritos en los siguientes esquemas y ejemplos funcionales, así como en procedimientos relevantes publicados en la literatura que son usados por un experto en la técnica. Los reactivos y procedimientos a modo de ejemplo para estas reacciones aparecen a partir de ahora en el presente documento y en los ejemplos de trabajo. La protección y la desprotección en los procesos que siguen pueden llevarse a cabo por procedimientos habitualmente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Wuts, P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición, Wiley (2007)). Se encuentran métodos generales de síntesis orgánica y transformación de grupos funcionales en: Trost, B.M. et al., eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, Nueva York, NY (1991); Smith, M.B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, sexta edición, Wiley & Sons, Nueva York, NY (2007); Katritzky, A.R. et al., eds., *Comprehensive*

Organic Functional Groups Transformations II, segunda edición, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, NY (1999), y las referencias en los mismos.

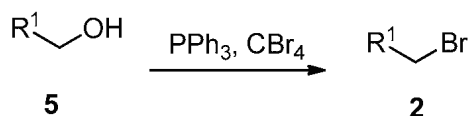
- 5 La síntesis general de los compuestos de Fórmula **1a** y **1b** se describe en el Esquema 1. El alcohol **3** se alquila con haluro de alquilo **2** usando triflato de plata o condiciones mediadas por óxido de plata (Burk et al., Tetrahedron Lett., 35:8111 (1994)), seguido de hidrólisis con una base (es decir, NaOH 1 N o LiOH 1 N) para proporcionar el ácido **1a**. Como alternativa, el alcohol **3** puede alquilarse en condiciones de reacción de Mitsunobu (por ejemplo, Swamy, K. et al., Chem. Rev., 109:2551 (2009)) y después hidrólisis básica para proporcionar el compuesto **1b** como también se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



- 15 Los haluros de alquilo **2** están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de sus alcoholes correspondientes de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía. El esquema 2 representa un método típico para sintetizar el haluro de alquilo **2**.

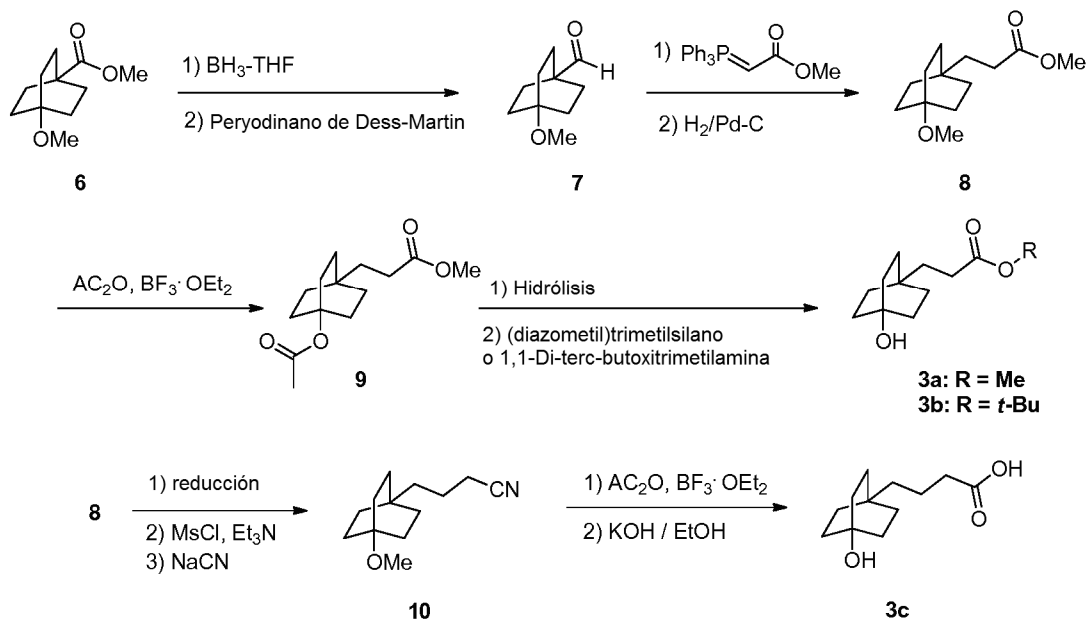
Esquema 2



- 20 Los esquemas 3 y 4 ilustraron las síntesis del intermedio de alcohol **3**. La reducción del ácido **6** (Adcock et al., J. Org. Chem., 47:2951 (1982)) con  $\text{BH}_3\text{-THF}$  proporciona el alcohol correspondiente, que se trata con peryodinano de Dess-Martin para proporcionar el aldehído de yoduro **7**. La reacción de Wittig con 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de metilo y después la hidrogenación proporcionan el éster **8**. El éter metílico en **8** se convierte entonces en el diéster **9** usando  $\text{Ac}_2\text{O}$  y  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ . La hidrólisis básica de **9** proporciona el ácido carboxílico correspondiente, que se esterifica para proporcionar el intermedio de alcohol **3a** o **3b**.

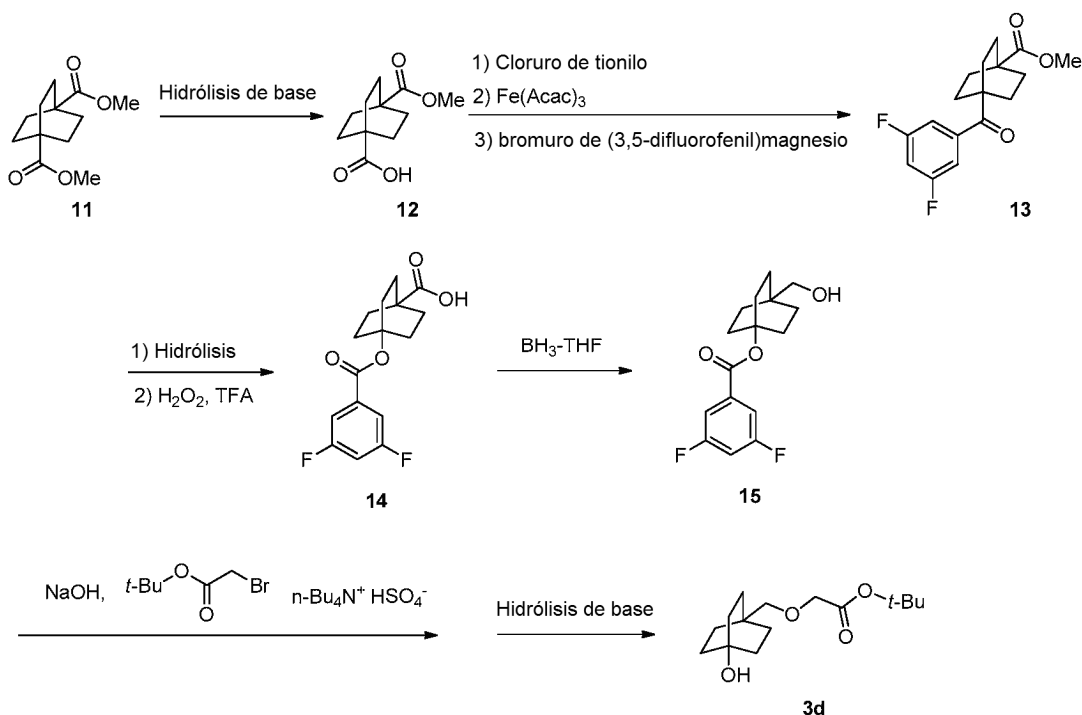
- 30 El éster **8** también puede convertirse en el cianuro **10** en una secuencia de tres etapas (reducción en su alcohol, conversión en su mesilato y después tratamiento con cianuro de sodio). El éter metílico en **10** se convierte entonces en un éster (desmetilación seguido de acetilación) en condiciones de  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ , seguido de hidrólisis de base final para proporcionar el intermedio **3c**.

Esquema 3



El esquema 4 ilustra las síntesis del intermedio de alcohol **3d**. La hidrólisis básica del diéster **11** proporciona el monoácido **12**, que se convierte en la cetona **13** mediante la reacción del cloruro de ácido correspondiente con bromuro de (3,5-difluorofenil) magnesio en presencia de sal de acetilacetona de hierro (III). Después de la hidrólisis del éster metílico, una oxidación Baeyer-Villiger de la cetona usando, por ejemplo,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , proporciona el benzoato **14**. La reducción en borano del ácido carboxílico **14** proporciona el alcohol correspondiente, que se alquila con 2-bromoacetato de *tert*-butilo en condiciones básicas para dar el correspondiente éster *tert*-butílico. La hidrólisis mediada por base selectiva final del 3,5-difluorobenzoato proporciona el intermedio de alcohol **3d**.

Esquema 4



#### IV. BIOLOGÍA

15 La diabetes mellitus es una enfermedad grave que afecta a más de 100 millones de personas en todo el mundo. Se diagnostica como un grupo de trastornos caracterizados por anomalías en la homeostasis de la glucosa, que da



como resultado una glucosa en sangre elevada. La diabetes es un síndrome con componentes metabólicos, vasculares y neuropáticos interrelacionados. La anomalía metabólica generalmente se caracteriza por hiperglucemia y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas causadas por la secreción de insulina ausente o reducida y/o la secreción de insulina ineficaz. El síndrome vascular consiste en anomalías de los vasos sanguíneos, que producen complicaciones cardiovasculares, retinales y renales. Las anomalías en los sistemas nerviosos autónomo y periférico también son parte del síndrome diabético. Sorprendentemente, la diabetes es la cuarta causa principal de muerte global por enfermedad, la principal causa de insuficiencia renal en los países desarrollados, la principal causa de pérdida de visión en países industrializados, y tiene el mayor aumento de la prevalencia en los países en vías de desarrollo.

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

Recientemente, se informó que cinco GPCR (FFAR1 (GPR40), FFAR2 (GPR43), FFAR3 (GPR41), GPR84, y GPR120) reconocen ácidos grasos libres, FFAR1 reconoce ácidos grasos de cadena media-larga como ácido palmítico y ácido linoleico, FFAR2 y FFAR3 reconoce ácidos grasos de cadena corta como acetato y butirato, mientras que GPR84 reconoce ácidos grasos de cadena media como ácido láurico. GPR120 reconoce los ácidos grasos de cadena larga, especialmente EPA y DHA (Im, *Progress in Lipid Research*, 51:232-237(2012)). Se ha detectado GPR120 en macrófagos, células dendríticas, adipocitos, células claras en el epitelio de los bronquiolos y células L enteroendocrinas en el colon (Miyachi et al., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, 379:427-434 (2009)). Se investigó el mecanismo antiinflamatorio de los ácidos grasos omega-3 usando ratones knock-out GPR120 (Oh et al., *Cell*, 142:687-698 (2010)). Sugirieron que la activación de GPR120 por DHA interactúa con TAB1 a través de b-arrestina-2, y que esta interacción interrumpe la activación de TAK1 por LPS o TNF-alfa, suprimiendo las respuestas inflamatorias a través de NF- $\kappa$ B y JNK en macrófagos y células dendríticas (Oh et al., *Cell*, 142:687-698 (2010)). Además, se demostró que la activación de GPR120 mejora la absorción de glucosa inducida por insulina en tejidos adiposos a través de proteínas Gq/11 y PI 3-quinasa.

De manera similar, los ratones con deficiencia de GPR120 alimentados con una dieta alta en grasas desarrollan obesidad, intolerancia a la glucosa e hígado graso con diferenciación de adipocitos y lipogénesis disminuidas y lipogénesis hepática mejorada (Ichimura et al., *Nature*, 483(7389):350-354 (2012)). La resistencia a la insulina en dichos ratones se asoció con una señalización de insulina reducida y una inflamación aumentada en el tejido adiposo. En los seres humanos, la expresión de GPR120 en el tejido adiposo fue significativamente mayor en individuos obesos que en los controles delgados. La secuenciación del gen GPR120 en los sujetos obesos reveló una mutación nociva perjudicial (p.R270H) que inhibe la actividad de señalización de GPR120. Además, la variante p.R270H se asoció con un mayor riesgo de obesidad en las poblaciones europeas.

Dado el aumento en todo el planeta de la población de pacientes afectada por diabetes de tipo 2, existe necesidad de terapias novedosas que sean eficaces con mínimos acontecimientos adversos. Para disminuir la carga médica de la diabetes de tipo 2 a través de un control glicémico mejorado, se investigan aquí los compuestos moduladores de GPR120 de la presente invención para determinar su capacidad de aumentar la tolerancia a la glucosa, así como así como su combinación potencial con una amplia gama de fármacos antidiabéticos.

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

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

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

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier organismo humano o no humano que podría beneficiarse potencialmente del tratamiento con un modulador de GPR120. Los sujetos ilustrativos incluyen seres humanos de cualquier edad con factores de riesgo de enfermedad metabólica. Los factores de riesgo

habituales incluyen, pero sin limitación, la edad, el sexo, el peso, los antecedentes familiares o los signos de resistencia a la insulina, tales como acantosis nigricans, hipertensión, dislipidemia, o síndrome del ovario poliquístico (PCOS).

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

10 Como se usa en el presente documento, "prevenir" o "prevención" abarca el tratamiento preventivo (es decir, profilaxis y/o reducción del riesgo) de una patología subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, dirigidas a la probabilidad de la aparición de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva basado en factores que se conocen que aumentan el riesgo de padecer un estado clínico de la enfermedad para la población general. Las terapias de "profilaxis" pueden dividirse en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no ha presentado una patología clínica, mientras que la prevención secundaria se define como prevenir una segunda aparición de la misma patología clínica, o una similar. Como se usa en el presente documento, "reducción del riesgo" abarca terapias que reducen la incidencia del desarrollo de una patología clínica. Como tales, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

25 Se pretende que "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención que sea eficaz cuando se administra sola o en combinación para modular GPR120 y/o prevenir o tratar los trastornos enumerados en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto preventivo o terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o de manera simultánea.

30 La actividad de GPR120 se controló midiendo la fosforilación de ERK (pERK), ya que se sabe que los receptores de proteína G activan la cascada de señalización de ERK directamente y/o a través del reclutamiento de arrestina que sirve como un andamiaje para eventos de señalización aguas abajo. Las moléculas que activaron GPR120 con potencia y eficacia suficientes en el ensayo pERK que también poseían propiedades farmacocinéticas deseables se evaluaron en ratones para reducir la glucosa mediante el control de la disposición de una carga de glucosa oral mediante una prueba de tolerancia a la glucosa oral (oGTT).

35 Ensayo AlphaScreen SureFire de GPR120 pERK

40 Los ensayos de ERK fosforilada intracelular mediada por GPR120 humano y de ratón se establecieron usando células CHO12 transfectadas de forma estable con la forma corta del receptor GPR120 humano o de ratón. Las células se cultivaron en medio de crecimiento que consistía en medio F-12 (Invitrogen Cat. N.º 11765) con carbón al 5 %/Dextrano FBS (Invitrogen Cat. N.º 12676-029), 500 µg/ml de GENETICIN® (Life Technologies Cat. N.º 10131-027) y 250 µg/ml de Zeocina (Invitrogen Cat. N.º R250-01). Las células se crioconservaron a una concentración de  $2 \times 10^7$  células/ml, en carbón al 90 %/Dextrano FBS y DMSO al 10 %, y se congelaron en nitrógeno líquido con un bajo número de pases.

45 Para el ensayo pERK, se descongelaron rápidamente  $2 \times 10^7$  células/ml de células humanas y de ratón crioconservadas en un baño de agua a 37 °C y se añadieron a un matraz T-225 que contenía 50 ml de medio de crecimiento. Los matraces se colocaron en una incubadora de cultivo de tejidos durante la noche (37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %). Al día siguiente, las células se cosecharon con tripsina (Gibco Cat. N.º 25300-054), se resuspendieron en medio de crecimiento que contenía suero y se contaron usando un Cellometer y el volumen se ajustó a una concentración de  $0,6 \times 10^6$  células/ml. Las células se sembraron en placas de cultivo de tejido de fondo transparente de 384 pocillos (BD Cat. N.º 353962) a 50 µl/pocillo, para una densidad de 30,000 células/pocillo usando un MULTIDROP® y se incubaron durante 16-18 horas (durante una noche) a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5 %. Al día siguiente, las células se privaron de suero en 30 µl de medio F-12 sin suero ni antibióticos durante 2 horas a 37 °C.

55 Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie 3 veces, en 11 puntos en DMSO en una placa de ensayo REMP (Matrix Cat. N.º 4307) por Tecan y se transfirieron 5 µl a una placa fuente ECHO (Labcyte Cat. N.º LC-0200). Después, las células se estimularon con 50 nl de diluciones de compuestos usando el manipulador de líquido ECHO durante 7 minutos a 37 °C. Los compuestos oscilaron entre las concentraciones finales de ensayo de 33,33 µM a 0,56 nM.

60 A continuación, los medios se volcaron y las células se lisaron con 20 µl de tampón de lisis 1x del kit AlphaScreen SureFire Phospho-ERK 1/2 (Perkin Elmer Cat. N.º 6760617M). El tampón de lisis se diluyó 5 veces con agua antes de su uso. La placa se agitó en un agitador durante 10 minutos, después de lo cual se transfirieron 2 µl a una placa proxiplate de color blanco de 384 pocillos (Perkin Elmer Cat. N.º 6008289). La mezcla de reactivos del ensayo SureFire se preparó mezclando 60 partes de tampón de reacción, 10 partes de tampón de activación, 1 parte de perlas de donante, 1 parte de perlas de aceptor (Perkin Elmer Cat. N.º TGRES10K). Se añadieron manualmente

3,5 µl/pocillo de esta mezcla de reactivos a la placa proxiplate con una pipeta multicanal. Las placas se centrifugaron a 1000 rpm durante 2 minutos, seguido de incubación protegida de la luz a temperatura ambiente durante 2 horas. Las placas se leyeron en el lector de placas de múltiples capas Envision compatible con la tecnología Alpha utilizando el protocolo AlphaScreen de acuerdo con las especificaciones del fabricante. El efecto agonista de los compuestos se expresó como  $100 \times (\text{muestra promedio-blanco promedio})/(\text{total promedio-blanco})$ , donde la muestra es la actividad de luminiscencia en presencia del compuesto de ensayo, el blanco es igual a la actividad de luminiscencia en presencia de DMSO de control, y el total es señal inducida por ácido linolénico 50 µM como compuesto de referencia. Los datos de activación para el compuesto experimental para una gama de concentraciones se representaron gráficamente en forma de porcentaje de activación del compuesto experimental (100 % = respuesta máxima). Después de corregir el fondo, se determinaron los valores de CE<sub>50</sub>. La CE<sub>50</sub> se define como la concentración del compuesto experimental que produce el 50 % de la respuesta máxima, y se cuantificó usando la ecuación logística de 4 parámetros para ajustar los datos.

Los ensayos de ERK fosforilada intracelular mediada por GPR120 humano y de ratón también se establecieron usando células CHO-K1 transfectadas de forma estable con la forma corta del receptor GPR120 humano o de ratón. Las células se cultivaron en medio de crecimiento que consistía en medio F-12 (Invitrogen Cat. N.º 11765) con carbón al 5 %/Dextrano FBS (Invitrogen Cat. N.º 12676-029) y 500 µg/ml de GENETICIN® (Life Technologies Cat. N.º 10131-027). Las células se crioconservaron a una concentración de 3x10<sup>6</sup> células/ml, en F-12 al 70 %, carbón al 20 %/Dextrano FBS y DMSO al 10 %, y se congelaron en nitrógeno líquido con un bajo número de pases.

Para el ensayo pERK, se descongelaron rápidamente 3x10<sup>6</sup> células/ml de células humanas y de ratón crioconservadas en un baño de agua a 37 °C y se añadieron a un matraz T-225 que contenía 50 ml de medio de crecimiento. Los matraces se colocaron en una incubadora de cultivo de tejidos durante la noche (37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %). Al día siguiente, las células se cosecharon con tripsina (Gibco Cat. N.º 25300-054), se resuspendieron en medio de crecimiento que contenía suero y se contaron usando un Cellometer y el volumen se ajustó a una concentración de 0,5x10<sup>6</sup> células/ml. Las células se sembraron en placas de cultivo de tejido de fondo transparente de 384 pocillos (BD Cat. N.º 353962) a 50 µl/pocillo, para una densidad de 25,000 células/pocillo usando un MULTIDROP® y se incubaron durante 16-18 horas (durante una noche) a 37 °C con CO<sub>2</sub> al 5 %. Al día siguiente, las células se lavaron una vez con 50 µl de PBS sin Ca<sup>++</sup>/Mg<sup>++</sup> (Gibco Cat. N.º 14190-036) y se privaron de suero en 25 µl de medio F-12 sin suero ni antibióticos durante 2 horas a 37 °C.

Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie 3 veces, en 11 puntos en DMSO en una placa de ensayo REMP (Matrix Cat. N.º 4307) por Tecan y se transfirieron 5 µl a una placa fuente ECHO (Labcyte Cat. N.º LC-0200). Después, las células se estimularon con 40 nl de diluciones de compuestos usando el manipulador de líquido ECHO durante 7 minutos a 37 °C. Los compuestos oscilaron entre las concentraciones finales de ensayo de 32 µM a 0,54 nM.

A continuación, los medios se volcaron y las células se lisaron con 20 µl de tampón de lisis 1x del kit AlphaScreen SureFire Phospho-ERK 1/2 (Perkin Elmer Cat. N.º 6760617M). El tampón de lisis se diluyó 5 veces con agua antes de su uso. La placa se agitó en un agitador durante 10 minutos, después de lo cual se transfirieron 2 µl a una placa proxiplate de color blanco de 384 pocillos (Perkin Elmer Cat. N.º 6008289). La mezcla de reactivos del ensayo SureFire se preparó mezclando 60 partes de tampón de reacción, 10 partes de tampón de activación, 1 parte de perlas de donante, 1 parte de perlas de aceptor (Perkin Elmer Cat. N.º TGRES10K). Se añadieron manualmente 3,5 µl/pocillo de esta mezcla de reactivos a la placa proxiplate con una pipeta multicanal. Las placas se centrifugaron a 1000 rpm durante 2 minutos, seguido de incubación protegida de la luz a temperatura ambiente durante 2 horas. Las placas se leyeron en el lector de placas de múltiples capas Envision compatible con la tecnología Alpha utilizando el protocolo AlphaScreen de acuerdo con las especificaciones del fabricante. El efecto agonista de los compuestos se expresó como  $100 \times (\text{muestra promedio-blanco promedio})/(\text{total promedio-blanco})$ , donde la muestra es la actividad de luminiscencia en presencia del compuesto de ensayo, el blanco es igual a la actividad de luminiscencia en presencia de DMSO de control, y el total es señal inducida por ácido linolénico 50 µM como compuesto de referencia.

Los datos de activación para el compuesto experimental para una gama de concentraciones se representaron gráficamente en forma de porcentaje de activación del compuesto experimental (100 % = respuesta máxima). Después de corregir el fondo, se determinaron los valores de CE<sub>50</sub>. La CE<sub>50</sub> se define como la concentración del compuesto experimental que produce el 50 % de la respuesta máxima, y se cuantificó usando la ecuación logística de 4 parámetros para ajustar los datos.

Los ejemplos ilustrados divulgados a continuación se probaron en los ensayos *in vitro* de GPR120 descritos anteriormente y se encontró que tenían actividad agonista de GPR120. La Tabla 1 a continuación enumera los valores de CE<sub>50</sub> medidos en el ensayo de pERK GPR120 humano para los siguientes ejemplos.

Número de ejemplo	(CE <sub>50</sub> µM)
1	0,61

(continuación)

Número de ejemplo	(CE50 $\mu$ M)
2	2,47
3	1,11
4	2,74
5	0,43
6	0,40
7	6,91
8	0,27
9	0,28
10	0,68
11	0,87
12	0,54
13	2,69
14	0,90
15	1,34

Ensayos de GPR120 *in vivo*

## 1) Ensayo de tolerancia oral a la glucosa

5 Se alojaron ratones C57BL/6 individualmente y se alimentaron con una dieta estándar de alimento para roedores. Aproximadamente a las 11 semanas de edad, después de un ayuno de 5 h, estos ratones se trataron por vía oral con vehículo o compuestos de ensayo 60 min antes de una estimulación con glucosa (2 g/kg). Los niveles de glucosa en sangre se determinaron a partir de hemorragias en la cola tomadas a los -60, 0, 15, 30, 60 y 120 min después de la estimulación con glucosa. El perfil de desplazamiento de la glucosa en sangre de t = 0-120 min se usó para calcular un área bajo la curva (AUC) para el compuesto de tratamiento. Este AUC para el compuesto de tratamiento se compara con el tratamiento con vehículo.

## 2) Prueba de tolerancia a la insulina intraperitoneal aguda

15 Se alojaron ratones C57BL/6 individualmente y se alimentaron con una dieta estándar de alimento para roedores. Aproximadamente a las 11 semanas de edad, después de un ayuno de 5 h, estos ratones se trataron por vía oral con vehículo o compuestos de ensayo 30 min antes de una estimulación con insulina (0,1 U/kg). Los niveles de glucosa en sangre se determinaron a partir de hemorragias en la cola tomadas a los -30, 0, 15, 30, 60, 90 y 120 min después de la inyección de insulina. El perfil de desplazamiento de la glucosa en sangre de t = 0-120 min se usó para calcular un área bajo la curva (AUC) negativa para el compuesto de tratamiento. Este AUC para el compuesto de tratamiento se compara con el tratamiento con vehículo.

25 Los compuestos de la presente invención tienen actividad como moduladores de GPR120, y, por lo tanto, pueden usarse en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de GPR120. Mediante la modulación de GPR120, los compuestos de la presente invención pueden emplearse para producción o secreción de insulina y/o hormonas del intestino, tal como GLP-1, GIP, PYY, CCK y amilina.

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

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

## V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos en el presente documento por cualquier medio adecuado, por ejemplo, oral, tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las que incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones (incluidas nanosuspensiones, microsuspensiones, dispersiones liofilizadas), jarabes y emulsiones; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, incluida la administración a las membranas nasales, tal como por pulverización por inhalación; tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán con un vehículo seleccionado dependiendo de la vía de administración escogida y a la práctica farmacéutica convencional.

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

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

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

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

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

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

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

Se produce una preparación inyectable típica colocando asépticamente al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg) en un vial, liofilizando y sellando asépticamente. Para su uso, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

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

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear solos o combinados con otros moduladores de GPR120 o uno o más agentes terapéuticos adicionales útiles para el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados, que incluyen: agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes hipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antiestenténóticos, agentes antipancreatitis, agentes hipolipemiantes, agentes anorexígenos, supresores del apetito, tratamientos para la insuficiencia cardíaca, tratamientos para enfermedad arterial periférica y agentes antiinflamatorios.

En los casos en los que se desee, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con uno o más tipos diferentes de agentes antidiabéticos y/o uno o más tipos diferentes de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección. El otro tipo de agente antidiabético que se puede emplear opcionalmente junto con el modulador del receptor GPR120 de la presente invención puede ser uno, dos, tres o más agentes antidiabéticos o agentes antihiper glucémicos que pueden administrarse por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección para producir un beneficio farmacológico adicional.

Los agentes antidiabéticos usados en la combinación con el compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, secretagogos de la insulina o sensibilizantes de la insulina, otros moduladores del receptor GPR120 u otros agentes antidiabéticos. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP4) (por ejemplo, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina, vildagliptina), biguanidas (por ejemplo, metformina, fenformina), sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, glimepirida, glipizida), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), agonistas de PPAPy, tales como tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona), agonistas dobles de PPAR  $\alpha/\gamma$  (por ejemplo, muraglitazar, peligliptazar, tesaglitazar, aleglitazar), activadores de glucocinasa (por ejemplo, PF-04937319 y AMG-151, así como otros compuestos descritos en Fyfe, M.C.T. et al., *Drugs of the Future*, 34(8):641-653 (2009) incorporado por referencia en el presente documento), moduladores del receptor GPR40 (por ejemplo, TAK-875), moduladores del receptor GPR119 (por ejemplo, MBX-2952), PSN821, APD597), otros moduladores del receptor GPR120 (por ejemplo, el compuesto 43 de *J. Med. Chem.*, 55:4511-4515 (2012)), inhibidores del transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) (por ejemplo, dapagliflozina, canagliflozina, remagliflozina), inhibidores de 11 $\beta$ -HSD-1 (por ejemplo, MK-0736, BI35585, BMS-823778 y LY2523199), análogos de amilina, tales como pramlintida y/o insulina. Se pueden encontrar revisiones de las terapias actuales y emergentes para el tratamiento de la diabetes en: Mohler, M.L. et al., *Medicinal Research Reviews*, 29(1): 125-195 (2009), y Mizuno, C.S. et al., *Current Medicinal Chemistry*, 15:61-74 (2008).

El modulador del receptor GPR120 de la presente invención también puede usarse opcionalmente junto con agentes para tratar complicaciones de la diabetes. Estos agentes incluyen inhibidores de PKC y/o inhibidores de AGE.

El modulador del receptor GPR120 de la presente invención también puede emplearse opcionalmente en combinación con uno o más agentes hipofágicos tales como dietilpropión, fendimetrazina, fentermina, orlistat, sibutramina, lorcaserina, pramlintida, topiramato, antagonistas del receptor MCHR1, oxintomodulina, naltrexona, péptido amilina, moduladores del receptor de NPY Y5, moduladores del receptor de NPY Y2, moduladores del receptor de NPY Y4, cetilistat, moduladores de los receptores 5HT2c, inhibidores de MGAT2 (monoacilglicerol transferasa 2) (por ejemplo, compuestos del documento WO 2012/124744, o el compuesto (S)-10 de *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2013),doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.02.084>), y similares. El compuesto de estructura I también se puede emplear en combinación con un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 R), tal como exenatida, liraglutida, GLP-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37) (como se divulga en la patente de EE.UU. N.º 5.614.492 de Habener, cuya divulgación se incorpora en el presente documento por referencia), que puede administrarse por inyección, por vía intranasal o mediante dispositivos transdérmicos o bucales. Se pueden encontrar revisiones de las terapias actuales y emergentes para el tratamiento de la obesidad en: Melnikova, I. et al., *Nature Reviews Drug Discovery*, 5:369-370 (2006); Jones, D., *Nature Reviews: Drug Discovery*, 8:833-834 (2009); Obici, S., *Endocrinology*, 150(6):2512-2517 (2009); y Elangbam, C.S., *Vet. Pathol.*, 46(1):10-24 (2009).

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

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

reduce). Por ejemplo, un principio activo puede recubrirse entéricamente. Al recubrir entéricamente uno de los principios activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de tal forma que uno de estos componentes no se libere en el estómago, sino que se libera en el intestino. También puede recubrirse uno de los principios activos con un material que efectúe una liberación sostenida por todo el tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede además recubrirse entéricamente de tal forma que la liberación de este componente se produce únicamente en el intestino. Otra estrategia más podría implicar formular un producto combinado en el que el primer componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de bajo grado de viscosidad u otros materiales adecuados, tal como se conoce en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento polimérico tiene como función formar una barrera adicional frente a la interacción con el otro componente.

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

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

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo como un patrón de calidad o control, en ensayos o pruebas que implican el receptor GPR120. Dichos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica GPR120 o actividad antidiabética. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como una referencia en una prueba para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que la prueba se estaba realizando apropiadamente y proporciona una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevas pruebas o protocolos, podrían usarse compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en ensayos diagnósticos que implican GPR120.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, se pretende que un artículo de fabricación incluya, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en el que la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que afirma que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados con GPR120 (tal como se ha definido anteriormente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se ha definido anteriormente) con un segundo agente terapéutico para el tratamiento de múltiples enfermedades o trastornos asociados con GPR120. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en el que los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Localizado dentro del primer y el segundo recipientes significa que el recipiente respectivo mantiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para la fabricación, el almacenaje, el transporte y/o la venta individual/a granel. El primer recipiente se destina a cubrir una botella, tarro, un vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema), o cualquier otro envase utilizado para fabricar, mantener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es uno usado para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Algunos ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones de embalaje, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar fijado físicamente al exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión o puede acomodarse dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto esté fijado físicamente mediante cinta, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando el exterior del segundo recipiente sin estar

físicamente fijado.

El prospecto es una pegatina, etiqueta, marcador, etc. que recita información con respecto a la composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente. La información citada normalmente se determinará por el organismo regulador gubernamental de la zona geográfica en que se va a comercializar el artículo de fabricación (por ejemplo, la United States Food and Drug Administration). Preferiblemente, el prospecto enumera específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferiblemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, folio, papel o plástico con la parte de atrás adhesiva, etc.) en el cual se ha plasmado la información deseada (por ejemplo, impreso o aplicado).

Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones a modo de ejemplo que se dan para ilustración de la invención y no se destinan a ser limitantes de la misma.

## VI. Ejemplos

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

Según sea adecuado, las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno seco (o argón). Para reacciones anhidras, se emplearon disolventes de DRISOLV® de EM. Para otras reacciones, se utilizaron disolventes de calidad de reactivo o calidad de HPLC. A menos que se indique otra cosa, todos los reactivos obtenidos comercialmente se utilizaron según se recibieron.

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

El análisis por HPLC analítica (a menos que se indique de otro modo) se realizó para determinar la pureza del compuesto en un Shimadzu SIL-10A usando el siguiente método:

HPLC-1: SunFire C18 (4,6 x 150 mm) 3,5  $\mu$ , gradiente del 10 al 100 % de B:A durante 12 min, después 3 min de mantenimiento al 100 % de B  
 Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua: CH<sub>3</sub>CN (95:5)  
 Fase móvil B: TFA al 0,05 % en CH<sub>3</sub>CN: agua (95:5)  
 Tampón de TFA a pH = 2,5 Caudal: 1 ml/min  
 Longitud de onda: 254 nm, 220 nm

HPLC-2: XBridge Fenilo (4,6 x 150 mm) 3,5  $\mu$ , gradiente del 10 al 100 % de B:A durante 12 min, después 3 min de mantenimiento al 100 % de B  
 Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua: CH<sub>3</sub>CN (95:5)  
 Fase móvil B: TFA al 0,05 % en CH<sub>3</sub>CN: agua (95:5)  
 Tampón de TFA pH = 2,5  
 Caudal: 1 ml/min  
 Longitud de onda: 254 nm, 220 nm

RMN empleada en la caracterización de los ejemplos

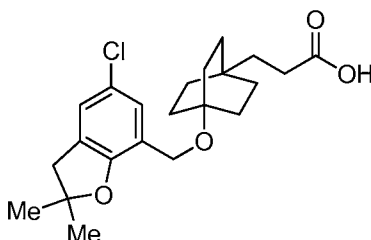
Normalmente se obtuvieron espectros de RMN (resonancia magnética nuclear) en instrumentos Bruker o JEOL® a 400 MHz y 500 MHz en los disolventes indicados. Todos los desplazamientos químicos se indican en ppm a partir de tetrametilsilano con la resonancia del disolvente como patrón interno. Los datos espectrales de RMN <sup>1</sup>H se indican normalmente de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, s a = singlete ancho, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, c = cuadruplete, sep = septuplete, m = multiplete, ap. = aparente), constantes de acoplamiento (Hz) e integración.

Los datos espectrales se presentan como cambios químicos (multiplicidad, número de hidrógenos, constantes de acoplamiento en Hz) y se presentan en ppm (unidades  $\delta$ ) en referencia tanto a un patrón interno (tetrametilsilano = 0 ppm) para espectros de <sup>1</sup>H RMN, o en referencia al pico residual de disolvente (2,49 ppm para CD<sub>3</sub>SOCD<sub>2</sub>H, 3,30 ppm para CD<sub>2</sub>HOD, 1,94 para CHD<sub>2</sub>CN, 7,26 ppm para CHCl<sub>3</sub>, 5,32 ppm para CDHCl<sub>2</sub>).

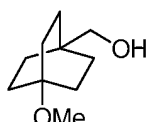
### Ejemplo 1

Ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico



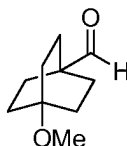


5 1A. (4-Metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol



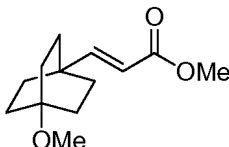
10 A una solución a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  de 4-metoxibiciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (1,0 g, 5,04 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota  $\text{LiAlH}_4$  (5,04 ml de una solución 1 M en  $\text{Et}_2\text{O}$ , 5,04 mmol). La reacción se dejó calentar a ta y se mantuvo a ta durante 30 min, después se enfrió a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se interrumpió con EtOAc (20 ml) seguido de HCl ac. 1 N (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (860 mg, rendimiento del 100 %).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,28 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 1,70 - 1,65 (m, 6H), 1,58 - 1,53 (m, 6H).

15 1B. 4-Metoxibiciclo[2.2.2]octano-1-carbaldehído



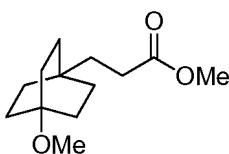
20 A una solución de (4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol (860 mg, 5,05 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (2,14 g, 5,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, después se filtró a través de un lecho de CELITE®, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ ; gradiente de EtOAc del 0 al 100 %:hexanos) para dar el compuesto del título (340 mg, rendimiento del 28 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 169,2$ .  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,43 (s, 1H), 3,16 (s, 3H), 1,77 - 1,72 (m, 6H), 1,71 - 1,64 (m, 6H).

30 1C. 3-(4-Metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)acrilato de (E)-metilo



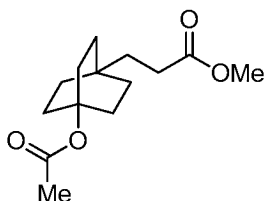
35 Una solución de 4-metoxibiciclo[2.2.2]octano-1-carbaldehído (340 mg, 1,42 mmol) y 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (946 mg, 2,83 mmol) en THF (3 ml) se calentó a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 40 min en un vial para microondas, después se enfrió a TA y se concentró al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía ( $\text{SiO}_2$ ; gradiente de EtOAc del 0 al 100 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (230 mg, rendimiento del 73 %) en forma de un aceite incoloro. LCMS,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 225,2$ .  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,87 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 5,68 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,75 - 1,65 (m, 12H).

40 1D. 3-(4-Metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoato de metilo



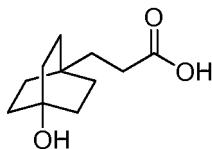
5 Una mezcla de 3-(4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)acrilato de (*E*)-metilo (230 mg, 1,03 mmol) y Pd al 10 %/C (55 mg, 0,051 mmol) se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> a ta durante 18 h. La reacción se filtró a través de un lecho de CELITE®, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (230 mg, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite transparente. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,66 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,25 - 2,18 (m, 2H), 1,66 - 1,61 (m, 6H), 1,51 - 1,43 (m, 8H).

10 1E. 3-(4-Acetoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoato de metilo



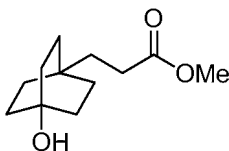
15 Una mezcla de 3-(4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoato de metilo (230 mg, 1,02 mmol), BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> (0,013 ml, 0,10 mmol) y Ac<sub>2</sub>O (1 ml, 10,6 mmol) se agitó a ta durante 60 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat., se secaron y se concentraron al vacío. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; gradiente de EtOAc del 0 al 10 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (280 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite transparente. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,63 (s, 3H), 2,20 - 2,16 (m, 2H), 1,97 - 1,91 (m, 9H), 1,51 - 1,41 (m, 8H).

20 1F. Ácido 3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico



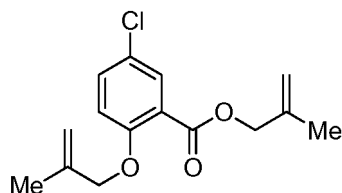
25 Una mezcla de 3-(4-acetoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoato de metilo (280 mg, 1,101 mmol) y KOH (10 % p/v en MeOH; 3,30 mmol) se agitó a ta durante 3 días. Los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en agua, se acidificó a pH 2 con HCl concentrado, y después se extrajo con Et<sub>2</sub>O (5 x 2 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (220 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,30 - 2,21 (m, 2H), 1,64 (dd, *J* = 10,1, 5,8 Hz, 6H), 1,55 - 1,44 (m, 8H).

30 1G. 3-(4-Hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoato de metilo



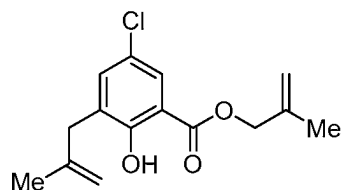
35 Una mezcla de ácido 3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico (280 mg, 1,41 mmol) y TMSCHN<sub>2</sub> (0,71 ml, 1,41 mmol) en MeOH (1 ml) se agitó a ta durante 2 h y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (200 mg, rendimiento del 67 %) en forma de un aceite transparente. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,30 - 2,21 (m, 2H), 1,64 (dd, *J* = 10,1, 5,8 Hz, 6H), 1,55 - 1,44 (m, 8H).

40 1H. Alil 5-cloro-2-(2-metilaliloxi)benzoato de 2-metilo



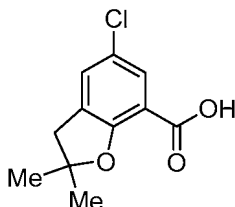
5 A una solución de  $K_2CO_3$  (20,2 g, 146 mmol) y KI (0,58 g, 3,5 mmol) en 20 ml de DMF en atmósfera de  $N_2$  se le añadió ácido 5-cloro-2-hidroxibenzoico (12 g, 69,5 mmol) en 20 ml de DMF durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C y se añadió 3-cloro-2-metil-prop-1-eno (15,79 ml, 160 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 21 h, después se enfrió a TA y se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con  $H_2O$  (3 x 10 ml) y salmuera (5 x 10 ml), se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ ; gradiente de EtOAc del 0 al 15 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (20,5 g, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. LCMS,  $[M+Na]^+ = 302,9$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,80 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,39 (dd,  $J = 8,8, 2,8$  Hz, 1H), 6,90 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 5,16 (dd,  $J = 1,5, 1,0$  Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 5,00 - 4,97 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 1,83 (s, 6H).

11. Alil 5-cloro-2-hidroxi-3-(2-metilalil)benzoato de 2-metilo



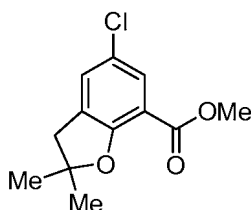
15 Se destiló azeotrópicamente alil 5-cloro-2-((2-metilalil)oxi)benzoato de 2-metilo (13,0 g, 46,3 mmol) varias veces y se calentó durante 16 h a 195 °C para proporcionar el compuesto del título (13 g, rendimiento del 100 %). LCMS,  $[M+Na]^+ = 302,9$ .

20 1J. Ácido 5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxílico



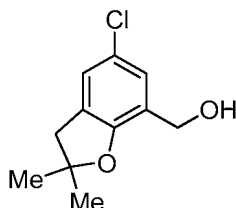
25 Una mezcla de alil 5-cloro-2-hidroxi-3-(2-metilalil)benzoato de 2-metilo (7,5 g, 26,7 mmol) en ácido fórmico (20 ml) y agua (2 ml) se calentó a 110 °C durante 30 h. El disolvente se eliminó por destilación, se añadió tolueno y se eliminó por separación para eliminar el ácido fórmico restante. El residuo se trituró con tolueno para proporcionar el compuesto del título (3,59 g, rendimiento del 59 %). LCMS,  $[M+H]^+ = 226,8$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,84 - 7,80 (m, 1H), 7,33 (dt,  $J = 2,3, 1,2$  Hz, 1H), 3,10 (s, 2H), 1,60 (s, 6H).

30 1K. 5-Cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de metilo



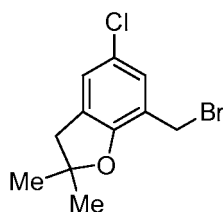
35 Una mezcla de ácido 5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxílico (5,0 g, 22,1 mmol) y cloruro de tionilo (12,9 ml, 176 mmol) en MeOH (30 ml) se calentó a 60 °C durante 4 h, después se enfrió a TA. La reacción se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ ; gradiente de EtOAc del 0 al 20 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (3,36 g, rendimiento del 63 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS,  $[M+H]^+ = 262,8$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,71 - 7,67 (m, 1H), 7,24 (dt,  $J = 2,3, 1,3$  Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,00 (s, 2H), 1,54 (s, 6H).

## 1K. (5-Cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metanol



- 5 A una solución de 5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de metilo (5,42 g, 22,5 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió LAH (11,3 ml de una solución 2 M en THF, 22,5 mmol) durante 15 min. La reacción se calentó lentamente a TA y se mantuvo a TA durante 2 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió con EtOAc seguido de 16 ml de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ac. sat. La mezcla se filtró a través de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; gradiente de EtOAc del 0 al 40 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (5,0 g, rendimiento del 93 %). LCMS, [M-H]<sup>+</sup> = 211,1. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,09 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,61 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,11 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 1,48 (s, 6H).

## 1L. 7-(Bromometil)-5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano



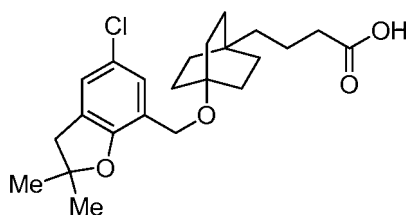
- 15 A una mezcla a 0 °C de (5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metanol (180 mg, 0,85 mmol) y NBS (181 mg, 1,02 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se le añadió en porciones Ph<sub>3</sub>P (266 mg, 1,02 mmol). Después, la reacción se agitó a TA durante 1 h, después se concentró al vacío. El producto residual en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; gradiente de EtOAc del 0 al 10 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (190 mg, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,02 (dt, J = 2,2, 1,1 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 1,48 (s, 6H).

**Ejemplo 1**

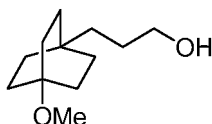
- 25 Una mezcla de 7-(bromometil)-5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofurano (26 mg, 0,094 mmol), 3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoato de metilo (10 mg, 0,047 mmol) y óxido de plata (22 mg, 0,094 mmol) en EtOAc (1 ml) se agitó a 40 °C durante 18 h y después a 60 °C durante 3 días, después se enfrió a TA. La reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX® Axia 5 μ, C18, 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo del 60 % de B al 100 % de B durante 10 min + tiempo de mantenimiento de 10 min al 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 de H<sub>2</sub>O:MeOH:TFA y B = 90:10:0,1 de MeOH:H<sub>2</sub>O:TFA) para proporcionar el éster correspondiente (3 mg, rendimiento del 16 %) en forma de un sólido de color blanco. El producto de éster (3 mg, 7,4 μmol) se disolvió en THF/agua (1:1) (1 ml) y se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (1 mg, 0,037 mmol). La reacción se agitó a ta durante 18 h, después se acidificó a pH 2 con HCl ac. 1 N y después se purificó por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX® Axia 5 μ C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo del 60 % de B al 100 % de B durante 10 min + tiempo de mantenimiento de 15 min al 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 de H<sub>2</sub>O:MeOH:TFA y B = 90:10:0,1 de MeOH:H<sub>2</sub>O:TFA) para proporcionar el compuesto del título (3 mg, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS, [M-H]<sup>+</sup> = 391,3. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20 (dd, J = 1,5, 0,6 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,35 - 2,24 (m, 2H), 1,77 (dd, J = 9,7; 6,1 Hz, 6H), 1,57 - 1,48 (m, 8H), 1,47 (s, 6H). HPLC-1: TR = 12,4 min, pureza = 100 %; HPLC-2: TR = 10,7 min, pureza = 92,9 %.

**Ejemplo 2**

- 45 Ácido 4-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)butanoico



## 2A. 3-(4-Metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propan-1-ol

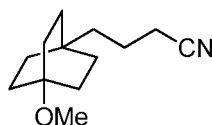


5

Una mezcla de 3-(4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoato de metilo (124 mg, 0,548 mmol) y  $\text{LiBH}_4$  (0,55 ml de una solución 2 M en THF, 1,1 mmol) en THF (1 ml) se agitó a ta durante 3 días, después de lo cual se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. (0,2 ml) y la mezcla se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (4 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ ; gradiente de EtOAc del 0 al 50 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (99 mg, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite transparente.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,60 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 1,71 - 1,59 (m, 6H), 1,57 - 1,41 (m, 9H), 1,19 - 1,10 (m, 2H).

10

## 15 2B. 4-(4-Metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)butanonitrilo

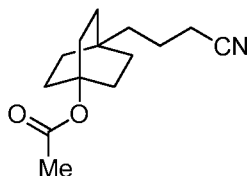


A una solución de 3-(4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propan-1-ol (99 mg, 0,50 mmol) y TEA (0,167 ml, 1,20 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió MsCl (0,078 ml, 1,0 mmol) a 0 °C durante 5 min. La reacción se agitó a ta durante 2 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (5 ml), se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. (2 x 5 ml), agua (5 ml), y HCl ac. 1 N (5 ml). La capa orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El aceite en bruto (-150 mg) se agitó con NaCN (98 mg, 2,0 mmol) en DMSO (2 ml) a 50 °C durante 18 h. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 ml). La mezcla se lavó con agua (5 x 5 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ ; gradiente de EtOAc del 0 al 20 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (93 mg, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite transparente.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,15 (s, 3H), 2,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,68 - 1,59 (m, 6H), 1,59 - 1,44 (m, 8H), 1,26 - 1,18 (m, 2H).

20

25

## 30 2C. Acetato de 4-(3-cianopropil)biciclo[2.2.2]octan-1-ilo

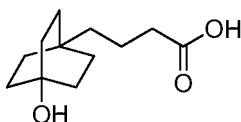


Se preparó acetato de 4-(3-cianopropil)biciclo[2.2.2]octan-1-ilo usando un procedimiento análogo a 3-(4-acetoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoato de metilo, excepto que se reemplazó 3-(4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoato de metilo por 4-(4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)butanonitrilo.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,30 (t,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,00 - 1,95 (m, 6H), 1,95 (s, 3H), 1,60 - 1,48 (m, 8H), 1,27 - 1,20 (m, 2H).

35

40

## 2D. Ácido 4-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)butanoico



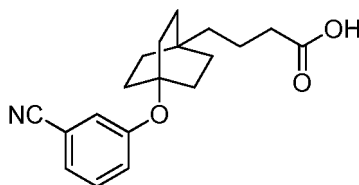
Una mezcla de acetato de 4-(3-cianopropil)biciclo[2.2.2]octan-1-ilo (95 mg, 0,404 mmol), KOH ac. 6 N (1,35 ml, 8,1 mmol) en etanol (2 ml) se agitó a 120 °C durante 2 h y después se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (5 ml) y después se acidificó a pH 2 con HCl conc. La mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O (4 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (75 mg, rendimiento del 88 %) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,30 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,69 - 1,45 (m, 14H), 1,17 - 1,07 (m, 2H).

### Ejemplo 2

El Ejemplo 2 se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 1 excepto que ácido 3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico se reemplazó por ácido 4-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)butanoico en forma de un aceite transparente. LCMS, [M-H]<sup>+</sup> = 405,2. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 6H), 1,63 - 1,50 (m, 8H), 1,47 (s, 6H), 1,20 - 1,10 (m, 2H). HPLC-1: TR = 13,1 min, pureza = 100 %; HPLC-2: TR = 11,1 min, pureza = 92,7 %.

### Ejemplo 3

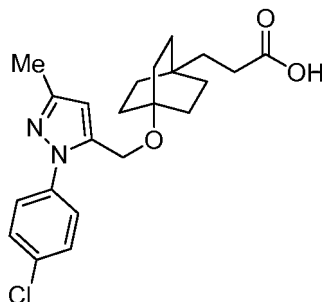
Ácido 4-(4-(3-cianofenoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)butanoico



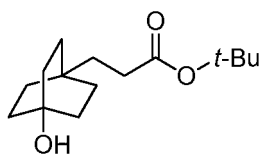
Una mezcla de ácido 4-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)butanoico (17 mg, 0,075 mmol), 3-hidroxibenzonitrilo (11 mg, 0,09 mmol), Ph<sub>3</sub>P (24 mg, 0,09 mmol) y DIAD (0,029 ml, 0,15 mmol) en tolueno (1 ml) se agitó a 80 °C durante 18 h. La reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX® Axia 5 μ C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo del 30 % de B al 100 % de B durante 10 min + tiempo de mantenimiento de 5 min al 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 de H<sub>2</sub>O:MeOH:TFA y B = 90:10:0,1 de MeOH:H<sub>2</sub>O:TFA) para dar el éster (3 mg, rendimiento del 12 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. Este éster (3 mg, 9,2 μmol) y NaOH ac. 1 M (0,046 ml, 0,046 mmol) en THF (0,5 ml) se agitó a ta durante 18 h, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX® Axia 5 μ C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo del 30 % de B al 100 % de B durante 10 min + tiempo de mantenimiento de 5 min al 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 de H<sub>2</sub>O:MeOH:TFA y B = 90:10:0,1 de MeOH:H<sub>2</sub>O:TFA) para proporcionar el compuesto del título (2 mg, rendimiento del 60 %) en forma de un aceite transparente. LCMS, [M-H]<sup>+</sup> = 312,3. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 1H), 2,33 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,88 - 1,78 (m, 6H), 1,62 - 1,49 (m, 8H), 1,21 - 1,11 (m, 2H). HPLC-1: TR = 10,2 min, pureza = 93,3 %; HPLC-2: TR = 9,2 min, pureza = 95,0 %.

### Ejemplo 4

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico



4A. 3-(4-Hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoato de *tert*-butilo



5 Una mezcla de ácido 3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico (75 mg, 0,38 mmol) en tolueno (2 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se calentó a 80 °C. Se añadió gota a gota 1,1-di-*tert*-butoxitrimetilamina (385 mg, 1,89 mmol) durante 3 h. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 h, después se enfrió a TA y se concentró al vacío. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; gradiente de EtOAc del 0 al 20 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (89 mg, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite transparente. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,15 - 2,09 (m, 2H), 1,66 - 1,60 (m, 6H), 1,54 - 1,47 (m, 6H), 1,47 - 1,39 (m, 11H).

#### 10 Ejemplo 4

Una suspensión de 3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoato de *tert*-butilo (19 mg, 0,075 mmol), 2,6-di-*tert*-butilpiridina (0,101 ml, 0,448 mmol), y AgOTf (115 mg, 0,45 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml) se enfrió a 0 °C.

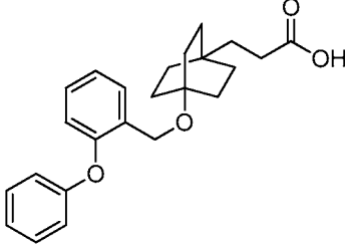
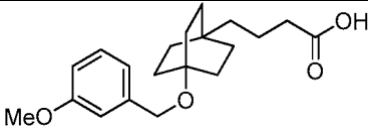
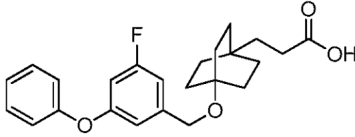
15 Se añadió 5-(bromometil)-1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol (26 mg, 0,090 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 18 h, después se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX® Axia 5 μ C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo del 50 % de B al 100 % de B durante 10 min + tiempo de mantenimiento de 5 min al 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 de H<sub>2</sub>O:MeOH:TFA y B = 90:10:0,1 de MeOH:H<sub>2</sub>O:TFA) para dar el éster en forma de un aceite transparente. Este éster (10 mg, 0,022 mmol) se disolvió en DCM (0,5 ml) y se añadió TFA (2 μl, 0,022 mmol). La reacción se agitó a ta durante 5 h. La reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX® Axia 5 μ C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo del 50 % de B al 100 % de B durante 10 min + tiempo de mantenimiento de 5 min al 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 de H<sub>2</sub>O:MeOH:TFA y B = 90:10:0,1 de MeOH:H<sub>2</sub>O:TFA) para proporcionar el compuesto del título (6,3 mg, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS, [M-H]<sup>+</sup> = 401,3. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,31 - 2,25 (m, 2H), 1,75 - 1,67 (m, 6H), 1,57 - 1,47 (m, 8H). HPLC-1: TR = 10,5 min, pureza = 100 %; HPLC-2: TR = 9,1 min, pureza = 95,2 %.

Los siguientes Ejemplos se prepararon de manera análoga al Ejemplo 4.

30

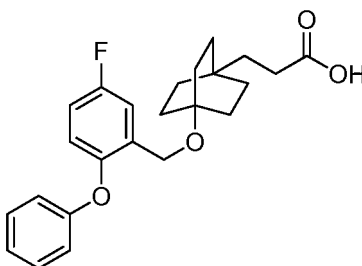
Ejemplo N.º	Nombre	Estructura	LCMS, [M-H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	HPLC-1: TR, pureza; HPLC-2: TR, pureza
5	Ácido 3-(4-(3-fenoxibenciloxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico		379,4	7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,15 - 7,06 (m, 2H), 7,07 - 7,00 (m, 3H), 6,89 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,35 - 2,22 (m, 2H), 1,81 - 1,68 (m, 7H), 1,61 - 1,45 (m, 9H).	12,1 min, 95,0 % 10,7 min, 90,7 %

(continuación)

Ejemplo N.º	Nombre	Estructura	LCMS, [M-H] <sup>+</sup>	<sup>1</sup> H RMN (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ	HPLC-1: TR, pureza; HPLC-2: TR, pureza
6	Ácido 3-(4-(2-fenoxibenciloxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico		379,4	7,55 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,23 (td, <i>J</i> = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,15 (td, <i>J</i> = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 6,88 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,33 - 2,24 (m, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 6H), 1,58 - 1,44 (m, 8H).	12,0 min, 100 % 10,2 min, 98,4 %
7	Ácido 4-(4-(3-metoxibenciloxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)butanoico		331,2	7,24 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 6,95 - 6,89 (m, 2H), 6,82 - 6,78 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,33 (t, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2H), 1,83 - 1,70 (m, 6H), 1,64 - 1,50 (m, 8H), 1,20 - 1,10 (m, 2H).	11,0 min, 100 % 9,0 min, 100 %
8	Ácido 3-(4-(3-fluoro-5-fenoxibenciloxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico		397,1	7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 2H), 6,79 (dt, <i>J</i> = 9,4, 1,2 Hz, 1H), 6,75 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 6,55 (dt, <i>J</i> = 10,0, 2,3 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,29 - 2,22 (m, 2H), 1,74 - 1,66 (m, 6H), 1,56 - 1,49 (m, 6H), 1,48 - 1,43 (m, 2H).	11,1 min, 100 % 9,1 min, 94,2 %

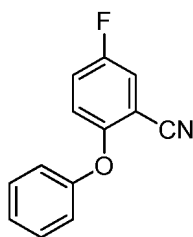
**Ejemplo 9**

- 5 Ácido 3-(4-(5-fluoro-2-fenoxibenciloxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico



9A. 5-Fluoro-2-fenoxibenzonitrilo

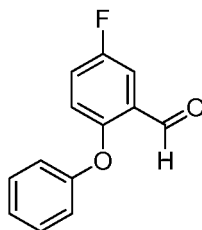




5 A una solución de 2,5-difluorobenzonitrilo (0,5 g, 3,59 mmol) en MeCN (10 ml) se le añadieron fenol (0,507 g, 5,4 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,50 g, 3,6 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a 100 °C, después se enfrió a ta. La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con  $NaHCO_3$  ac. sat. y LiCl ac. al 10 %. La capa orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ ; gradiente de EtOAc al 10 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,65 g, rendimiento del 81 %).  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,41 (dd,  $J = 8,7, 7,6$  Hz, 2H), 7,37 (dd,  $J = 7,4, 3,0$  Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,09 - 7,04 (m, 2H), 6,89 (dd,  $J = 9,2, 4,3$  Hz, 1H).

10

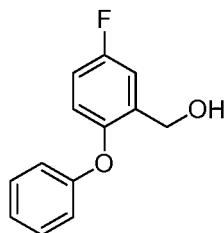
9B. 5-Fluoro-2-fenoxibenzaldehído



15 A una solución de 5-fluoro-2-fenoxibenzonitrilo (0,7 g, 3,28 mmol) en 10 ml de DCM se le añadió DIBAL-H (3,28 ml de una solución 1 M en DCM; 3,28 mmol) a -78 °C. La solución se agitó durante 2 h a -78 °C y se añadieron 10 ml de HCl ac. 1 N. La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ ; EtOAc al 10 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,60 g, rendimiento del 80 %).  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,44 (d,  $J = 3,0$  Hz, 1H), 7,63 - 7,60 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 2H), 6,94 (dd,  $J = 9,1, 4,1$  Hz, 1H).

20

9C. (5-Fluoro-2-fenoxifenil)metanol



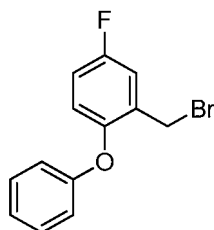
25

30 A una solución de 5-fluoro-2-fenoxibenzaldehído (0,60 g, 2,8 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió  $NaBH_4$  (0,136 g, 3,6 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se interrumpió con  $NaHCO_3$  ac. sat. y se concentró al vacío. El residuo se recogió con EtOAc y se lavó con  $NaHCO_3$  ac. sat. La capa orgánica se secó ( $MgSO_4$ ) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,53 g, rendimiento del 83 %).  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,35 - 7,31 (m, 2H), 7,24 (dd,  $J = 8,8, 3,0$  Hz, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 1H), 6,96 - 6,92 (m, 2H), 6,90 - 6,82 (m, 2H), 4,72 (s, 2H).

30

9D. 2-(Bromometil)-4-fluoro-1-fenoxibenceno

35



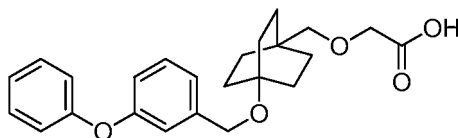
A una solución a 0 °C de (5-fluoro-2-fenoxifenil)metanol (0,35 g, 1,6 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió PBr<sub>3</sub> (1,76 ml de una solución 1 M en DCM; 1,76 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y la mezcla se calentó a ta y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; EtOAc al 10 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,06 g, rendimiento del 12 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 6,89 - 6,84 (m, 3H), 3,77 (s, 2H).

### Ejemplo 9

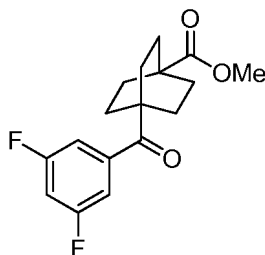
El Ejemplo 9 se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 4 excepto que 5-(bromometil)-1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol se reemplazó por 2-(bromometil)-4-fluoro-1-fenoxibenceno. LCMS, [M-H]<sup>+</sup> = 397,1. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,21 (dd, J = 8,80, 7,43 Hz, 2H), 7,17 (dd, J = 9,35, 3,03 Hz, 1H), 6,94 - 7,00 (m, 1H), 6,81 - 6,85 (m, 1H), 6,78 - 6,81 (m, 2H), 6,73 - 6,77 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 2,12 - 2,18 (m, 2H), 1,54 - 1,60 (m, 6H), 1,37 - 1,42 (m, 6H), 1,32 - 1,37 (m, 2H). HPLC-1: TR = 11,0 min, pureza = 100 %; HPLC-2: TR = 9,0 min, pureza = 94,0 %.

### Ejemplo 10

Ácido 2-((4-(3-fenoxibenciloxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)acético

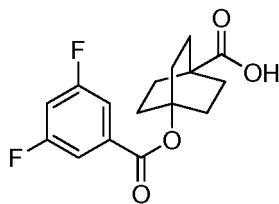


10A. 4-(3,5-Difluorobenzoil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo



A una mezcla de biciclo[2.2.2]octano-1,4-dicarboxilato de dimetilo (2,0 g, 8,84 mmol) en 10 ml de MeOH se le añadieron NaOH (0,35 g, 8,8 mmol) y 0,5 ml de agua. La mezcla se agitó a 75 °C durante 4 h y a ta durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua y se lavó con Et<sub>2</sub>O. La capa acuosa se acidificó a pH 2 con HCl ac. 1 N y se filtró. El filtrado se extrajo con CHCl<sub>3</sub>. El extracto se secó y se concentró al vacío para dar ácido 4-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (1,2 g, rendimiento del 58 %). Al ácido anterior (1,2 g, 5,65 mmol) se le añadió SOCl<sub>2</sub> (10 ml, 5,65 mmol). La mezcla se agitó durante a 90 °C durante 3 h. La solución se concentró al vacío y se disolvió de nuevo en DCM y se concentró al vacío 3 veces para eliminar el exceso de SOCl<sub>2</sub>. El residuo (1,0 g, 4,3 mmol) se disolvió en 10 ml de THF y se añadió sal de acetilacetona de hierro (III) (0,046 g, 0,13 mmol). La mezcla de color naranja se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota bromuro de (3,5-difluorofenil)magnesio (11,3 ml de una solución 0,5 M en THF, 5,64 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió HCl ac. 1 N y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; EtOAc al 10 %: hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,9 g, rendimiento del 67 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,06 - 7,12 (m, 2H), 6,93 (tt, J = 8,63, 2,24 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,93 - 1,98 (m, 6H), 1,88 - 1,93 (m, 6H).

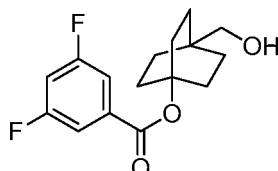
10B. Ácido 4-(3,5-difluorobenzoil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico



A una solución de 4-(3,5-difluorobenzoil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (0,5 g, 1,62 mmol) en 10 ml de MeOH se le añadieron NaOH (0,130 g, 3,24 mmol) y 1 ml de agua. La mezcla se agitó a 75 °C durante 3 h, después

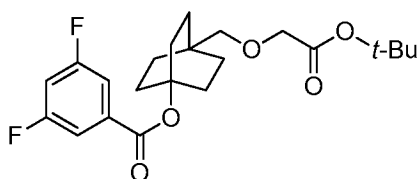
se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 20 ml de agua y se acidificó a pH 2 con HCl ac. 1 N. El precipitado de color blanco se filtró y se secó para proporcionar ácido 4-(3,5-difluorobenzoil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (0,42 g, rendimiento del 84 %). Al ácido anterior (0,42 g, 1,36 mmol) en 5 ml de TFA se le añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 % (0,56 ml, 5,4 mmol) y la solución se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió metabisulfito sódico (0,258 g, 1,36 mmol) en 5 ml de agua. La mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C. El precipitado se filtró y se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,395 g, rendimiento del 89 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,33 - 7,43 (m, 2H), 6,87 - 6,96 (m, 1H), 2,06 - 2,16 (m, 6H), 1,92 - 2,02 (m, 6H).

10C. 3,5-Difluorobenzoato de 4-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-1-ilo



A una solución de ácido 4-((3,5-difluorobenzoil)oxi)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxílico (0,336 g, 1,083 mmol) en 10 ml de THF se le añadió BH<sub>3</sub>THF (1,08 ml de una solución 1 M en THF, 1,08 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a ta durante 2 h y se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; EtOAc al 20 %: hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,16 g, rendimiento del 47 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,04 - 6,97 (m, 1H), 3,22 (s, 2H), 2,15 - 2,09 (m, 6H), 1,65 - 1,58 (m, 6H).

10D. 3,5-Difluorobenzoato de 4-((2-*terc*-butoxi-2-oxoetoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-ilo



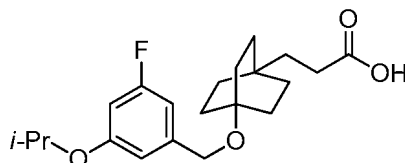
A una solución de 3,5-difluorobenzoato de 4-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-1-ilo (50 mg, 0,17 mmol) en 5 ml de tolueno se le añadió 2-bromoacetato de *terc*-butilo (49 mg, 0,25 mmol), Bu<sub>4</sub>NCl (15 mg, 0,051 mmol) y NaOH ac. al 30 % (5 ml, 0,169 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 4 días. La mezcla se recogió con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX® Axia 5 μ, C18, 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo del 70 % de B al 100 % de B durante 10 min + tiempo de mantenimiento de 5 min al 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 de H<sub>2</sub>O:MeOH:TFA y B = 90:10:0,1 de MeOH:H<sub>2</sub>O:TFA) para proporcionar el compuesto del título (40 mg, rendimiento del 56 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,48 (dd, *J* = 7,8, 2,3 Hz, 2H), 7,00 (tt, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,10 (s, 6H), 1,70 - 1,64 (m, 6H), 1,46 (s, 9H).

### Ejemplo 10

A una solución de 3,5-difluorobenzoato de 4-((2-*terc*-butoxi)-2-oxoetoxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-ilo (30 mg, 0,073 mmol) en 5 ml de THF se le añadieron LiOH·H<sub>2</sub>O (3,5 mg, 0,15 mmol) y 1 ml de agua. La mezcla se agitó a ta durante 6,5 h, después se acidificó con HCl ac. 1 N. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para dar una mezcla de 2-((4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi) acetato de *terc*-butilo y ácido 2-((4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)acético. La mezcla se recogió en 5 ml de DCM y se añadió 1-(clorometil)-3-fenoxibenceno (56 mg, 0,26 mmol) seguido de 2,6-di-*terc*-butilpiridina (49 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 5 min y se añadió AgOTf (60 mg, 0,23 mmol). La reacción se agitó a ta durante 18 h, después se recogió en DCM y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 5 ml de MeOH y se añadieron 2 ml de NaOH ac. 1 N. La mezcla se agitó a ta durante 6 h y se neutralizó con HCl ac. 1 N. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX® Axia 5 μ, C18, 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo del 30 % de B al 100 % de B durante 10 min + tiempo de mantenimiento de 5 min al 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 de H<sub>2</sub>O:ACN:TFA y B = 90:10:0,1 de ACN:H<sub>2</sub>O:TFA) para proporcionar el compuesto del título (6 mg, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS, [M-H]<sup>+</sup> = 395,4. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,18 (t, *J* = 7,98 Hz, 1H), 6,99 - 7,03 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,70 Hz, 1H), 6,87 - 6,92 (m, 3H), 6,77 (dd, *J* = 8,25, 1,93 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,12 (s, 2H), 1,61 - 1,68 (m, 6H), 1,48 - 1,54 (m, 6H). HPLC-1: TR = 10,5 min, pureza = 100 %; HPLC-2: TR = 8,7 min, pureza = 95,0 %.

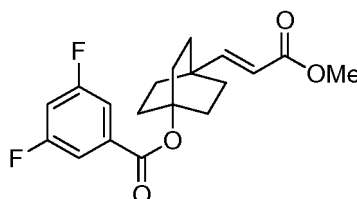
**Ejemplo 11**

Ácido 3-(4-(3-fluoro-5-isopropoxibenciloxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico



5

11A. 3,5-Difluorobenzoato de (*E*)-4-(3-metoxi-3-oxoprop-1-enil)biciclo[2.2.2]octan-1-ilo

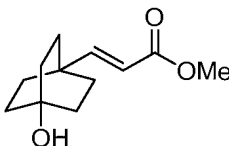


10

Se preparó 3,5-difluorobenzoato de (*E*)-4-(3-metoxi-3-oxoprop-1-enil)biciclo[2.2.2]octan-1-ilo se preparó usando un procedimiento análogo a 3-(4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)acrilato de (*E*)-metilo excepto que (4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol se reemplazó por 3,5-difluorobenzoato de 4-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octan-1-ilo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49 (dd, *J* = 7,70, 2,20 Hz, 2H), 6,96 - 7,05 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 15,96 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* = 15,96 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,13 - 2,25 (m, 6H), 1,73 - 1,83 (m, 6H).

15

11B. 3-(4-Hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)acrilato de (*E*)-metilo

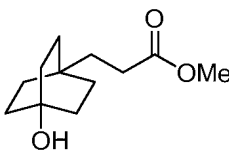


20

A una solución de 3,5-difluorobenzoato de (*E*)-4-(3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)biciclo[2.2.2]octan-1-ilo (0,17 g, 0,485 mmol) en 10 ml de metanol se le añadió NaOMe (0,210 g, 0,970 mmol). La solución se agitó a ta durante 3 h. La solución se acidificó a pH 2 con HCl ac. 1 N y se concentró al vacío. El residuo se recogió con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N. La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,105 g, rendimiento del 93 %) en forma de un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,86 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,68 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 1,70 (s, 12H).

25

11C. 3-(4-Hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoato de metilo



30

Se preparó 3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoato de metilo usando un procedimiento análogo a 3-(4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoato de metilo excepto que 3-(4-metoxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)acrilato de (*E*)-metilo se reemplazó por 3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)acrilato de (*E*)-metilo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,66 (s, 3H), 2,30 - 2,21 (m, 2H), 1,64 (dd, *J* = 10,1; 5,8 Hz, 6H), 1,55 - 1,44 (m, 8H).

35

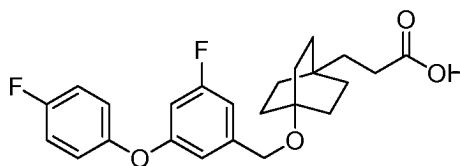
**Ejemplo 11**

El Ejemplo 11 se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 4 excepto que 3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoato de *tert*-butilo se reemplazó por 3-(4-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoato de metilo (10 mg, rendimiento del 16,3 %) en forma de un liofilizado de color blanco. LCMS, [M-H]<sup>+</sup> = 363,0. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 6,53 (s, 1H) 6,51 (d, *J* = 9,35 Hz, 1H), 6,38 (dt, *J* = 10,94, 2,24 Hz, 1H), 4,42 (dt, *J* = 12,10, 6,05 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,15 - 2,20 (m, 2H), 1,60 - 1,66 (m, 6H), 1,42 - 1,47 (m, 6H), 1,35 - 1,41 (m, 2H), 1,22 (d, *J* = 6,05 Hz, 6H). HPLC-1: TR = 13,9 min, pureza = 100 %; HPLC-2: TR = 12,2 min, pureza = 100 %.

45

**Ejemplo 12**

Ácido 3-(4-(3-fluoro-5-(4-fluorofenoxi)benciloxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico



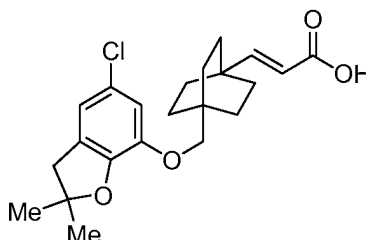
5

El Ejemplo 12 (10 mg, rendimiento del 14 %; liofilizado de color blanco) se preparó usando un procedimiento análogo al Ejemplo 11 excepto que 1-(bromometil)-3-fluoro-5-isopropoxibenceno se reemplazó por 1-(bromometil)-3-fluoro-5-(4-fluorofenoxi) benceno. LCMS,  $[M-H]^+ = 415,1$ .  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CD_2Cl_2$ )  $\delta$  6,96 - 7,01 (m, 2H), 6,89 - 6,94 (m, 2H), 6,69 (dd,  $J = 9,22, 0,96$  Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,42 (dt,  $J = 10,18, 2,34$  Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,15 - 2,19 (m, 2H), 1,57 - 1,63 (m, 6H), 1,40 - 1,46 (m, 6H), 1,35 - 1,39 (m, 2H). HPLC-1: TR = 13,9 min, pureza = 100 %; HPLC-2: TR = 12,2 min, pureza = 100 %.

10

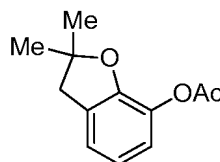
### Ejemplo 13

15 Ácido (E)-3-(4-(((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)oxi)metil)biciclo[2.2.2] octan-1-il)acrílico



20

13A. Acetato de 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo

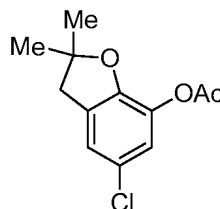


25

A una solución de 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-ol (5 g, 30,5 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (25 ml) se le añadió anhídrido acético (3,73 g, 36,5 mmol), seguido de piridina (2,46 ml, 30,5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción; la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (8,1 g, rendimiento del 97 %; 75 % de pureza por LC/MS) en forma de un aceite incoloro. LCMS,  $[M+H]^+ = 407$ ,  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,07 - 6,94 (m, 1H), 6,88 - 6,83 (m, 1H), 6,82 - 6,76 (m, 1H), 3,04 (s, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,48 (s, 6H)

30

13B. Acetato de 5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo

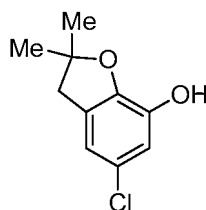


35

A una solución de acetato de 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo (8,1 g, 29,5 mmol) en ácido acético (60 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (6,5 g, 48,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío para reducir el volumen a aproximadamente 1/3. Se añadió agua (12,5 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Una solución de NaOH (20 %) se añadió lentamente en para ajustar el pH a aproximadamente 7. La solución se extrajo dos veces con  $Et_2O$ . La fracción orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $SiO_2$ ; gradiente de EtOAc del 20 al 50 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (6,74 g, rendimiento del 95 %; 99 % puro por LC/MS) en forma de un sólido de color blanco. LCMS,  $[M+H]^+ = 441$ .

40

## 13C. 5-Cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-ol

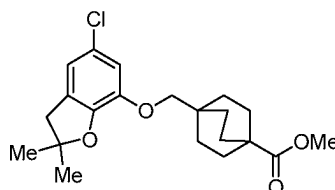


5

A una solución de acetato de 5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-ilo (6,74 g, 28 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadió una solución al 20 % de NaOH (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 12 °C ~18 °C durante 30 min, se concentró al vacío y se enfrió a 0 °C. El pH de la solución se ajustó a ~3 con HCl al 10 %. El sólido se filtró, se lavó tres veces con agua fría y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (5,5 g, rendimiento del 99 %, 99 % puro por LC/MS) en forma de un sólido de color amarillo claro. LCMS,  $[M+H]^+ = 199$ .

10

## 13D. 4-(((5-Cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)oxi)metil)biciclo [2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo



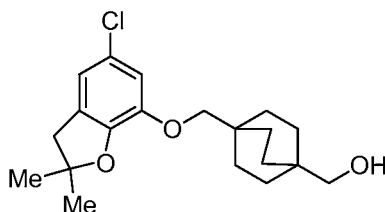
15

A una solución de 5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-ol (108 mg, 0,545 mmol), 4-(hidroximetil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (90 mg, 0,454 mmol) y trifetilfosfina (179 mg, 0,681 mmol) en tolueno (2 ml) a 0 °C se le añadió lentamente diazeno-1,2-dicarboxilato de (E)-di-*tert*-butilo (157 mg, 0,681 mmol) en tolueno (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se añadieron diclorometano (5 ml) y agua (5 ml) a la mezcla de reacción. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX® Axia 5 μm C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo del 30 % de B al 100 % de B durante 10 min + tiempo de mantenimiento de 5 min al 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 de H<sub>2</sub>O:MeOH:TFA y B = 90:10:0,1 de MeOH:H<sub>2</sub>O:TFA) para dar el compuesto del título (75 mg, rendimiento del 41,5 %; 95 % puro por LC/MS) en forma de un aceite de color amarillo claro.  $[M+Na]^+ = 401$ , <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,70 (dd, *J* = 14,3, 1,6 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 1,86 - 1,77 (m, 6H), 1,59 - 1,55 (m, 6H), 1,48 (s, 6H).

20

25

## 30 13E. (4-(((5-Cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)oxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol

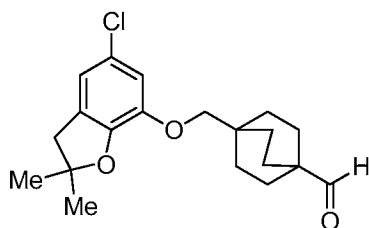


35

A una solución de 4-(((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)oxi)metil)biciclo[2.2.2]octano-1-carboxilato de metilo (70,0 mg, 0,185 mmol) en THF (0,4 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota LAH (0,092 ml, 2 N en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0,185 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 30 min, después se calentó a ta y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se enfrió a 0 °C, y se interrumpió mediante la adición de EtOAc y una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,2 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (70 mg, rendimiento del 100 %, 93 % puro por LC/MS) en forma de un sólido de color blanco  $[M+Na]^+ = 373$ , <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,78 - 6,64 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,29 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,95 (s, 2H), 1,60 - 1,55 (m, 6H), 1,47 (s, 6H), 1,50 - 1,41 (m, 6H).

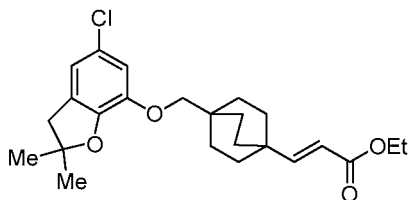
40

## 13F. 4-(((5-Cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)oxi)metil)biciclo[2.2.2]octano-1-carbaldehído



5 A una solución de 4-(((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)oxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanol (65 mg, 0,185 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (79 mg, 0,185 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3\text{-Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (1 ml, 1:1) y diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida ( $\text{SiO}_2$ ; gradiente de EtOAc del 0 al 40 %:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (48 mg, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,47 (s, 1H), 6,74 - 6,72 (m, 1H), 6,69 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 1,73 - 1,57 (m, 12H), 1,47 (s, 6H).

13G. 3-(4-(((5-Cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)oxi)metil) biciclo[2.2.2]octan-1-il)acrilato de (*E*)-etilo



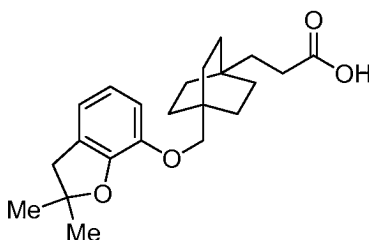
15 Una solución de 4-(((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)oxi)metil)biciclo[2.2.2]octano-1-carbaldehído (47 mg, 0,135 mmol) y 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (67,6 mg, 0,202 mmol) en THF (1 ml) se calentó a 100 °C durante 18 h. Después enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto. Este producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX® Axia 5  $\mu\text{m}$  C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo del 30 % de B al 100 % de B durante 10 min + tiempo de mantenimiento de 5 min al 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 de  $\text{H}_2\text{O}:\text{MeOH}:\text{TFA}$  y B = 90:10:0,1 de  $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ ) para dar el compuesto del título (26,5 mg, rendimiento del 54,6 %, 99 % puro por LC/MS) en forma de un aceite incoloro.  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 419$ ,  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,88 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 6,70 (*dd*,  $J = 11,4, 1,5$  Hz, 2H), 5,67 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 4,19 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 1,59 (s, 12H), 1,47 (s, 6H), 1,29 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

### Ejemplo 13

30 A una solución de 3-(4-(((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)oxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acrilato de (*E*)-etilo (26 mg, 0,062 mmol) en THF (1 ml) se le añadió  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (13 mg, 0,31 mmol) en agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche, después de lo cual se añadieron  $\text{NaOH}$  ac. 1 N (0,3 ml) y  $\text{MeOH}$  (0,1 ml) y la reacción se agitó durante 2 h más, después se concentró al vacío y se ajustó a pH ~3 con  $\text{HCl}$  ac. 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (23 mg, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS,  $[\text{M}-\text{H}]^+ = 389,3$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,99 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 6,73 - 6,71 (m, 1H), 6,69 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 5,69 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 1,60 (s, 12H), 1,48 (s, 6H). HPLC-1: TR = 12,4 min, pureza = 100 %; HPLC-2: TR = 10,6 min, pureza = 98,4 %.

### Ejemplo 14

Ácido 3-(4-(((2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)oxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico

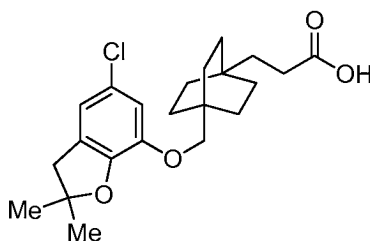


45

5 A una solución de ácido (*E*)-3-(4-(((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)oxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acrílico (10 mg, 0,026 mmol) en 1,5 ml de EtOAc en una atmósfera de Ar se le añadió Pd/C (3 mg, 2,82  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se desgasificó, se cargó con un globo cargado de H<sub>2</sub> y se agitó durante 40 h. La mezcla se filtró a través de CELITE®, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (8 mg, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS, [M-H]<sup>+</sup> = 357,4. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,78 - 6,67 (m, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,33 - 2,24 (m, 2H), 1,60 - 1,46 (m, 14H), 1,44 - 1,36 (m, 6H). HPLC-1: TR = 11,6 min, pureza = 100 %; HPLC-2: TR = 9,8 min, pureza = 100 %.

#### 10 Ejemplo 15

Ácido 3-(4-(((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)oxi)metil)biciclo[2.2.2] octan-1-il)propanoico



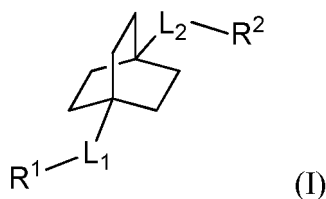
15 A una solución de ácido (*E*)-3-(4-(((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)oxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acrílico (4 mg, 10,23  $\mu$ mol) en 1,5 ml de MeOH/THF (1:1) en una atmósfera de Ar se le añadió óxido de Pt(IV) (1,162 mg, 5,12  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se desgasificó, se cargó con un globo de H<sub>2</sub> y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró a través de CELITE®, y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (4 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS, [M-H]<sup>+</sup> = 393,4. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,73 - 6,70 (m, 1H), 6,69 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,33 - 2,26 (m, 2H), 1,59 - 1,46 (m, 14H), 1,45 - 1,37 (m, 6H). HPLC1: TR = 12,8 min, pureza = 100 %; HPLC-2: TR = 11,1 min, pureza = 100 %.

20



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



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

L<sub>1</sub> es independientemente L<sub>4</sub>-O u O-L<sub>4</sub>;

L<sub>2</sub> es independientemente un enlazador de hidrocarburo sustituido con 0-2 R<sup>c</sup> o un enlazador de hidrocarburo-heteroátomo sustituido con 0-2 R<sup>c</sup>; en donde dicho enlazador de hidrocarburo tiene de uno a seis átomos de carbono y puede ser lineal o ramificado, saturado o insaturado; y dicho enlazador de hidrocarburo-heteroátomo tiene de uno a cuatro átomos de carbono y un grupo seleccionado de O, -CO-, S, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, NH y N(alquilo C<sub>1-4</sub>);

L<sub>4</sub> es independientemente un enlace o un enlazador de hidrocarburo; en donde dicho enlazador de hidrocarburo tiene de uno a cuatro átomos de carbono y puede ser lineal o ramificado;

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de: carbociclo C<sub>6-10</sub> y un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR<sup>b</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>; en donde dicho carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R<sup>3</sup> y 0-1 R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona independientemente de: CO<sub>2</sub>H y -CONHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-4</sub>);

R<sup>3</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquiltio C<sub>1-4</sub>, y NO<sub>2</sub>;

R<sup>4</sup> es independientemente -L<sub>3</sub>-R<sup>5</sup>;

L<sub>3</sub> se selecciona independientemente de: un enlace, O, y C(=O);

R<sup>5</sup> se selecciona independientemente de: fenilo y un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR<sup>b</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>; en donde cada resto en el anillo está sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>;

R<sup>a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>b</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente de: H, alquilo C<sub>1-4</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>-(fenilo sustituido con 0-3 R<sup>d</sup>);

R<sup>c</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, y alcoxi C<sub>1-4</sub>;

R<sup>d</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalquilo C<sub>1-4</sub>; y

p, independientemente en cada caso, se selecciona de 0, 1 y 2.

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

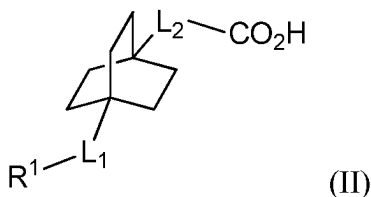
L<sub>1</sub> es independientemente L<sub>4</sub>-O u O-L<sub>4</sub>;

L<sub>2</sub> es independientemente un enlazador de hidrocarburo sustituido con 0-1 R<sup>c</sup> o un enlazador de hidrocarburo-heteroátomo sustituido con 0-1 R<sup>c</sup>; en donde dicho enlazador de hidrocarburo tiene de uno a seis átomos de carbono y puede ser lineal o ramificado, saturado o insaturado; y dicho enlazador de hidrocarburo-heteroátomo tiene de uno a cuatro átomos de carbono y un grupo seleccionado de O, -CO- y S;

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de: fenilo, indanilo, naftilo y un heterociclo de 5 a 10 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR<sup>b</sup>, O y S(O)<sub>p</sub>; en donde cada resto en el anillo está sustituido con 0-4 R<sup>3</sup> y 0-1 R<sup>4</sup>; y

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente de: tienilo, oxadiazolilo, y -L<sub>3</sub>-fenilo; en donde cada resto en el anillo está sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>.

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



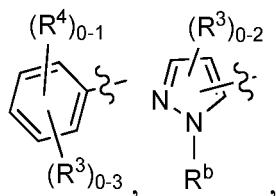
o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

L<sub>1</sub> es independientemente L<sub>4</sub>-O u O-L<sub>4</sub>;

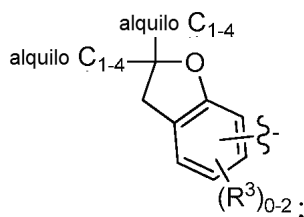
L<sub>2</sub> es independientemente un enlazador de hidrocarburo o un enlazador de hidrocarburo-heteroátomo; en donde dicho enlazador de hidrocarburo tiene de uno a cinco átomos de carbono y puede ser lineal o ramificado, saturado o insaturado; y dicho enlazador de hidrocarburo-heteroátomo tiene de uno a cinco átomos de carbono y puede ser lineal o ramificado, y tiene de uno a tres átomos de carbono y un O;

5 L<sub>4</sub> es independientemente un enlace o CH<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de:



10 y



15 R<sup>3</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente de: NO<sub>2</sub>, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquiltio C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, haloalcoxi C<sub>1-4</sub> y haloalquiltio C<sub>1-4</sub>;

R<sup>4</sup> se selecciona independientemente de: tienilo, oxadiazolilo y -L<sub>3</sub>-fenilo; en donde cada resto en el anillo está sustituido con 0-2 R<sup>a</sup>;

L<sub>3</sub> es independientemente un enlace, O o C(=O);

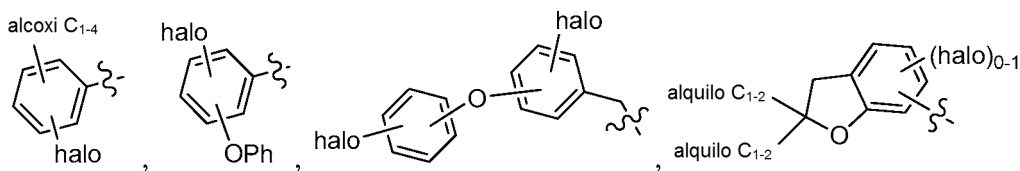
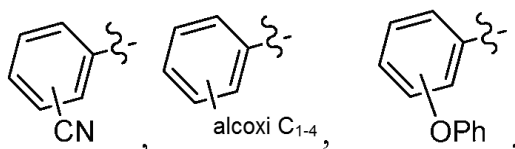
20 R<sup>a</sup>, en cada caso, se selecciona independientemente de: halógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>; y

R<sup>b</sup> es independientemente fenilo sustituido con 0-2 halo.

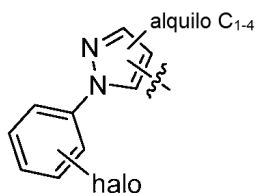
4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

25 L<sub>2</sub> se selecciona independientemente de: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>; y

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de:

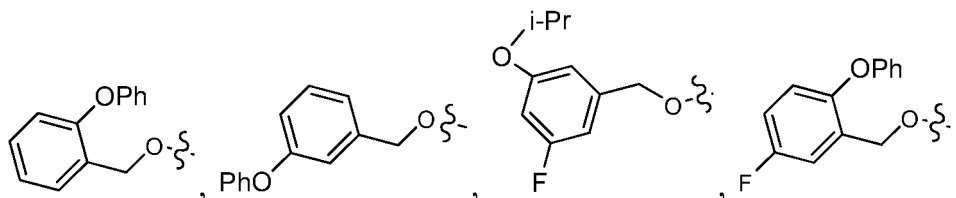
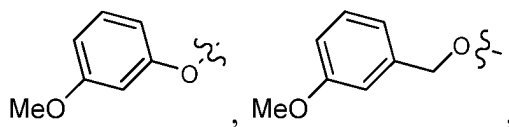


30 y

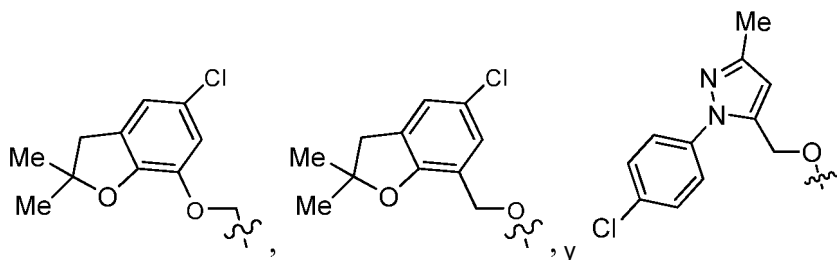
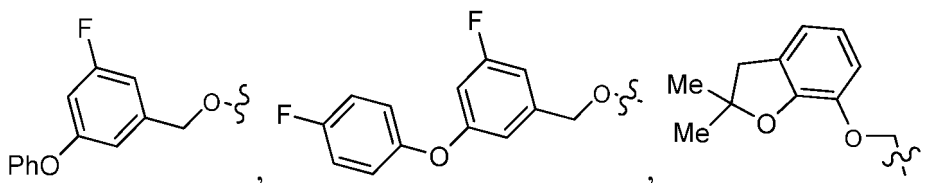


35 5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

R<sup>1</sup>-L<sub>1</sub>- se selecciona independientemente de:



5



10

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

- ácido 3-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico,
- ácido 4-(4-((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)butanoico,
- ácido 4-(4-(3-cianofenoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)butanoico,
- ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1*H*-pirazol-5-il)metoxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico,
- ácido 3-(4-(3-fenoxibenciloxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico,
- ácido 3-(4-(2-fenoxibenciloxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico,
- ácido 4-(4-(3-metoxibenciloxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)butanoico,
- ácido 3-(4-(3-fluoro-5-fenoxibenciloxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico,
- ácido 3-(4-(5-fluoro-2-fenoxibenciloxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico,
- ácido 2-((4-(3-fenoxibenciloxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)metoxi)acético,
- ácido 3-(4-(3-fluoro-5-isopropoxibenciloxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico,
- ácido 3-(4-(3-fluoro-5-(4-fluorofenoxi)benciloxi)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico,
- ácido (*E*)-3-(4-(((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)oxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)acrílico,
- ácido 3-(4-(((2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)oxi)metil)biciclo[2.2.2]octan-1-il)propanoico,
- ácido 3-(4-(((5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobencofuran-7-il)oxi)metil)biciclo[2.2.2] octan-1-il)propanoico,

30

o un estereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente, incluyendo: agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefopáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes

antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes hipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antipancreatitis, agentes hipolipemiantes, agentes anorexígenos y supresores del apetito.

- 5 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adecuados seleccionados de: un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor del transportador 2 de sodio-glucosa y un inhibidor de 11b-HSD-1.
- 10 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, nefropatía diabética, lesión renal aguda, síndrome cardiorrenal, cicatrización retardado de las heridas, aterosclerosis y sus secuelas, funcionamiento cardíaco anómalo, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia miocárdica, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, esteatosis hepática, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), trastornos lipídicos, y enfermedades hepáticas tales como NASH (esteatohepatitis no alcohólica), NAFLD (enfermedad del hígado graso no alcohólico) y cirrosis hepática.
- 15 11. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 se usa simultáneamente, por separado o secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- 20