

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 197**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/402 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.11.2013 PCT/US2013/070213**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.05.2014 WO14078609**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2013 E 13795972 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2925741**

54 Título: **Moduladores pirrolidina de GPR40**

30 Prioridad:

16.11.2012 US 201261727253 P

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

23.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ELLSWORTH, BRUCE, A.;
JURICA, ELIZABETH, A.;
SHI, JUN;
EWING, WILLIAM, R.;
YE, XIANG-YANG;
WU, XIMAO;
ZHU, YEHENG y
SUN, CHONGQING**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 606 197 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 pirrolidina de GPR40

5 **Campo de la invención**

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

10

Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus es un trastorno progresivo debilitante de proporciones epidémicas, que conduce a diversas complicaciones micro y macrovasculares, y a la morbilidad. El tipo de diabetes más común, la diabetes de tipo 2, se caracteriza por la resistencia a la insulina creciente asociada con la secreción de insulina inadecuada tras un periodo de hiperinsulinemia compensatoria. Se ha puesto en evidencia que los ácidos grasos libres (los AGL) tienen influencia sobre la secreción de insulina a partir de las células β , principalmente potenciando la secreción de insulina estimulada por glucosa (SIEG). Se sabe que los receptores acoplados a proteína G (los GPCR) expresados en las células β modulan la liberación de insulina en respuesta a cambios en los niveles de glucosa plasmáticos. GPR40, también conocido como receptor de ácidos grasos 1 (FFAR1), es un receptor de AGL unido a membrana que se expresa de forma preferencial en los islotes pancreáticos y de forma específica en las células β , y media la secreción de insulina inducida por ácidos grasos de cadena media a larga. GPR40 también se expresa en las células enteroendocrinas, en las que la activación estimula la secreción de las hormonas incretinas del intestino, tales como GLP-1, GIP, CCK y PYY. Para disminuir el peso médico de la diabetes de tipo 2 a través del control glucémico potenciado, se espera que los compuestos moduladores de GPR40 ejerzan un efecto de incretina para estimular la SIEG, así como se espera la combinación potencial con un amplio intervalo de fármacos antidiabéticos.

15

20

25

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

30

Sumario de la invención

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

35

La presente invención también proporciona procesos e intermediarios para preparar 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 utilizarse en el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con GPR40, tales como la diabetes y afecciones relacionadas, las complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes, las complicaciones macrovasculares asociadas con la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, el síndrome metabólico y las afecciones que lo constituyen, trastornos del metabolismo de la glucosa, obesidad y otras dolencias.

50

Los compuestos de la también invención pueden utilizarse en terapia.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con GPR40.

55

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más de otro agente (o agentes).

60

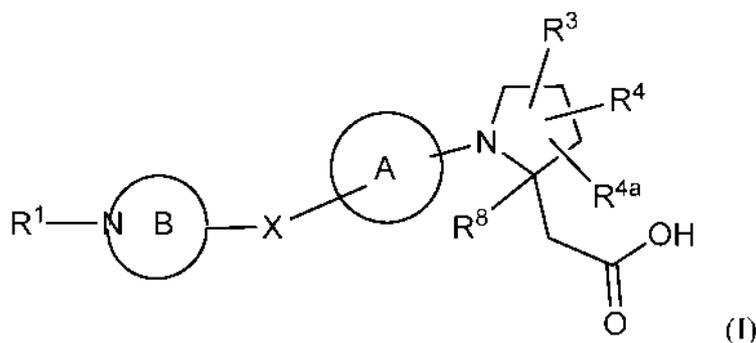
Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

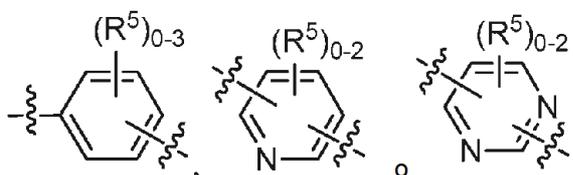
65

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

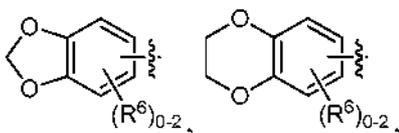


o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en la que:

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



- 10 el anillo B es independientemente un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono, el átomo de nitrógeno mostrado en el anillo B y 0-1 heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S; y el anillo B está sustituido con 0-4 R²; R¹ es independientemente CO₂R⁹, SO₂R⁹.



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

- 20 R², en cada caso, se selecciona independientemente entre: =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹², alcoxi C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹², haloalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹², haloalcoxi C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹², -(CH₂)_m-carbociclo C₃₋₆ sustituido con 0-1 R¹², y

- (CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S); en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-1 R¹²;

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

- 25 cuando dos grupos R² están unidos al mismo carbono, estos pueden combinarse, junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar un anillo espiro de 3 a 6 miembros que contiene átomos de carbono;

- R³ se selecciona independientemente entre: H, halógeno, CN, OH, CO₂H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₄)SO₂Ph, OR⁹, SR⁹, C(O)OR⁹, CO₂R⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, CONHR⁹, CON(alquilo C₁₋₄)₂, -(O)_n-(CH₂)_m-(fenilo sustituido con 0-2 R¹⁰), -(O)_n-(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S); en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R¹⁰);

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

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

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

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

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

R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_m-(cicloalquilo C₃₋₆

sustituido con 0-2 R¹⁰) y -(CH₂)_m-(fenilo sustituido con 0-2 R¹⁰);

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

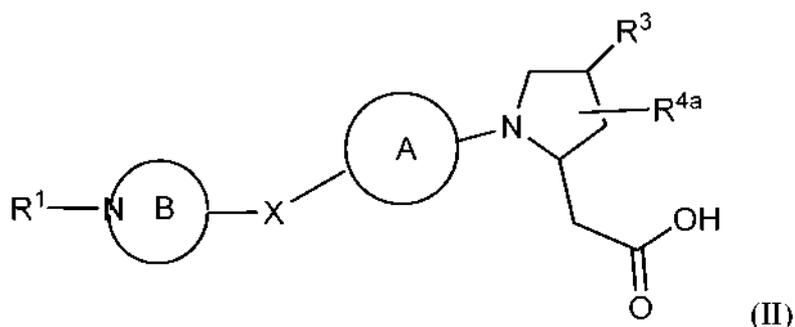
R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁₋₄ y bencilo;

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

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

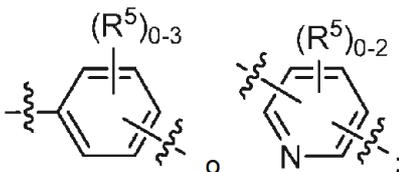
En un segundo aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en la que R⁴ es hidrógeno y R⁸ es hidrógeno, caracterizado adicionalmente por la Fórmula (II):

10

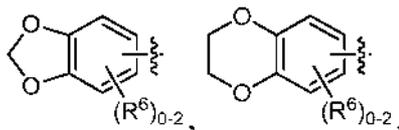


o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en la que:

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



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



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

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

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

cuando dos grupos R² están unidos al mismo carbono, estos pueden combinarse, junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar un anillo espiró de 3 a 6 miembros que contiene átomos de carbono;

35 R³ se selecciona independientemente entre: H, halógeno, CN, SO₂(alquilo C₁₋₄), CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)SO₂Ph, -(O)_n(CH₂)_m-(fenilo sustituido con 0-2 R¹⁰), y -(O)_n(CH₂)_m-(un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S; en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R¹⁰);

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

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

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

45

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

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

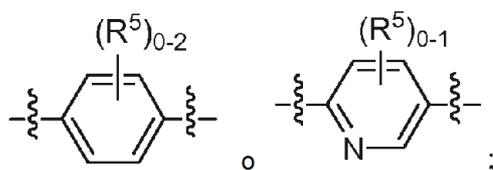
R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁₋₄ y bencilo; m, en cada caso, es independientemente 0, 1 o 2; y

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

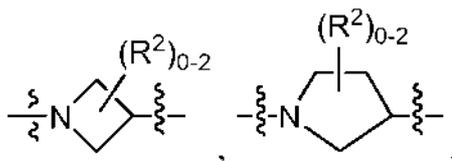
10 En un tercer aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de Fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance del primer o segundo aspecto, en la que:

15 X se selecciona independientemente entre: un enlace, O, NH, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), OCH₂, CH₂O, OCH₂CH₂ y CH₂CH₂O;

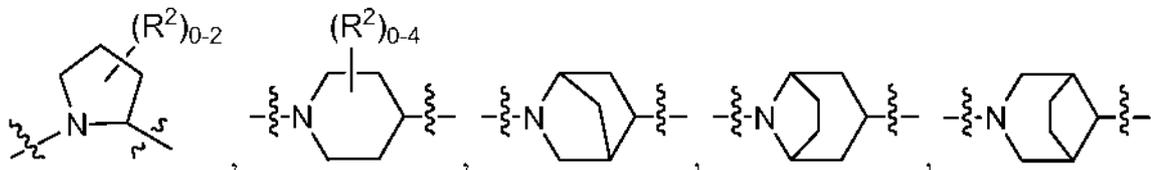
el anillo A es independientemente



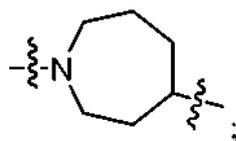
el anillo B se selecciona independientemente entre:



20

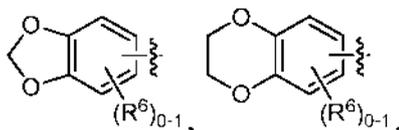


y

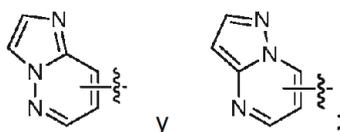


25

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



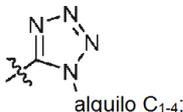
30 fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o un heteroarilo sustituido con 0-2 R⁶; en el que dicho heteroarilo se selecciona entre: furanilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo,



35 R², en cada caso, se selecciona independientemente entre: OH, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹², alcoxi

C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹² y bencilo;

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



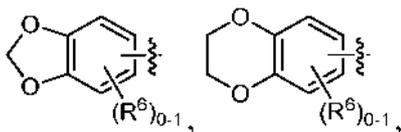
en el que cada resto de anillo mencionado está sustituido con 0-2 R¹⁰;

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

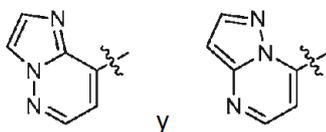
R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-1 OH, alcoxi C₁₋₄, alquilitio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN, SO₂(alquilo C₁₋₂), N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄, cicloalqueno C₅₋₆ sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄, -O-cicloalquilo C₃₋₆, bencilo y oxazolilo; y R¹⁰ y R¹², en cada caso, se seleccionan independientemente entre: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, SO₂(alquilo C₁₋₄), y CO₂(alquilo C₁₋₂) y tetrazolilo.

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 alcance del primer, segundo o tercer aspecto, en el que:

R¹ es independientemente

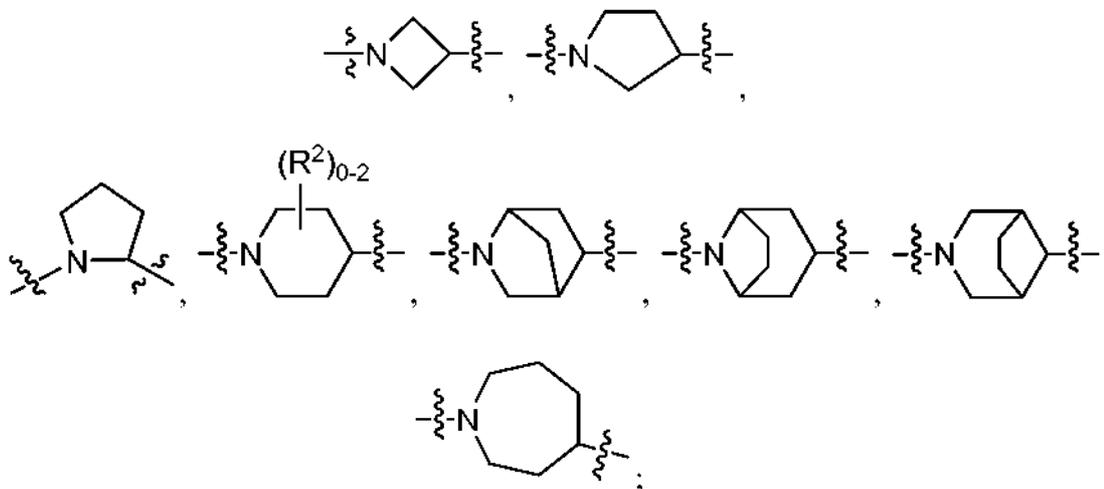


fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o un heteroarilo sustituido con 0-2 R⁶; en el que dicho heteroarilo se selecciona entre: tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo,

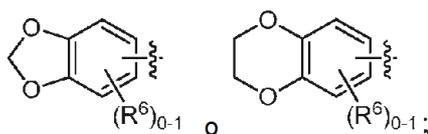


En un quinto aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de Fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance de cualquiera de los aspectos anteriores, en el que:

X se selecciona independientemente entre: O, N(CH₃), CH₂, CH₂O y CH₂CH₂O; el anillo B se selecciona independientemente entre:



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



R², en cada caso, se selecciona independientemente entre: OH, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 CN, alcoxi C₁₋₆, bencilo y tetrazolilmetilo;

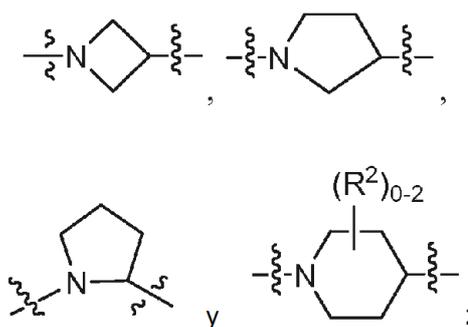
5 R³, en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, fenilo, bencilo, fenoxi, benzoxi, 1-alquil C₁₋₄-pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, -O-piridinilo, pirimidinilo y -O-pirimidinilo; en el que cada resto de anillo mencionado está sustituido con 0-2 R¹⁰;

10 R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, CN, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄, cicloalquenilo C₅₋₆ sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄, -O-cicloalquilo C₃₋₆, bencilo y oxazolilo; y

R¹⁰, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y CO₂(alquilo C₁₋₂).

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

el anillo B se selecciona independientemente entre:



20

R¹, en cada caso, es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o piridinilo sustituido con 0-2 R⁶;

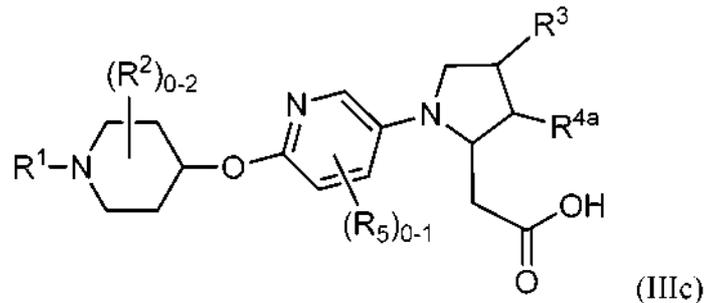
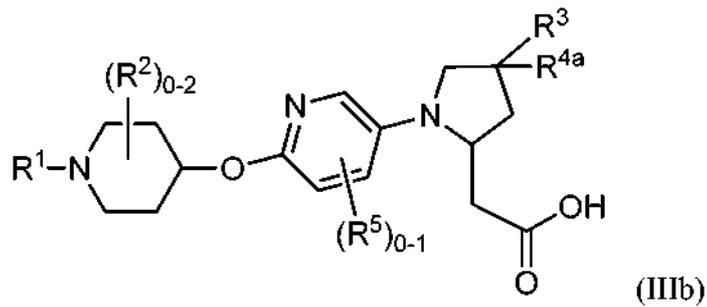
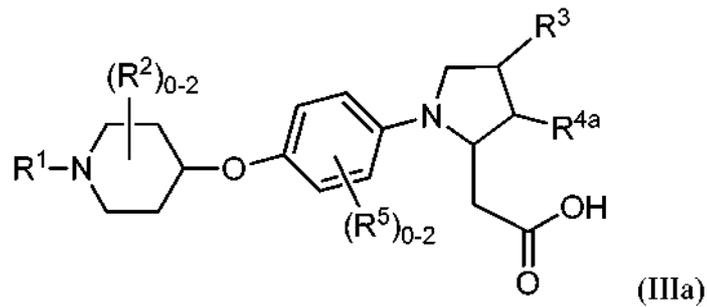
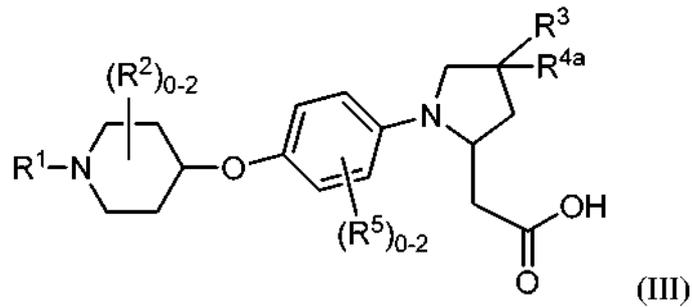
R², en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

25 R³, en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, fenilo, bencilo, fenoxi, benzoxi, 1-alquil C₁₋₄-pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, -O-piridinilo y -O-pirimidinilo; en el que dicho fenilo, bencilo, fenoxi -O-piridinilo y -O-pirimidinilo están cada uno sustituido con 0-2 R¹⁰;

30 R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄, cicloalquenilo C₅₋₆ sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄ y bencilo; y

R¹⁰, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, y C₁₋₄ haloalcoxi.

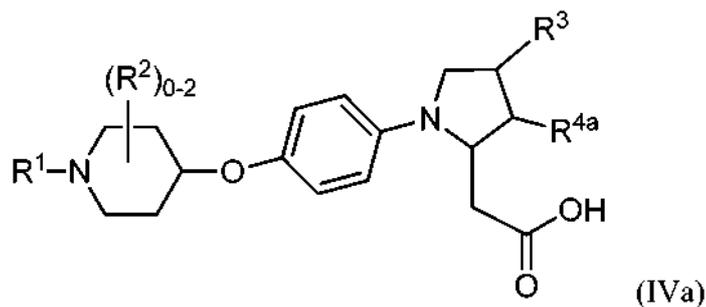
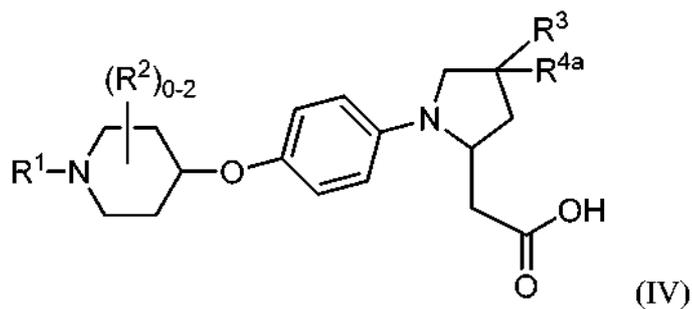
En un séptimo aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de Fórmula (III), (IIIa), (IIIb) o (IIIc):



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

- 5 R¹, en cada caso, es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o piridinilo sustituido con 0-2 R⁶;
 R², en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₆;
 R³, en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄,
 haloalcoxi C₁₋₄, fenilo, bencilo, fenoxi, piridinilo y -O-piridinilo; en el que dicho fenilo, bencilo, fenoxi, piridinilo y
 -O-piridinilo están cada uno sustituido con 0-1 R¹⁰;
 10 R^{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y ciclopropilo;
 R⁵, en cada caso, es independientemente halógeno y alcoxi;
 R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆
 sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄ y cicloalqueno C₅₋₆ sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄; y
 15 R¹⁰ se selecciona independientemente entre: halógeno, CF₃, OCF₃, CN, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

En un octavo aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de Fórmula (IV) o (IVa):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance del séptimo aspecto.

5

En un noveno aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de Fórmula (IV) o (IVa), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del alcance del séptimo u octavo aspecto, en el que:

10

- R¹ es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o piridinilo sustituido con 0-2 R⁶;
- R² es independientemente halógeno o alquilo C₁₋₄;
- R³ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, fenilo, bencilo y fenoxi;
- R^{4a} se selecciona independientemente entre: H, halógeno y alquilo C₁₋₄; y
- R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, y alcoxi C₁₋₄.

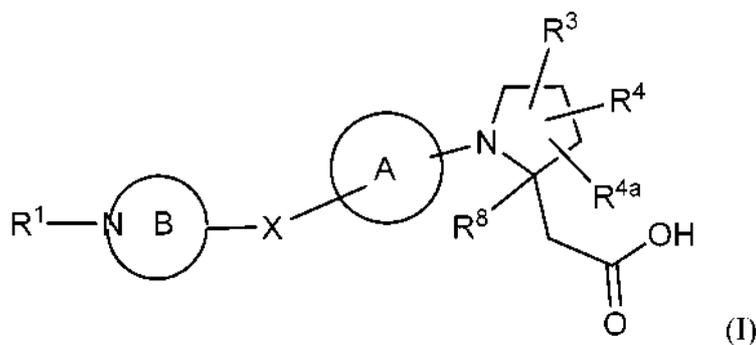
15

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

20

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

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I):

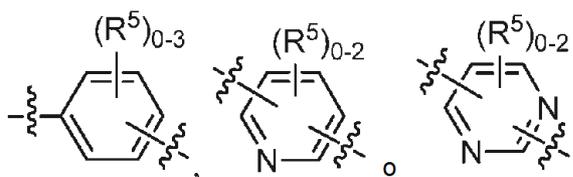


25

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

30

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



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

5 R^1 es independientemente CO_2R^9 , fenilo, bencilo, naftilo o un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{11} , O y S; en el que cada uno de dichos fenilo, bencilo, naftilo y heteroarilo está sustituido con 0-3 R^6 ;

R^2 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: =O, OH, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y $-(CH_2)_m$ -carbociclo C_{3-6} ;

10 dos grupos R^2 pueden combinarse, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, para formar un anillo puenteado;

R^3 se selecciona independientemente entre: H, halógeno, CN, OH, CO_2H , alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , OR^9 , SR^9 , $C(O)OR^9$, CO_2R^9 , $S(O)R^9$, SO_2R^9 , $CONHR^9$, CON (alquilo C_{1-4}) $_2$, $-(O)_n$ - $(CH_2)_m$ -fenilo, $-(CH_2)_m$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{11} , O y S); en el que dicho fenilo y heteroarilo están sustituidos con 0-2 R^{10} ;

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

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

R^6 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquiltio C_{1-4} , CN, SO_2 (alquilo C_{1-2}), N (alquilo C_{1-4}) $_2$, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-6} sustituido con 0-1 R^7 , alcoxi C_{1-4} sustituido con 0-1 R^7 , $-(O)_n$ - $(CH_2)_m$ -(carbociclo C_{3-10} sustituido con 0-2 R^7) y $-(CH_2)_m$ -(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{11} , O y S); en el que dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R^7 ;

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

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

R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y $-(CH_2)_m$ -fenilo;

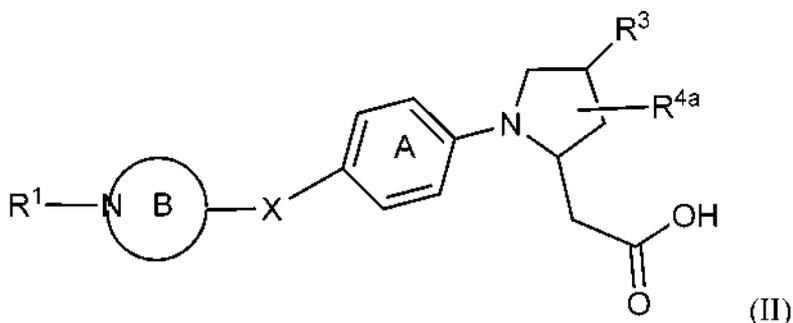
R^{10} , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, CN, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , SCF_3 , NO_2 y CO_2 (alquilo C_{1-4});

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

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

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

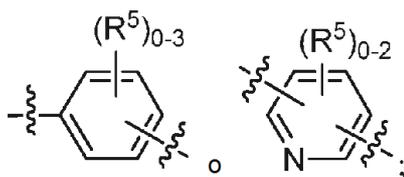
35 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula (I), en la que R^4 es hidrógeno y R^8 es hidrógeno, caracterizado adicionalmente por la Fórmula (II):



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

X se selecciona independientemente entre: un enlace, O, S, NH, N (alquilo C_{1-4}), CH_2 , CH_2CH_2 , CH (alquilo C_{1-4}), OCH_2 , CH_2O , OCH_2CH_2 y CH_2CH_2O ;

el anillo A es independientemente



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

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

10 R², en cada caso, se selecciona independientemente entre: OH, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y bencilo; dos grupos R² pueden combinarse, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, para formar un anillo puentado;

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

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

R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno y alquilo C₁₋₄;

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

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

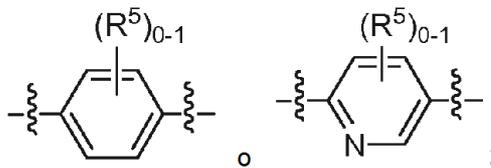
R¹⁰, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, CN, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, SCF₃, NO₂ y CO₂(alquilo C₁₋₄);

30 R¹¹, en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁₋₄ y bencilo; y m, en cada caso, es independientemente 0, 1 o 2.

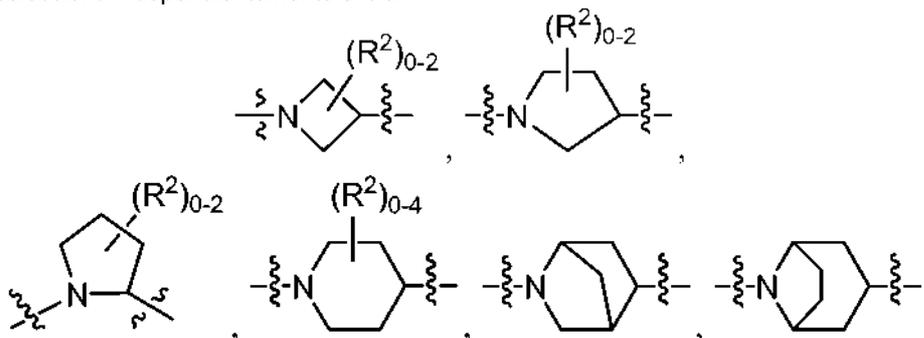
En otro aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de Fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que:

35 X se selecciona independientemente entre: un enlace, O, NH, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), OCH₂, CH₂O, OCH₂CH₂ y CH₂CH₂O;

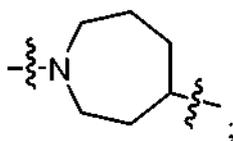
el anillo A es independientemente



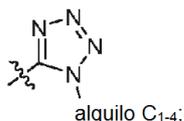
el anillo B se selecciona independientemente entre:



40 y



5 R^1 es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R^6 o un heteroarilo sustituido con 0-2 R^6 ; en el que dicho heteroarilo se selecciona entre: furanilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo; R^2 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: OH, halógeno, alquilo C_{1-4} y bencilo; R^3 se selecciona independientemente entre: H, halógeno, CN, SO_2 (alquilo C_{1-4}), $CONH$ (alquilo C_{1-4}), CON (alquilo C_{1-4})₂, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , fenilo, bencilo, fenoxi, benzoxi, oxazolilo, pirimidinilo, tetrazolilo y



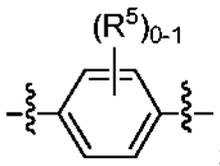
10 R^{4a} se selecciona independientemente entre: H, halógeno y alquilo C_{1-4} ; y R^6 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-1 OH, alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CH_2OH , CN, SO_2 (alquilo C_{1-2}), N (alquilo C_{1-4})₂, -O-cicloalquilo C_{3-6} y bencilo.

15 En otro 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, en el que:

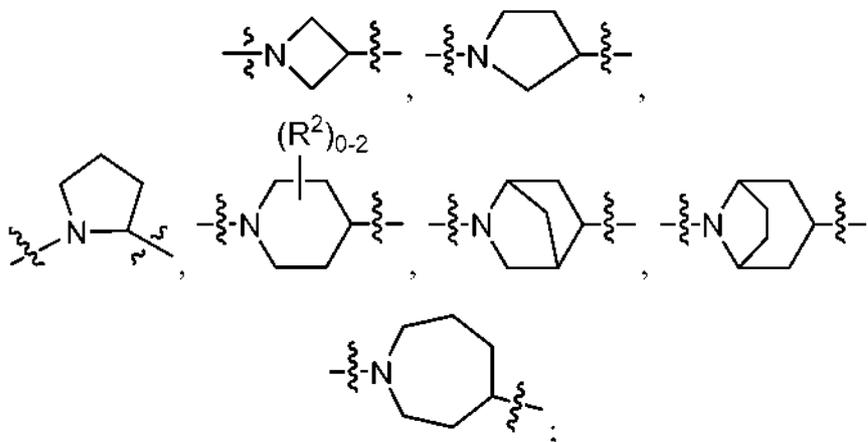
20 R^1 es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R^6 o un heteroarilo sustituido con 0-2 R^6 ; en el que dicho heteroarilo se selecciona entre: piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

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

25 X se selecciona independientemente entre: O, $N(CH_3)$, CH_2 , CH_2O y CH_2CH_2O ; el anillo A es



30 el anillo B se selecciona independientemente entre:



35 R^1 es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R^6 , piridinilo sustituido con 0-2 R^6 o pirazinilo sustituido con 0-2 R^6 ; R^2 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: OH, halógeno, alquilo C_{1-4} y bencilo;

40 R^3 se selecciona independientemente entre: H, halógeno, CN, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CF_3 , CF_2CF_3 , fenilo, 4-halo-Ph, 4-CN-Ph, 4- CO_2 (alquilo C_{1-2})-Ph, 2-halo-4-CN-Ph, 3-halo-4-halo-Ph, 3-CN-4-CN-Ph, bencilo, fenoxi,

benzoxi, 1H-tetrazol-1-ilo y pirimidin-2-ilo; y

R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, CN, CF₃, OCF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y bencilo.

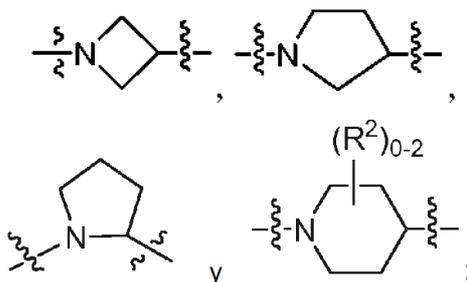
5 En otro aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto de Fórmula (I) o (II), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, en el que:

en la que A es



10

el anillo B se selecciona independientemente entre:



15

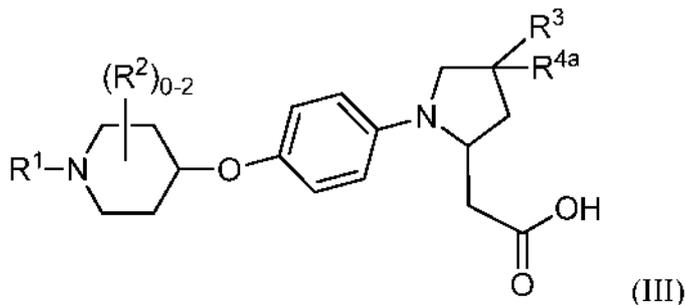
R¹ es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o piridinilo sustituido con 0-2 R⁶;

R² es independientemente halógeno o alquilo C₁₋₄;

R³ se selecciona independientemente entre: H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, fenilo, bencilo, fenoxi y benzoxi; y

20 R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OCF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y bencilo.

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



25

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

R¹ es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o piridinilo sustituido con 0-2 R⁶;

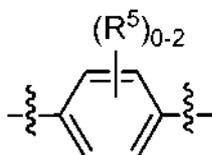
R² es independientemente halógeno o alquilo C₁₋₄;

30 R³ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, fenilo, bencilo y fenoxi;

R^{4a} se selecciona independientemente entre: H, halógeno y alquilo C₁₋₄; y

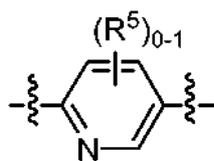
R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

En otra realización, el anillo A es independientemente

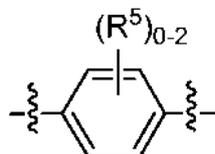


35

o

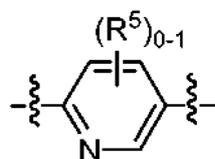


En otra realización, el anillo A es



5

En otra realización, el anillo A es



10

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CE_{50} para hGPR40 $\leq 10 \mu M$.

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

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

15

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

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

20

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

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

25

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

30

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

35

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

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

40

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

45

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende adicionalmente un agente (o agentes) terapéutico adicional. Los ejemplos de agente (o agentes) terapéutico adicional, de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes antidiabéticos, agentes antihiperoglucemiantes, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroescleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensivos, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antireestenóticos, agentes antipancaéuticos, agentes reductores de lípidos, agentes anorexígenos, agentes potenciadores de la memoria, agentes antidemencia o agentes que estimulan la cognición, supresores del apetito, tratamientos para la insuficiencia cardíaca, tratamientos para la enfermedad arterial periférica y agentes antiinflamatorios.

50

- 5 En una realización preferente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas, en las que los agentes terapéuticos adicionales son, por ejemplo, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) (por ejemplo un miembro seleccionado de saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, alogliptina y “BMS DPP4i”) y/o un inhibidor del transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) (por ejemplo un miembro seleccionado de dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y remagliflozina).
- 10 En una realización preferente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas, en las que los agentes terapéuticos adicionales son, por ejemplo, un inhibidor de la DPP4 (por ejemplo un miembro seleccionado de saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, alogliptina y “BMS DPP4i”).
- 15 En una realización preferente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas, en las que los agentes terapéuticos adicionales son, por ejemplo, un inhibidor del SGLT2 (por ejemplo un miembro seleccionado de dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y remagliflozina).
- 20 En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o, de forma opcional, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos uno de otro tipo de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con GPR40.
- 25 Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de GPR40 que pueden prevenirse, modularse o tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, la diabetes, la hiperglucemia, la tolerancia alterada a la glucosa, la diabetes gestacional, la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la retinopatía, la neuropatía, la nefropatía, la enfermedad renal diabética, la lesión renal aguda, el síndrome cardiorenal, el síndrome coronario agudo, la cicatrización retardada, la aterosclerosis y sus secuelas, la función cardiaca anómala, la insuficiencia cardiaca congestiva, la isquemia de miocardio, el ictus, el síndrome metabólico, la hipertensión, la obesidad, la enfermedad del hígado graso, la dislipidemia, la dislipemia, la hiperlipidemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la lipoproteína de alta densidad (HDL) baja, lipoproteína de baja densidad (LDL) elevada, la isquemia no cardiaca, la pancreatitis, los trastornos lipídicos, las enfermedades neurodegenerativas, la deficiencia cognitiva, la demencia y las enfermedades hepáticas tales como EHNA (esteatohepatitis no alcohólica), EHGNA (enfermedad por hígado graso no alcohólico) y cirrosis hepática.
- 30 En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o, de forma opcional, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos uno de otro tipo de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes, la hiperglucemia, la diabetes gestacional, la obesidad, la dislipidemia, la hipertensión y la deficiencia cognitiva.
- 35 En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o, de forma opcional, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos uno de otro tipo de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes.
- 40 En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o, de forma opcional, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos uno de otro tipo de agente terapéutico, para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la hiperglucemia.
- 45 En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o, de forma opcional, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos uno de otro tipo de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la obesidad.
- 50 En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o, de forma opcional, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos uno de otro tipo de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la dislipidemia.
- 55 En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o, de forma opcional, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos uno de otro tipo de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la hipertensión.
- 60 En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o, de forma opcional, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos uno de otro tipo de agente terapéutico, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la deficiencia cognitiva.
- 65

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

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

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

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

15 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un agente (o agentes) terapéutico adicional para el uso en terapia simultáneo, separado o secuencial.

20 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y de un agente (o agentes) terapéutico adicional para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con GPR40.

25 Cuando se desee, el compuesto de la presente invención puede utilizarse en combinación con uno o más de otros tipos de agentes antidiabéticos y/o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos que pueden administrarse por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección. El otro tipo de agente antidiabético que puede emplearse de forma opcional en combinación con el modulador del receptor GPR40 de la presente invención pueden ser uno, dos, tres o más agentes antidiabéticos o agentes antihiperoglucemiantes, 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.

30 Los agentes antidiabéticos utilizados en la combinación con el modulador del receptor GPR40 de la presente invención incluyen, pero sin limitación, secretagogos de insulina o sensibilizantes de insulina, otros moduladores del receptor GPR40 u otros agentes antidiabéticos. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la DPP4 (por ejemplo, sitagliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina y vildagliptina), biguanidas (por ejemplo, metformina y fenformina), sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, glimepirida y glipizida), inhibidores de la glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), agonistas de PPAR γ tales como tiazolidinedionas (por ejemplo, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas duales de PPAR α/γ (por ejemplo, muraglitazar, tesaglitazar y aleglitazar), activadores de la glucoquinasa, moduladores del receptor GPR119 (por ejemplo, MBX-2952, PSN821 y APD597), moduladores del receptor GPR120 (por ejemplo, como se describe en Shimpukade, B. *et al.*, J. Med. Chem., 55(9): 4511-4515 (2012)), inhibidores del SGLT2 (por ejemplo, dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y remagliflozina), inhibidores de la MGAT (por ejemplo, como se describe en Barlind, J. G. *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 23(9): 2721-2726 (2013) o el documento US 2013/0143843 A1), análogos de amilina tales como pramlintida y/o insulina.

45 Además, el modulador del receptor GPR40 de la presente invención puede emplearse de forma opcional en combinación con agentes para el tratamiento de las complicaciones de la diabetes. Estos agentes incluyen inhibidores de la PKC y/o inhibidores de AGE.

50 El modulador del receptor GPR40 de la presente invención también puede emplearse de forma opcional en combinación con uno o más agentes hipofágicos y/o de pérdida de peso tales como dietilpropión, fendimetrazina, fentermina, orlistat, sibutramina, lorcaserina, pramlintida, topiramato, agonistas del receptor MCHR1, oxintomodulina, naltrexona, péptido amilina, moduladores del receptor NPY Y5, moduladores del receptor NPY Y2, moduladores del receptor NPY Y4, cetilistat, moduladores del receptor 5HT2c y similares. El modulador del receptor GPR40 de la presente invención también puede emplearse en combinación con un agonista del receptor del péptido 1 similar a glucagón (GLP-1R), tales como exenatida, liraglutida, GLP-1 (1-36) amida, GLP-1 (7-36) amida, GLP-1 (7-37), que pueden administrarse mediante inyección, por vía intranasal o mediante dispositivos transdérmicos o bucales.

60 La presente invención abarca todas las combinaciones de los aspectos preferentes de la invención indicados en el presente documento. Se comprende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También se comprende que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Adicionalmente, cualquier elemento de una realización está destinado a combinarse con cualquiera y con todos los otros elementos de cualquier realización, para describir una realización adicional.

65 III. QUÍMICA

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, un nombre o fórmula química dada todos los

isómeros ópticos y estereoisómeros, y racematos de los mismos donde existan tales isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas racémica o quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillo y similares también pueden estar presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables también están contemplados en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* (o E y Z) de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o formas isoméricas separadas. Los compuestos de la presente invención pueden aislarse en formas racémicas u ópticamente puras. Pueden separarse formas ópticamente activas mediante resolución de formas racémicas o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Todos los procesos usados para preparar compuestos de la presente invención e intermedios preparados en los mismos se considera que son parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, estos pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones de proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen tanto en forma libre (neutra) o de sal. La forma libre y las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si así se desea, una forma de un compuesto puede convertirse en otra forma. Un ácido o base libre puede convertirse en una sal; una sal puede convertirse en el compuesto libre o en otra sal; una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención puede separarse en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, forma libre y sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que átomos de hidrógeno se transponen en otras partes de las moléculas y los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas se reordenan en consecuencia. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en la que puedan existir, se incluyen dentro de la invención.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquileno" pretende incluir grupos de hidrocarburo alifático saturados de cadena ramificada y lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con, estando al menos un hidrógeno 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 C₀" o "alquileno C₀", se pretende indicar un enlace directo.

"Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración lineal o 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 C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

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

"Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" pretende incluir grupo de hidrocarburo alifático saturado, de cadena lineal y ramificada 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 un grupo de hidrocarburo alifático saturado, de cadena lineal y ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono, sustituido 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 unidos a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De forma análoga, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

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

Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "resto carbocíclico" pretende indicar cualquier

anillo estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3,3,0]bicyclooctano, [4,3,0]bicyclononano, [4,4,0]bicyclodecano (decalina), [2,2,2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, también se incluyen dentro de la definición de carbociclo anillos puenteados (por ejemplo, [2,2,2]bicyclooctano). Son carbociclos preferidos, a menos que se indique otra cosa, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, indanilo y tetrahidronaftilo. Cuando se usa el término "carbociclo", este pretende incluir "arilo". Un anillo puenteadado aparece cuando uno o más, preferiblemente de uno a tres, átomos de carbono se unen a dos átomos de carbono no adyacentes. Son puentes preferidos, uno o dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteadado, los sustituyentes enumerados 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 pendiente 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 átomo de 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 indanilo.

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

El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el 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 heterocíclico estable monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5-, 6 o 7 miembros o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que 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; e incluyendo cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p, en el 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, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente 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 el carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de 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 superior a 1. Cuando se usa el término "heterociclo", este pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazopiridinilo, imidazopiridazinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isotinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazopiridinilo, isoxazolilo, isoxazopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolopirimidinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranoilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen compuestos espiro y de anillo condensado que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

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

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

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

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" r "grupos heterocíclico bicíclico" pretende indicar 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 que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, u 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 sea un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo pendiente 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 el carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda 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 que 1.

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

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" pretende indicar hidrocarburos aromáticos estables monocíclicos y policíclicos que incluyen al menos un miembro de anillo heteroaromático, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Lo 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 donde R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (es decir, N→O y S(O)_p, en el 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.

También se incluyen anillos puenteados en la definición de heterociclo. Un anillo puenteadado aparece cuando uno o más, preferiblemente de uno a tres, átomos (es decir, C, O, N o S) se unen a dos átomos de nitrógeno o carbono no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteadado, los sustituyentes enumerados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

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

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

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector de amina" significa cualquier grupo conocido en la técnica de síntesis orgánica para la protección de grupos de amina que es estable a un agente de reducción de éster, una hidrazina disustituida, R4-M y R7-M, un nucleófilo, un agente de reducción de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente de ciclación. Tales grupos protectores de amina que se ajustan a estos criterios incluyen aquellos indicados en Wuts, G.P.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4ª Edición,

Wiley (2007) y en *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981). Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero sin limitación, los siguientes: (1) tipos de acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo; (2) tipos de carbamato aromático, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilos sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc); (3) tipos de carbamato alifático, tales como *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) tipos de carbamato de alquilo cíclico, tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) tipos de alquilo, tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano, tal como trimetilsilano; (7) tipos que contienen tiol, tales como feniltiocarbonilo y ditiassuccinoilo; y (8) tipos de alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y tipos de alquilo sustituido, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y *t*-butilo; y tipos de trialquilsilano, tales como trimetilsilano.

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

En casos en los que existen átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente de oxidación (por ejemplo, CPBA y/o peróxido de hidrógenos) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados cubren tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

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

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

Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten sin dichas combinaciones dan 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, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, coherente con una relación beneficio/riesgo razonable.

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

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre 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 los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. En Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 22ª Edición, Allen, L.V., Jr., ed., Pharmaceutical Press, Londres, RU (2012) se encuentran listas de sales adecuadas, la divulgación de las cuales se incorpora en la presente 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. Diversas formas de profármacos se conocen bien en la técnica. Para ejemplos de tales derivados profármaco, véanse:

- 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, pp. 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);
 5 e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull, 32:692 (1984); y
 f) 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 hidrolizables fisiológicamente que sirven como profármacos hidrolizándose en el organismo para producir *per se* compuestos de fórmula I. Tales profármacos se administran preferiblemente por vía oral puesto que la hidrólisis en muchos casos sucede principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse administración parenteral cuando el éster es *per se* activo, o en aquellos casos donde la hidrólisis sucede en la sangre. Los ejemplos de ésteres hidrolizables fisiológicamente de compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcocarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarboniloximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo), y otros ésteres hidrolizables fisiológicamente bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de penicilina y cefalosporina. Tales ésteres pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas en la materia.

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

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente de la invención, en los que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ²H (también representado como "D" por deuterio) y ³H, carbono, tal como ¹¹C, ¹³C y ¹⁴C, nitrógeno, tal como ¹³N y ¹⁵N, oxígeno, tal como ¹⁵O, ¹⁷O y ¹⁸O. Determinados compuestos marcados isotópicamente de la invención, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos tritio, ³H y carbono-14, ¹⁴C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y sencillos medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, ²H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ¹¹C, ¹⁵O, ¹⁸F y ¹³N, puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor en el sustrato.

Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado que de otro modo se emplea.

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

Las abreviaturas según 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, "Å" para "Angstroms", "°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, "N" para normal, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o min, "h" para hora o h, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "MPa (psi)" para megapascales (libras por pulgada al cuadrado), "conc." para concentrado, "ac." para "acuoso", "sat" para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "EM" o "Espec. masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "RP-HPLC Prep." para HPLC preparativa de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" espectroscopía nuclear de efecto Overhauser y, "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 hertzio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

AcCl	cloruro de acetilo
Ac ₂ O	anhídrido acético
AcOH	Ácido acético
ADDP	1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina
Ag ₂ O	Óxido de plata
atm	Atmósfera
9-BBN	9-borabicyclo[3,3,1]nonano
BF ₃ ·OEt ₂	dietileterato trifluoruro de boro
BF ₃ ·SMe ₂	Trifluoruro de boro·sulfuro de dimetilo
BH ₃ -DMS	Complejo de borano sulfuro de dimetilo
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxycarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
Bu	butilo
n-BuOH	n-butanol
BU ₃ P	tributilfosfina
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CD ₂ Cl ₂	deutero-diclorometano
ADNc	ADN complementario
CH ₂ Cl ₂ o DCM	diclorometano
CH ₃ CN o MeCN	acetonitrilo
CHCl ₃	cloroformo
CSA	ácido alcanforsulfónico
CS ₂ CO ₃	carbonato de cesio
Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
CuI	yoduro de cobre (I)
CuBr·SMe ₂	complejo de bromuro de cobre (I) dimetilsulfuro
DAST	trifluoruro de (dietilamino)azufre
DBAD	azodicarboxilato de di- <i>tert</i> -butilo
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DtBPF	1,1'-bis(di- <i>tert</i> -butilfosfino)ferroceno
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
Et	etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
H ₂	hidrógeno molecular
H ₂ O ₂	peróxido de hidrógeno
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
HCl	ácido clorhídrico
Hex	hexanos
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
<i>i</i> -PrOH o IPA	isopropanol
KCN	cianuro potásico
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
K ₂ HPO ₄	fosfato dipotásico
KHSO ₄	bisulfato potásico
KI	yoduro potásico
KOH	hidróxido potásico
KOtBu	<i>tert</i> -butóxido potásico
K ₃ PO ₄	fosfato tripotásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
LDA	diisopropilamida de litio
G.S.	grupo saliente
LHMDS	hexametildisilazida de litio
LiBH ₄	borohidruro de litio
LiOH	hidróxido de litio

L-Selectride	tri-sec-butilborohidruro de litio
Me	Metilo
Mel	yodometano
MeLi	metil-litio
MeOH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsCl	cloruro de metanosulfonilo
NaDCC	dicloroisocianurato sódico
NaHMDS	hexametildisilazida sódica
NaNO ₂	nitrito sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato sódico
NaBH ₄	borohidruro sódico
NaCl	cloruro sódico
NaCN	cianuro sódico
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
NaOtBu	<i>tert</i> -butóxido sódico
NH ₃	amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
Pd/C	paladio sobre carbono
PdCl ₂ (dppf)	dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio (II)
PdCl ₂ (dtbpf)	[1,1'-bis(di- <i>tert</i> -butilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II)
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Pd(Ph ₃ P) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
G.P.	grupo protector
Ph	fenilo
Ph ₃ P	trifenilfosfina
Pr	propilo
PS	poliestireno
PtO ₂	óxido de platino (IV)
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
SiO ₂	óxido de silicio
SPhos	2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo
Precatalizador SPhos	aducto de cloro(2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]-paladio (II) - metil- <i>t</i> -butil éter
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
TBDPS-Cl	<i>tert</i> -butilclorodifenilsilano
TBS-Cl	cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
TBSOTf	trifluorometanosulfonato de <i>tert</i> -butildimetilsililo
TCCA	ácido tricloroisocianúrico
TEA o NEt ₃	triethylamina
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi
TFA	ácido trifluoroacético
Tf ₂ O	anhídrido trifluorometanosulfónico
THF	tetrahidrofurano
TMS-Cl	clorotrimetilsilano
TsCl	cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo
TsOH o <i>p</i> TsOH	ácido para-toluenosulfónico
XPhos	2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de una diversidad de maneras conocidas para un experto en materia de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos que se describen a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética, o por variaciones de los mismos según se aprecia por los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o mezcla de disolventes adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para las transformaciones que se estén efectuando. Se entenderá por los expertos en materia de síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula debe ser coherente con las transformaciones propuestas. Esto algunas veces requerirá un criterio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso particular sobre otro para

obtener un compuesto de la invención deseado.

Los nuevos compuestos de esta invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. También, en la descripción de los métodos sintéticos que se describen a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de la reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, están seleccionados para que sean las condiciones convencionales para esa reacción, lo que debería reconocerse fácilmente por un experto en la materia. Las restricciones para los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto en la materia y pueden alternar los métodos que deben usarse entonces.

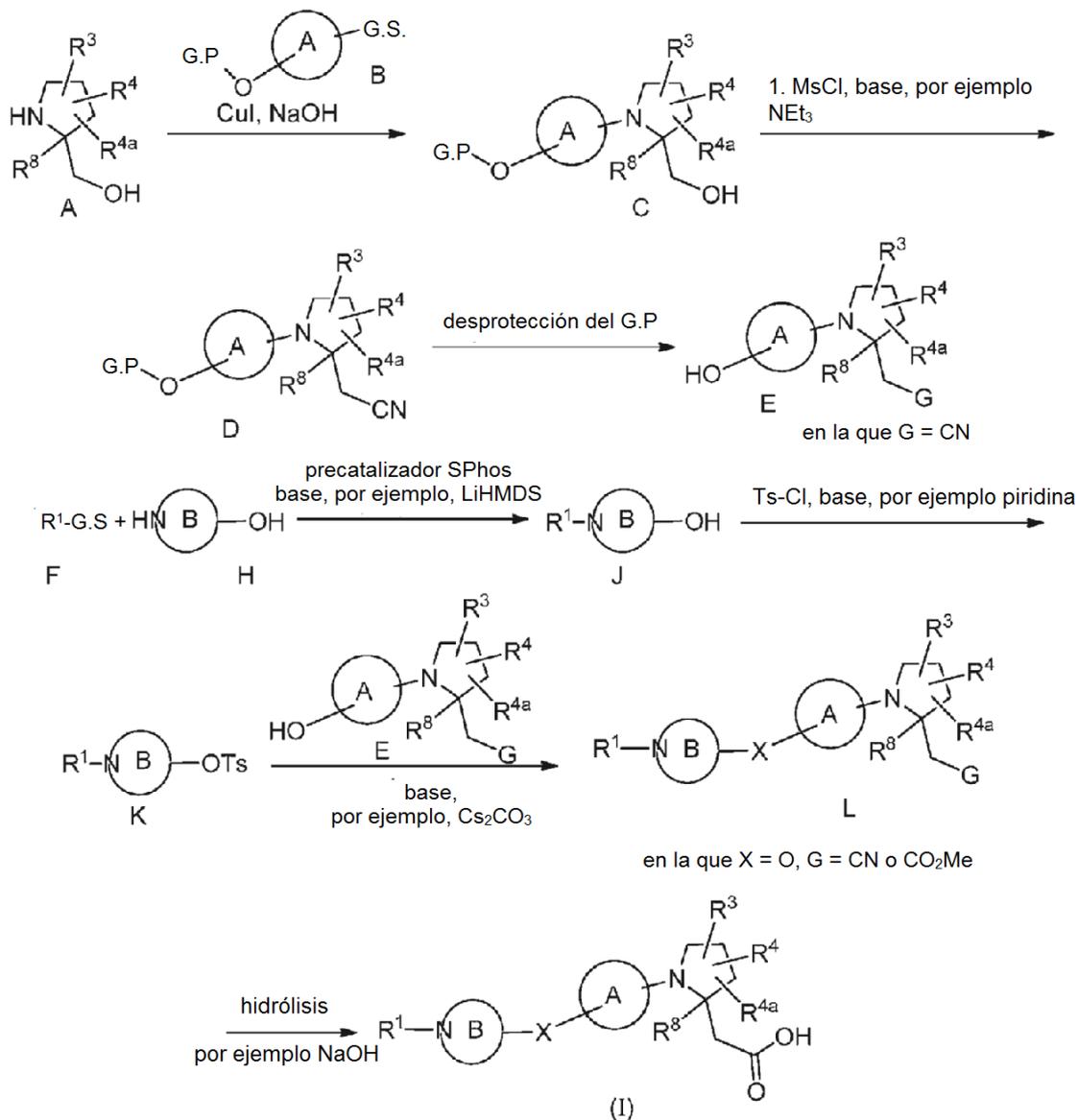
Síntesis

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse mediante los procesos ejemplares descritos en los siguientes esquemas y ejemplos funcionales, así como mediante procedimientos pertinentes de la literatura publicada que se usan por un experto en la materia. Reactivos ejemplares y procedimientos para estas reacciones aparecen en lo sucesivo en el presente documento y los ejemplos funcionales. Pueden realizarse protección y desprotección en los procesos posteriores mediante procedimientos generalmente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Wuts, G.P.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4ª Edición, Wiley (2007)). Se encuentran métodos generales de síntesis orgánica y transformaciones de grupo funcional 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*, 6ª Edición, Wiley & Sons, Nueva York, NY (2007); Katritzky, A.R. et al., eds., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II*, 2ª Edición, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, NY (1999), y referencias en los mismos.

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

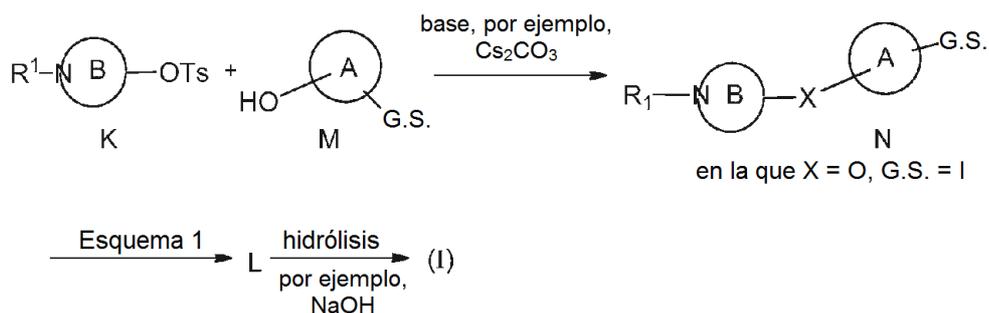
Los compuestos de Fórmula (I) pueden sintetizarse partiendo de las pirrolidinas A mediante acoplamiento al intermedio B usando, por ejemplo, CuI y NaOH para dar prolinol C, según se representa en el Esquema 1. La activación del intermedio C, mediante cloruro de metanosulfonilo y una base, por ejemplo, y el desplazamiento con cianuro sódico conduce al nitrilo D. LA retirada del G.P. en el intermedio D, tal como hidrogenólisis (cuando G.P. es un bencil éter), da el fenol E. El grupo R^1 del intermedio J se agrega mediante desplazamiento del G.S. en el intermedio F mediante la amina H, usando precatalizador S-Phos y una base, tal como LiHMDS u, opcionalmente mediante desplazamiento no catalizado del G.S. El hidroxilo de la amina J puede activarse con, por ejemplo, cloruro de para-toluenosulfonilo y una base, tal como piridina, para dar el tosilato K. El intermedio K y el fenol E pueden acoplarse usando una base, tal como Cs_2CO_3 , para dar el intermedio L. El grupo ciano o metil éster puede hidrolizarse mediante NaOH , por ejemplo, para proporcionar compuestos de Fórmula (I).

Esquema 1



5 Como alternativa, los compuestos de Fórmula (I) pueden sintetizarse mediante reacción del tosilato K con el fenol M que contiene un G.S., usando una base (por ejemplo, Cs_2CO_3) según se representa en el Esquema 2. Los intermedios resultantes N pueden convertirse en el intermedio L mediante una secuencia análoga a la que se muestra en el Esquema 1. El grupo ciano o metil éster puede hidrolizarse mediante NaOH, por ejemplo, para proporcionar los compuestos de Fórmula (I).

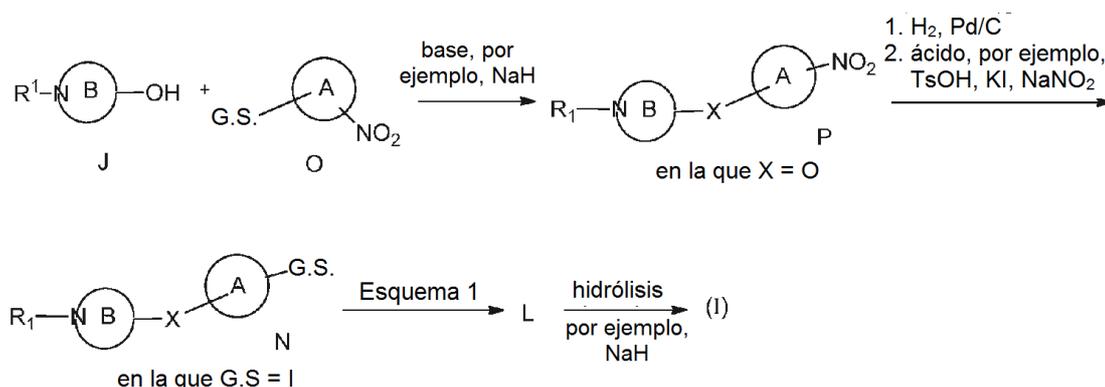
Esquema 2



Los compuestos de Fórmula (I) pueden sintetizarse acoplando el alcohol J con el nitrobenzono O, usando una base, por ejemplo, NaH, para dar el intermedio P según se demuestra en el Esquema 3. El nitrobenzono P puede hidrogenarse con hidrógeno y Pd/y después convertirse en el yoduro Q usando un ácido, tal como TsOH, KI y NaNO₂. El intermedio resultante N puede convertirse en el intermedio L por analogía a la secuencia representada en el Esquema 1. El grupo ciano o metil éster puede hidrolizarse mediante NaOH, por ejemplo, para proporcionar compuestos de Fórmula (I).

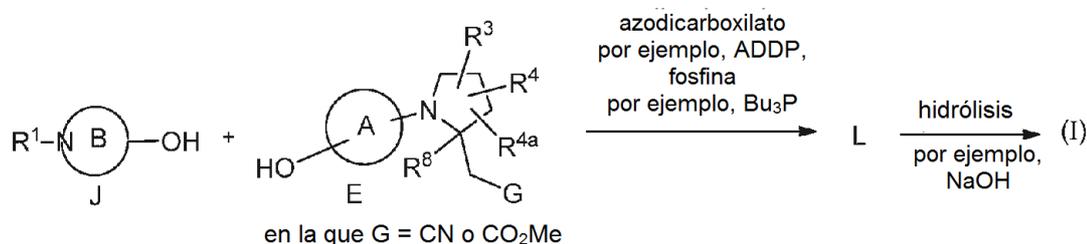
5

Esquema 3



10 Los compuestos de Fórmula (I) pueden sintetizarse por reacción del alcohol J con el fenol E mediante una reacción de Mitsunobu usando un azodicarboxilato, tal como ADDP, y una fosfina (por ejemplo, Bu₃P) según se demuestra en el Esquema 4 para dar el compuesto L. El intermedio L puede convertirse en los compuestos de Fórmula (I) por hidrólisis con una base, tal como NaOH.

Esquema 4

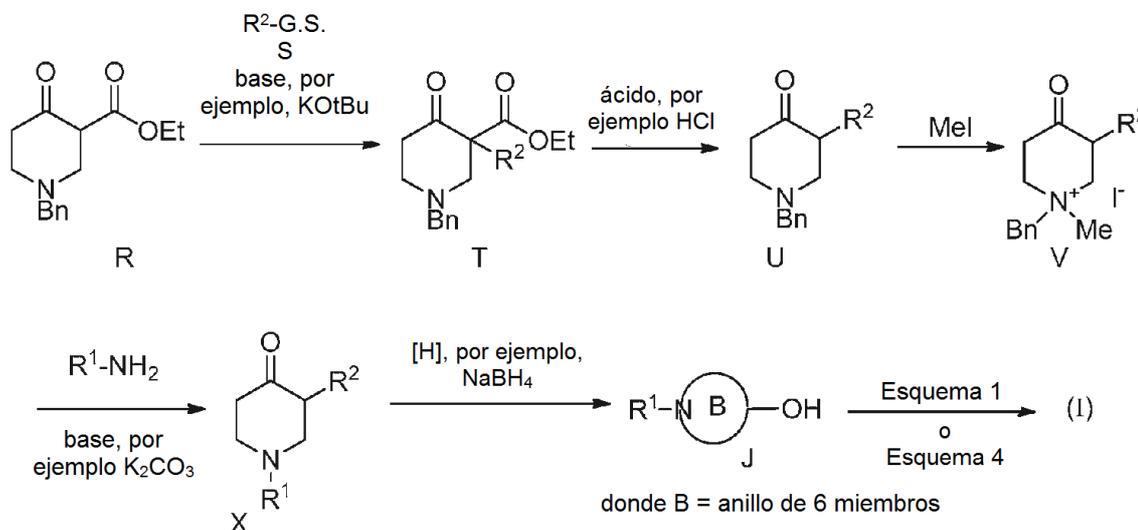


15

Como alternativa, los compuestos de Fórmula (I) pueden sintetizarse partiendo de 1-bencil-4-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo (intermedio R), que puede hacerse reaccionar con R² - G.S., como en el intermedio S, usando una base, tal como KOtBu, para proporcionar el β-cetoéster T según se representa en el Esquema 5. El éster puede retirarse mediante descarboxilación con un ácido, por ejemplo, HCl, para proporcionar la piperidinona U. La sal de metil yodonio V puede formarse a partir de la piperidinona U usando MeI. La sal V puede convertirse en la piperidinona X por reacción con una amina W y una base (por ejemplo, K₂CO₃). La cetona X puede reducirse usando una fuente de hidruro, tal como NaBH₄, para dar el alcohol J. El alcohol J puede convertirse en los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la secuencia representada en el Esquema 1 o el Esquema 4.

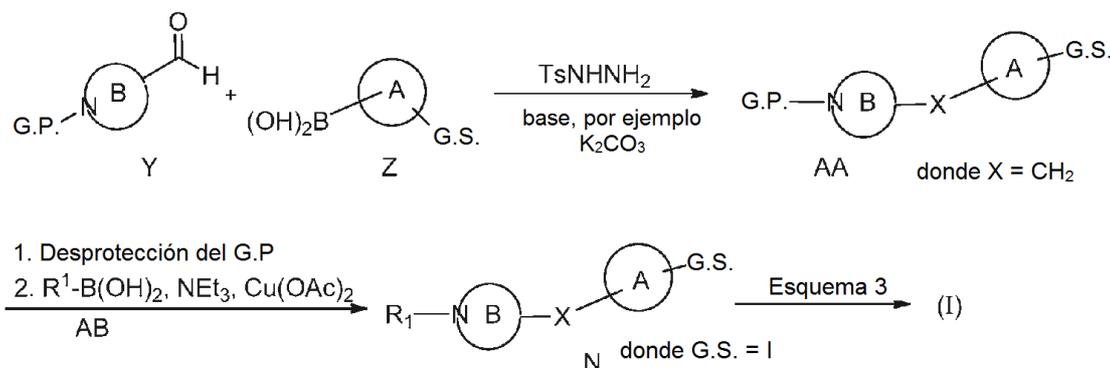
20

Esquema 5



5 Los compuestos de Fórmula (I) pueden sintetizarse partiendo del aldehído Y según se representa en el Esquema 6. El aldehído Y puede hacerse reaccionar con el ácido borónico Z usando TsNHNH₂ y una base, tal como K₂CO₃, para dar el intermedio AA. El G.P. puede retirarse y la amina puede acoplarse con un ácido borónico AB usando NEt₃ y Cu(OAc)₂ para dar el intermedio N, que puede convertirse en los compuestos de Fórmula (I) siguiendo la ruta representada en el Esquema 3.

Esquema 6



10

IV. BIOLOGÍA

15 La diabetes melitus es una enfermedad grave que aqueja a más de 100 millones de personas en el mundo. Se diagnostica como un grupo de trastornos caracterizados por la homeostasis anómala de la glucosa que da como resultado una elevada glucosa en sangre. La diabetes es un síndrome con componentes metabólicos, vasculares y neuropáticos interrelacionados. La anomalía metabólica en general se caracteriza por hiperglucemia y alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas provocadas por la secreción de insulina ausente o reducida y/o la secreción de insulina ineficaz. El síndrome vascular consiste en anomalías en los vasos sanguíneos que conducen a complicaciones cardiovasculares, retinianas y renales. Las anomalías en los sistemas nerviosos periférico y autónomo también son parte del síndrome diabético. Notablemente, la diabetes es la cuarta causa principal de muerte por enfermedad en el mundo, la mayor causa de insuficiencia renal en los países desarrollados, la causa principal de pérdida de visión en los países industrializados y tiene el mayor aumento de prevalencia en los países en desarrollo.

25 La diabetes de tipo 2, que representa el 90 % de los casos de diabetes, se caracteriza por una resistencia a la insulina aumentada, asociada con una secreción de insulina inadecuada tras un período de hiperinsulinemia compensatoria. Las razones de esta insuficiencia secundaria de las células β no se entienden completamente. Se ha formulado la hipótesis de que el daño o el agotamiento de los islotes pancreáticos adquirido y/o los factores genéticos provocan la susceptibilidad a la insuficiencia secretora de los islotes.

Se ha puesto en evidencia que los ácidos grasos libres (los AGL) tienen influencia sobre la secreción de insulina a partir de las células beta, principalmente potenciando la secreción de insulina estimulada por glucosa (SIEG). Aunque se reconoce a la glucosa como el estimulador principal de la secreción de insulina a partir de las células β , también regulan la secreción de insulina otros estímulos tales como los aminoácidos, las hormonas, y los AGL. Por lo tanto, en contextos normales, mediante el estímulo colectivo de nutrientes tales como la glucosa, los aminoácidos y los AGL, se suscita la secreción de insulina a partir de células β en respuesta a la ingesta de alimentos y las hormonas como la incretina péptido similar a glucagón 1 (GLP-1). También se sabe que los ácidos grasos estimulan la secreción de varias hormonas intestinales de la saciedad, incluyendo la colecistoquinina (CCK), GLP-1 y el péptido YY (PYY).

Los receptores acoplados a la proteína G (los GPCR) expresados en las células β , son conocidos por modular la liberación de insulina en respuesta a los cambios en los niveles de glucosa plasmáticos. GPR40, también conocido como receptor de ácidos grasos 1 (FFAR1), es un receptor de AGL unido a membrana que se expresa preferentemente en los islotes pancreáticos y de forma específica en las células β . GPR40 (por ejemplo, GPR40 humano, ID de ARNm de RefSeq NM_005303; por ejemplo, GPR40 de ratón ID de ARNm de RefSeq NM_194057) es un GPCR emplazado en el cromosoma 19q13.12. GPR40 se activa mediante los ácidos grasos de cadena larga y de este modo desencadenan una cascada de señalización que da como resultado niveles aumentados de $[Ca^{2+}]_i$, y en las células β y la posterior estimulación de la secreción de insulina (Itoh *et al.*, *Nature*, 422: 173-176 (2003)). Se ha demostrado que los agonistas de molécula pequeña selectivos de GPR40 promueven la SIEG y reducen la glucosa en sangre en ratones (Tan *et al.*, *Diabetes*, 57: 2211-2219 (2008)). Brevemente, cuando se administran antes de una prueba de tolerancia a la glucosa activadores de GPR40 ya sea a ratones normales o a ratones propensos a la diabetes debido a una mutación genética, se observan mejoras en la tolerancia a la glucosa. También se observa en estos ratones tratados un aumento efímero de los niveles de insulina plasmáticos. También se ha observado que los agonistas de GPR40 reestablecen la SIEG en células β pancreáticas procedentes de ratas STZ neonatales, lo que sugiere que los agonistas de GPR40 serán eficaces en los diabéticos con la función y la masa de las células β comprometidas. Se sabe que los ácidos grasos estimulan la secreción de varias hormonas intestinales de la saciedad, incluyendo la colecistoquinina (CCK), GLP-1 y el péptido YY (PYY), y GPR40 ha mostrado que colocaliza con células que secretan tales hormonas (Edfalk *et al.*, *Diabetes*, 57: 2280-2287 (2008) Luo *et al.*, *PLOS ONE*, 7: 1-12 (2012)). También se sabe que los ácidos grasos desempeñan un papel en el desarrollo y la función neuronales, y se ha informado que GPR40 es un modulador potencial de los efectos de los ácidos grasos sobre las neuronas (Yamashima, T., *Progress in Neurobiology*, 84: 105-115 (2008)).

Dado el aumento de la población de pacientes en el mundo aquejada de diabetes de tipo 2, existe una necesidad de nuevas terapias que sean eficaces con mínimos acontecimientos adversos. Para reducir el peso médico de la diabetes de tipo 2 a través del control potenciado de la glucemia, se están investigando en el presente documento los compuestos moduladores de GPR40 de la presente invención por su efecto de incretina para promover la SIEG así como la combinación potencial con un amplio intervalo de fármacos antidiabéticos.

El término “modulador” se refiere a un compuesto médico con capacidad ya sea para potenciar (por ejemplo, actividad “agonista”) o potenciar de forma parcial (por ejemplo, actividad “agonista parcial”) o inhibir (por ejemplo, actividad “antagonista” o actividad “agonista inversa”) una propiedad funcional o actividad biológica o proceso (por ejemplo, actividad enzimática o unión a receptor); tal potenciación o inhibición puede estar supeditada a la aparición de un acontecimiento específico, tal como la activación de una ruta de transducción de señales, la internalización del receptor y/o puede manifestarse solo en tipos celulares particulares.

También es conveniente y preferible encontrar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con agentes antidiabéticos conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como ejemplos, y que no se pretende que sean limitativas: (a) propiedades farmacocinéticas, incluyendo biodisponibilidad oral, semivida y eliminación; (b) propiedades farmacéuticas; (c) necesidades de dosificación; (d) factores que disminuyen las características de la concentración máxima a mínima del fármaco en sangre; (e) factores que aumentan la concentración del fármaco activo en el receptor; (f) factores que disminuyen el peso de las interacciones clínicas fármaco-fármaco; (g) factores que disminuyen el potencial de efectos secundarios, incluyendo la selectividad frente a otras dianas biológicas y (h) un índice terapéutico mejorado con menos propensión a la hipoglucemia.

Como se utiliza en el presente documento, el término “paciente” abarca a todas las especies de mamífero.

Como se utiliza en el presente documento, el término “sujeto” se refiere a cualquier organismo humano o no humano que podría beneficiarse de forma potencial del tratamiento con un modulador de GPR40. Los sujetos ejemplares incluyen a seres humanos de cualquier edad con factores de riesgo para la enfermedad metabólica. Los factores de riesgo comunes incluyen, pero sin limitación, edad, sexo, peso, historial familiar o signos de resistencia a la insulina, tales como acantosis pigmentaria, hipertensión, dislipidemia o síndrome del ovario poliquístico (SOP).

Como se utiliza en el presente documento, “que trata” o “tratamiento” cubre el tratamiento de una patología en un mamífero, en particular de un ser humano, e incluye: (a) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo y/o (b) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

Como se utiliza en el presente documento, “profilaxis” o “prevención” incluye el tratamiento preventivo de una patología subclínica en un mamífero, en particular un ser humano, dirigido a reducir la probabilidad de aparición de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva a base de factores que son conocidos por aumentar el riesgo de padecer una patología clínica en comparación con la población general. Las terapias de “profilaxis” se pueden dividir en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento de un sujeto que no ha presentado aún patología clínica, mientras que prevención secundaria se define como la prevención de la segunda aparición de la misma o similar patología clínica.

Como se utiliza en el presente documento, “reducción del riesgo” incluye terapias que reducen la incidencia del desarrollo de una patología clínica. Como tal, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

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

Ensayos de GPR40 *in vitro*

Ensayo de calcio intracelular basado en FDSS

Las líneas celulares que expresan GPR40 se generan utilizando el sistema de expresión génica pDEST 3xFLAG® y se cultivan en medio de cultivo que comprende los siguientes componentes: F12 (GIBCO® n.º 11765), suero fetal bovino desprovisto de lípidos al 10 %, zeocina a 250 µg/ml y G418 500 µg/ml. Para llevar a cabo el ensayo de flujo de calcio basado en el lector de placas de formación de imágenes fluorescentes (FLIPR) para medir la respuesta de Ca²⁺ intracelular, se siembran células que expresan GPR40 en placas de 384 pocillos (BD BIOCOAT® n.º 356697) a una densidad de 20.000 células/20 µl de medio por pocillo en DMEM (GIBCO® n.º 21063-029) sin suero y en rojo fenol, y se incuban durante una noche. Utilizando el kit de BD n.º 80500-310 o n.º -301, las células se incuban con 20 µl por pocillo de solución salina tamponada de Hank con probenecida 1,7 mM y Fluo-3 a 37 °C durante 30 min. Los compuestos se disuelven en DMSO y se diluyen hasta las concentraciones deseadas con tampón de ensayo, y se añaden a las células como soluciones 3x (20 µl por pocillo). Para leer la respuesta de Ca²⁺ intracelular se ejecuta el lector FDSS de fluorescencia/luminiscencia (Hamamatsu).

Los ejemplos ejemplificados divulgados a continuación se probaron en el ensayo *in vitro* de GRP40 humano descrito anteriormente y se encontró que tienen actividad moduladora de hGRP40, informada como CE₅₀ de hGPR40.

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

Se establecieron ensayos de HTRF IP-One intracelulares mediados por GPR40 de ser humano, ratón y rata utilizando las células HEK293 de riñón embrionario humano transfectadas de forma estable con un receptor GPR40 humano, de ratón o rata inducible por tetraciclina. Las células se cultivaron de forma rutinaria en medio de cultivo que contenía DMEM (GIBCO® n.º de cat. 12430-047), SFB cualificado al 10 % (Sigma, n.º de cat. F2442), higromicina 200 µg/ml (Invitrogen, n.º de cat. 16087-010) y blasticidina 1,5 µg/ml (Invitrogen, n.º de cat. R210-01). Se pasaron aproximadamente 12-15 millones de células a un matraz de cultivo de tejidos T175 (BD FALCON® 353112) con medio de cultivo y se incubó durante 16-18 horas (durante una noche) a 37 °C con CO₂ al 5 %. Al siguiente día, se cambió el medio de ensayo por medio de cultivo que contenía 1000 ng/ml de tetraciclina (Fluka Analytical, n.º de cat. 87128) para inducir la expresión de GPR40 durante 18-24 horas en un incubador a 37 °C con CO₂ al 5 %. Tras la inducción, las células se lavaron con PBS (GIBCO®, n.º de cat. 14190-036) y se desprendieron con Cell Stripper (CELLGRO®, n.º de Cat. 25-056-CL). Se añadieron a los matraces 10-20 ml de medio de cultivo y se recolectaron las células en tubos de 50 ml (FALCON®, n.º de Cat. 352098) y se centrifugó a 1000 RPM durante 5 minutos. Se aspiró el medio de cultivo y se resuspendieron las células en 10 ml de Tampón de Estimulación IP-One 1X del kit IP-One de Cisbio (Cisbio, n.º de cat. 62IPAPEJ). Las células se diluyeron hasta 1,4 x 10⁶ células/ml en Tampón de Estimulación.

Se realizaron 11 diluciones seriadas con factor 3 en DMSO en una placa de ensayo REMP (Matrix n.º de cat. 4307) por BIOCEL® (Agilent). Los compuestos se transfirieron a una placa Echo (LABCYTE®, n.º de Cat. LP-0200) y 20 nl de los compuestos diluidos se transfirieron a una placa de ensayo (proxy-plate de Perkin Elmer, n.º de cat. 6008289) mediante el nano dosificador acústico Echo (LABCYTE®, modelo ECHO550). Después, se añadieron a la placa de ensayo 14 µl de las células diluidas mediante (SN 836 330) Combi Drop de Thermo y se incubaron a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después, se añadieron a la placa de ensayo 3 µl de IP1 acoplado al colorante D2 del kit IP-One de Cisbio, seguido de 3 µl de criptato K Lumi4-Tb del kit. La placa se incubó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la lectura en el Envision (Perkin Elmer Modelo 2101) con un protocolo de HTRF. Los datos de activación para el compuesto de prueba a lo largo de un intervalo de concentraciones se representó como el porcentaje de activación del compuesto de prueba (100 % = respuesta máxima). Tras la corrección con el fondo [(lectura de la muestra - medida del control bajo)/(medida del control alto - medida del control bajo)] (el control bajo es DMSO sin ningún compuesto), se determinaron los valores de CE₅₀. La CE₅₀ se define como la concentración del compuesto de prueba

que produce el 50 % de la respuesta máxima y se cuantificó usando la ecuación logística de 4 parámetros para ajustar los datos. El máximo valor Y observado ($Y_{\text{máx}} \%$) se calculó con respecto al compuesto patrón de referencia BMS a la concentración final de 0,625 μM .

- 5 Algunos de los Ejemplos ejemplificados divulgados a continuación se probaron en el ensayo *in vitro* de GRP40 humano descrito anteriormente y se encontró que tenían actividad moduladora de hGRP40, informada como CE_{50} de IP1 hGPR40.

Ensayos de GPR40 *in vivo*

10

Prueba de tolerancia a la glucosa oral aguda

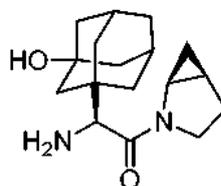
Se alojaron de forma individual ratones C57BL6 de diez semanas de edad y el día del estudio se dejaron en ayunas durante 5 horas. Se realizó el muestreo en la vena de la cola de las colas picadas para obtener muestras de plasma. Las muestras de plasma de medida inicial se tomaron a $t = 0$. Los ratones se trataron por vía oral con el vehículo o con los compuestos coadministrados con glucosa (2 g/kg). Después de eso, a los 20, 40, 60, 120 y 180 min se realizó el muestreo en las colas de los ratones tratados, proporcionando los datos utilizados para la generación de las curvas de fluctuación de glucosa, a partir de las que se generaron los perfiles de fluctuación de glucosa en sangre para 0-180 min. El área bajo la curva (ABC) permitió la evaluación de la reducción de glucosa mediante los tratamientos con los compuestos. Se recolectaron muestras de sangre en tubos tratados con EDTA (MICROVETTE® CB300, Sarstedt, Numbrecht, Alemania), se reservaron en hielo y se centrifugaron a 6000 rpm durante 10 minutos. El mismo día se analizó la glucosa plasmática utilizando un Analizador de Química Clínica AU680 (Beckman Coulter, Brea, CA). El análisis estadístico es ANOVA de una vía con la prueba de Dunnett *post hoc* o la prueba t de Student de dos vías, cuando es apropiado. Los valores P de menos de 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. La reducción de glucosa se informa como un cambio % en la ABC (0-180 min) del grupo de tratamiento con vehículo; por ejemplo, "tolerancia a la glucosa oral aguda: - el 50 % a 0,3 mg/kg" representa los resultados de un estudio como se describe anteriormente, por el cual la administración de 0,3 mg/kg del ejemplo especificado da como resultado una reducción del 50 % en la ABC de glucosa (0-180 min) con respecto a los animales tratados con vehículo.

30 Prueba de tolerancia a la glucosa oral aguda en ratas

Se utilizaron ratas macho SPRAGUE DAWLEY® (CRL, Wilmington MA) macho. Las ratas se entregaron al animalario y se aclimataron durante una semana. Las ratas se dejaron en ayunas desde las 5 PM de la tarde anterior al estudio. En el momento del estudio las ratas dejadas en ayunas una noche pesaban 180-200 gramos. Para obtener las muestras de plasma de medida inicial se realizó un muestreo de la vena de la cola. Las ratas se distribuyeron en los grupos de tratamiento de forma aleatoria a base de las lecturas de glucosa plasmática en ayunas mediante el glucómetro Accu-Chek (Roche, Indianapolis, IN). Las ratas se dosificaron a 4 ml/kg de peso corporal con PEG400 al 40 % (Sigma, St. Louis, MO), CREMOPHOR® al 10 % (Sigma, St. Louis, MO) y agua destilada al 50 % con o sin los compuestos. Para las ratas que recibieron BMS DPP4i combinado con agonista de GPR40, la administración se realizó mediante la codosificación de los compuestos. Las muestras de plasma se recolectaron una hora tras la dosificación de los compuestos, para determinar los cambios de la medida basal en los niveles de glucosa y de GLP-1 activo en presencia y ausencia de BMS DPP4i. Después de eso, el muestreo a partir de las venas de la cola proporcionó los datos en los puntos temporales para calcular la ABC_{0-120} , de la glucosa como un marcador de la eficacia de la reducción de glucosa a las dos horas. Se recolectaron muestras de sangre en tubos tratados con EDTA (MICROVETTE® CB300, Sarstedt, Numbrecht, Alemania), se reservaron en hielo y se centrifugaron a 6000 rpm durante 10 minutos. La glucosa plasmática se analizó el mismo día utilizando un Analizador de Química Clínica AU680 (Beckman Coulter, Brea, CA). El análisis estadístico es una ANOVA de una vía con prueba de Dunnett *post hoc* o prueba t de student de dos vías, cuando sea apropiado. Los valores P menores de 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. La reducción de glucosa se informa como un cambio de % en la ABC (0-120 min) del grupo tratado con vehículo. Las respuestas de hormonas en ayunas son la diferencia de los niveles basales 1 hora después de la dosis. Los niveles de GLP-1 activo (GLP-1 (7-36) amida y GLP-1 (7-37)) se midieron mediante ELISA (Millipore, Billerica, MA).

55 BMS DPP4i - Compuesto de referencia

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



BMS DPP4i

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

5 Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a mamíferos, preferentemente a seres humanos, para el tratamiento de una diversidad de afecciones y trastornos, incluyendo, pero sin limitación, tratar, prevenir o ralentizar la evolución de la diabetes y de afecciones relacionadas, de complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes, de complicaciones macrovasculares asociadas con la diabetes, de enfermedades cardiovasculares, del síndrome metabólico y de las afecciones que lo componen, de enfermedades inflamatorias y otras dolencias. En consecuencia, se cree que los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para prevenir, inhibir o tratar la diabetes, la hiperglucemia, la tolerancia alterada a la glucosa, la diabetes gestacional, la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la retinopatía, la neuropatía, la nefropatía, la enfermedad renal diabética, la lesión renal aguda, el síndrome cardiorenal, el síndrome coronario agudo, la cicatrización retardada, la aterosclerosis y sus secuelas (síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, isquemia de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca), el síndrome metabólico, la hipertensión, la obesidad, la enfermedad del hígado graso, la dislipidemia, la hiperlipidemia, la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, el HDL bajo, el LDL elevado, la reestenosis vascular, la enfermedad arterial periférica, los trastornos lipídicos, las enfermedades hepáticas tales como la EHNA (esteatohepatitis no alcohólica), la EHGNA (la enfermedad por hígado graso no alcohólico) y la cirrosis hepática, las enfermedades neurodegenerativas, la deficiencia cognitiva, la demencia y el tratamiento de los efectos secundarios relacionados con la diabetes, la lipodistrofia y la osteoporosis procedentes del tratamiento con corticosteroides.

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

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

30 V. COMPOSICIONES, FORMULACIONES Y COMBINACIONES FARMACÉUTICAS

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse para cualquiera de los usos descritos en el presente documento mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación temporalizada), pildoras, polvos, gránulos, 35 elixires, tinturas, suspensiones (incluyendo nanosuspensiones, microsuspensiones, dispersiones secadas por pulverización), jarabes y emulsiones; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como la 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, que incluye la administración a las membranas nasales, tal como mediante pulverizaciones de inhalación; por vía tópica, tal como en la forma de una crema o pomada; o por vía rectal tal como en forma de supositorios. También pueden administrarse solos, pero en general se administrarán con un vehículo farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía elegida de administración y de la práctica farmacéutica convencional.

45 La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención en combinación con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a los medios aceptados en general en la técnica para la entrega de agentes biológicamente activos a animales, en particular, a mamíferos, incluyendo, es decir, adyuvantes, excipientes o vehículos, tales como diluyentes, agentes conservantes, rellenos, agentes que regulan el flujo, agentes disgregantes, agentes de humectación, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes de dispersión, 50 dependiendo de la naturaleza del modo de administración y de las formas farmacéuticas.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con varios factores que están dentro del ámbito de la experiencia habitual en la técnica. Estos incluyen, pero sin limitación: el tipo y la naturaleza del agente activo que se formula; el sujeto al que se ha administrará la composición que contiene el agente; la vía de administración de la composición pretendida y la indicación terapéutica que se tiene como objetivo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos acuosos y no acuosos, así como una diversidad de formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Tales vehículos pueden incluir, además del agente activo, varios ingredientes y aditivos distintos, 60 incluyéndose tales ingredientes adicionales en la formulación por una diversidad de razones, por ejemplo, la estabilización del agente activo, de los aglutinantes, etc., bien conocidas para los expertos en la materia. Las descripciones de los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y de los factores implicados en su selección, se encuentran en una diversidad de fuentes fácilmente disponibles tal como, por ejemplo, Allen, L. V., Jr. *et al.*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volúmenes), 22ª Edición, Pharmaceutical Press (2012).

65 El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención variarán, por supuesto, dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y de su modo y vía de

administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, la afección médica y el peso del destinatario; la naturaleza y el grado de los síntomas; el tipo de tratamiento paralelo; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente, y el efecto deseado.

- 5 A modo de guía general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se utiliza para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5000 mg por día, preferentemente entre aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1000 mg por día y muy preferentemente entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg por día. Por vía intravenosa, las dosis más preferentes variarán desde 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 en dos, tres o cuatro veces al día.

15 Los compuestos se administran normalmente en combinación con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados de forma colectiva en el presente documento como vehículos farmacéuticos) seleccionados de forma adecuada con respecto a la forma pretendida de administración, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes, y en concordancia con las prácticas farmacéuticas convencionales.

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

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

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

35 La presente invención incluye dentro de su ámbito composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o en combinación con un vehículo farmacéutico. De forma opcional, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse solos, en combinación con otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otro agente (o agentes) terapéutico, por ejemplo, un agente antidiabético u otro material farmacéuticamente activo.

40 Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en combinación con otros moduladores de GPR40 o uno o más de otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos citados anteriormente incluyendo: agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroescleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensivos, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antireestenóticos, agentes antipancreáticos, agentes reductores de lípidos, agentes anorexígenos, agentes de potenciación de la memoria, agentes antidemencia o agentes estimulan la cognición, supresores del apetito, tratamientos para la insuficiencia cardíaca, tratamientos para la enfermedad arterial periférica y agentes antiinflamatorios.

50 Cuando se desee, el compuesto de la presente invención puede utilizarse en combinación con uno o más de otros tipos de agentes antidiabéticos y/o uno o más de otros tipos de agentes terapéuticos que pueden administrarse por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección. El otro tipo de agente antidiabético que puede emplearse de forma opcional en combinación con el modulador del receptor GPR40 de la presente invención pueden 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.

55 Los agentes antidiabéticos utilizados en la combinación con el compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, secretagogos de insulina o sensibilizantes de la insulina, otros moduladores del receptor GPR40 u otros agentes antidiabéticos. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP4i, por ejemplo, sitagliptina, saxagliptina, alogliptina, vildagliptina), biguanidas (por ejemplo, metformina, fenformina), sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, glimepirida, glipizida), inhibidores de la glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), agonistas de PPAR γ tales como tiazolidinedionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona), agonistas duales de PPAR α/γ (por ejemplo, muraglitazar, tesaglitazar, aleglitazar), activadores de la glucoquinasa (como se describe en Fyfe, MCT *et al.*, *Drugs of the Future*, 34 (8): 641-653 (2009)), otros moduladores del receptor GPR40 (por ejemplo, TAK-875), moduladores del receptor GPR119 (por ejemplo, MBX-2952, PSN821, APD597), moduladores del receptor GPR120 (por ejemplo, como se describe en Shimpukade, B. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 55 (9): 4511-4515 (2012)), inhibidores del transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), (por ejemplo dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, remagliflozina), inhibidores de 11 β -HSD-1 (por ejemplo, MK-0736, BI35585, BMS-823778 y LY2523199), inhibidores

de la MGAT (por ejemplo, como se describe en Barlind, J. G. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23(9): 2721-2726 (2013) o el documento US 2013/0143843 A1), análogos de amilina tal como pramlintida y/o insulina. Las revisiones de las terapias actuales y emergentes para el tratamiento de la diabetes se pueden encontrar en: Mohler, M. L. *et al.*, *Medicinal Research Reviews*, 29(1): 125-195 (2009) y Mizuno, C.S. *et al.*, *Current Medicinal Chemistry*, 15: 61-74 (2008).

El modulador del receptor GPR40 de la fórmula I también puede emplearse de forma opcional en combinación con agentes para el tratamiento de complicaciones de la diabetes. Estos agentes incluyen inhibidores de la PKC y/o inhibidores de AGE.

El modulador del receptor GPR40 de la fórmula I también puede emplearse de forma opcional en combinación con uno o más agentes hipofágicos tal como dietilpropión, fendimetrazina, fentermina, orlistat, sibutramina, lorcaserina, pramlintida, topiramato, antagonistas del receptor MCHR1, oxintomodulina, naltrexona, péptido amilina, moduladores del receptor NPY Y5, moduladores del receptor NPY Y2, moduladores del receptor NPY Y4, cetilistat, moduladores del receptor 5HT2c y similares. El compuesto de la estructura I también puede emplearse en combinación con un agonista del receptor del péptido similar a glucagón 1 (GLP-1R), tal como exenatida, liraglutida, GPR-1 (1-36) amida, GLP-1 (7-36) amida, GLP-1 (7-37) (como se divulga en la Patente de Estados Unidos n.º 5.614.492 para el beneficio de Habener), que pueden administrarse mediante inyección, por vía intranasal o mediante dispositivos transdérmicos o bucales. Las revisiones de las terapias actuales y emergentes para el tratamiento de la obesidad se pueden encontrar en: Melnikova, I. *et al.*, *Nature Reviews Drug Discovery*, 5: 369-370 (2006); Jones, D., *Nature Reviews: Drug Discovery*, 8: 833-834 (2009); Obici, S., *Endocrinology*, 150(6): 2512-2517 (2009) y Elangbam, C. S., *Vet. Pathol.*, 46(1): 10-24 (2009).

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden utilizarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en *Physicians' Desk Reference*, como las patentes expuestas anteriormente, o como determine de otra forma un experto en la materia.

En particular, cuando se proporcione como una unidad de dosificación única, existe un potencial de interacción química entre los principios activos combinados. Por este motivo, cuando el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se combinan en una unidad de dosificación única, se formulan de forma que aunque los principios activos se combinan en una única unidad de dosificación, el contacto físico entre los principios activos se minimiza (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo puede ser gastrorresistente. Haciendo gastrorresistente uno de los principios activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino también es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal de forma que uno de estos componentes no se libere en el estómago sino que más bien se libere en los intestinos. Uno de los principios activos puede también recubrirse con un material que afecta a la liberación sostenida en todo el tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede adicionalmente hacerse gastrorresistente de forma que la liberación de este componente se produzca sólo en el intestino. Aún otra estrategia implicaría la formulación de un producto de combinación en que un componente está recubierto con un polímero de liberación sostenida y/o entérico, y el otro componente también está recubierto con un polímero tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de una calidad de baja viscosidad u otros materiales apropiados conocidos en la técnica, para separar adicionalmente a los componentes activos. El recubrimiento polimérico sirve para formar una barrera adicional para la interacción con otro componente.

Estos así como otros modos de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, ya sea si se administran en una forma farmacéutica única o se administran en formas separadas pero al mismo tiempo mediante el mismo modo, serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia, una vez que estén provistos de la presente divulgación.

Los compuestos de la presente invención también 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 de forma simultánea al mamífero que se está tratando. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o de forma secuencial en cualquier orden en distintos puntos temporales. Por lo tanto, cada componente puede administrarse por separado pero de forma suficientemente cercana en el tiempo, de forma que se proporcione el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo como un patrón o control de calidad en pruebas o ensayos que implican el receptor GPR40. Tales compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo para su uso en investigación farmacéutica que implique actividad de GPR40 o antidiabética. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría utilizarse como una referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al investigador que el ensayo se está realizando de forma apropiada y proporciona una base para la comparación, en especial si el compuesto de prueba era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían utilizarse para probar su eficacia. Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse en ensayos diagnósticos que implican al GPR40.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se utiliza en el presente documento, el artículo de fabricación se pretende que incluya, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica emplazada 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 de envase que establezca que la composición farmacéutica puede utilizarse para tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con GPR40 (como se define previamente). En otra realización, el prospecto de envase indica que la composición farmacéutica puede utilizarse en combinación (como se define previamente) con un segundo agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con GPR40. El artículo de fabricación puede comprender adicionalmente: (d) un segundo recipiente, en el que los componentes (a) y (b) se emplazan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se emplaza dentro o fuera del segundo recipiente. Emplazado dentro del primer y segundo recipiente significa que el respectivo recipiente contiene el artículo dentro de sus límites.

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

El segundo recipiente es uno utilizado para contener al primer recipiente y, de forma opcional, el prospecto de envase. Los ejemplos de segundo envase incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), embalaje, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto de envase puede unirse físicamente a la parte exterior del primer recipiente a través de cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión, o puede dejarse en la parte interior del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto de envase se emplaza en la parte exterior del segundo recipiente. Cuando se emplaza en la parte exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto de envase se una de forma física a través de cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando la parte externa del segundo recipiente, sin estar unido de forma física.

El prospecto de envase es un rótulo, etiqueta, marcador, etc. que expone la información con respecto a la composición farmacéutica emplazada dentro del primer recipiente. La información expuesta habitualmente la determinará el organismo regulador que tenga autoridad sobre la zona en la que el artículo de fabricación se venderá (por ejemplo, la Administración de fármacos y alimentos de Estados Unidos). Preferentemente, el prospecto de envase expone de forma específica las indicaciones para las que la composición farmacéutica se ha aprobado. El prospecto de envase puede fabricarse de cualquier material sobre el que una persona pueda leer la información contenida en el o sobre el. Preferentemente, el prospecto de envase es un material que se puede imprimir (por ejemplo, papel, plástico, cartón, lámina, papel o plástico autoadhesivo, etc.) sobre que la información deseada se ha integrado (por ejemplo, impresa o aplicada).

Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de las realizaciones ejemplares, que se proporcionan para la ilustración de la invención y no se pretende que sean limitativas de la misma.

VI. Ejemplos

Los siguientes Ejemplos se ofrecen a modo de ilustración, como un enfoque parcial y realizaciones particulares de la invención y no están destinados a ser limitantes del alcance de la invención. Las abreviaturas y símbolos químicos tienen sus significados habituales y acostumbrados a menos que se indique otra cosa. A menos que se indique otra cosa, los compuestos descritos en el presente documento se prepararon, aislaron y caracterizaron usando los esquemas y otros métodos descritos en el presente documento, o pueden prepararse usando los mismos.

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

Se realizó HPLC/EM analítica (a menos que se indique otra cosa) en cromatógrafos de líquidos Shimadzu SCL-10A y Espectrómetros de masas Waters MICROMASS® ZQ (Gas de desolvatación: Nitrógeno; Temp. de desolvatación: 250 °C; Temp. de fuente de ion: 120 °C; Condiciones de electronebulización positiva) usando el siguiente método:

Gradiente lineal de Disolvente B del 0 % al 100 % durante 2 min, con 1 minuto de parada a B al 100 %;
Visualización de UV a 220 nm;
Columna: PHENOMENEX® Luna C18 (2) 30 mm x 4,60 mm; partícula 5m (Calentada a Temp. 40 °C);
Caudal: 5 ml/min;

Disolvente A: MeCN al 10 %-H₂O al 90 %-TFA al 0,1 %; o MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-TFA al 0,1 %; y Disolvente B: MeCN al 90 %-H₂O al 10 %-TFA al 0,1 %; o MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-TFA al 0,1 %.

Se realizó HPLC preparativa (a menos que se indique otra cosa) en un cromatógrafo de líquidos Shimadzu SCL-10A

con un gradiente lineal de Disolvente B al 20-100 % durante 10 o 30 min, con una parada a 2 o 5 min (respectivamente) a Disolvente B al 100 %;

Visualización de UV a 220 nm;

Columna: PHENOMENEX® Luna Axia, 5 µ, C18, 30 x 100 mm;

5 Caudal: 20 ml/min;

Disolvente A: MeCN al 10 %-H₂O al 90 %-TFA al 0,1 %; y Disolvente B: MeCN al 90 %-H₂O al 10 %-TFA al 0,1 %.

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

Gradiente lineal de Disolvente B del 10 % al 100 % durante 15 min;

Visualización de UV a 220 nm y 254 nm;

Columna 1: SunFire C18, 3,5 µm, 4,6 x 150 mm;

15 Columna 2: XBridge Phenil, 3,5 µm, 4,6 x 150 mm;

Caudal: 1 ml/min (para ambas columnas);

Disolvente A: MeCN al 5 %-H₂O al 95 %-TFA al 0,05 %; y

Disolvente B: MeCN al 95 %-H₂O al 5 %-TFA al 0,05 %.

Gradiente lineal de porcentaje de partida indicado a Disolvente B al 100 % durante 8 min;

20 Visualización de UV a 220 nm;

Columna: ZORBAX® SB, C18, 3,5 µm, 4,6 x 75 mm;

Caudal: 2,5 ml/min;

Disolvente A: MeOH al 10 %-H₂O al 90 %-H₃PO₄ al 0,2 %; y

Disolvente B: MeOH al 90 %-H₂O al 10 %-H₃PO₄ al 0,2 %.

25

RMN EMPLEADOS EN LA CARACTERIZACIÓN DE EJEMPLOS

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

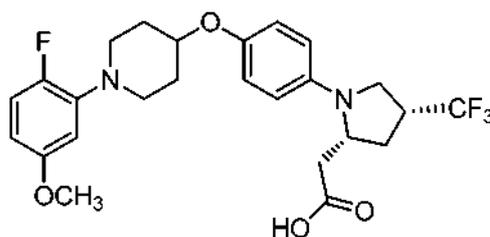
30

Los datos espectrales se indicaron como desplazamiento químico (multiplicidad, número de hidrógenos, constantes de acoplamiento en Hz) y se indican en ppm (unidades δ) en relación tanto a un patrón interno (tetrametilsilano = 0 ppm) para espectros de RMN ¹H, o se les hace referencia con respecto al pico de disolvente residual (2,49 ppm para CD₃SOCD₂H, 3,30 ppm para CD₂HOD, 1,94 para CHD₂CN, 7,26 ppm para CHCl₃, 5,32 ppm para CDHCl₂).

35

Ejemplo 1

40 Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético, HCl



1A. 1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ol: Una mezcla de reacción de 2-bromo-1-fluoro-4-metoxibenceno (0,340 g, 1,66 mmol), piperidin-4-ol (0,419 g, 4,15 mmol) y SPhos (0,027 g, 0,066 mmol) en THF (3,2 ml) se purgó con argón. Se añadió Pd₂(dba)₃ (0,030 g, 0,033 mmol), seguido de una solución de LHMDS (15,2 ml, 15,2 mmol) (1 N en THF). La mezcla se purgó con argón durante varios min y después se calentó a 70 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. sat. y la solución resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice produjo 1A (0,120 g, 0,522 mmol, rendimiento del 32 %). Anal. CL-EM calc. para C₁₂H₁₆FNO₂: 225,259, encontrado [M+H]⁺ 226,1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,93 (dd, J = 12,1, 9,1 Hz, 1H), 6,52 (s a, 1H), 6,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,94 - 3,83 (m, 1H), 3,77 (s, 4H), 3,47 - 3,28 (m, 2H), 2,85 (t, J = 9,6 Hz, 2H), 2,11 - 1,93 (m, 3H), 1,84 - 1,70 (m, 2H), 1,46 (d, J = 3,9 Hz, 1H).

50

1B. 4-Metilbencenosulfonato de 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ilo: Una mezcla de reacción de 1A (0,120 g, 0,533 mmol) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (0,305 g, 1,60 mmol) en piridina (5,3 ml) se agitó a 0 °C durante 1 h y después se calentó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. La capa orgánica se separó y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se

55

- concentraron. La purificación mediante cromatografía de sílice produjo 1B (0,140 g, 0,362 mmol, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido de color blanco. Anal. CL-EM calc. para $C_{19}H_{22}FNO_4S$: 379,45, encontrado [M+H] 380,1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,91 (dd, J = 12,1,8,8 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 7,2, 3,0 Hz, 1H), 6,42 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,71 (tt, J = 7,4, 3,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 2,92 (ddd, J = 11,8, 7,7, 3,6 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,04 - 1,88 (m, 4H).
- 10 1C. Ácido (2R,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico: Una solución de clorhidrato del ácido (2R,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (50,0 g, 298 mmol) en una mezcla 2:1 de THF/agua (750 ml) se trató en primer lugar con una solución de NaOH (32,0 g, 800 mmol) en agua (160 ml) y después con Boc_2O (98,0 g, 448 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 13 h y después el THF se retiró al vacío. El residuo se ajustó a pH 2 mediante la adición de $KHSO_4$ ac. al 10 %. La solución ácida se extrajo con EtOAc (5x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para dar 1C (62,0 g, 268 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco. Anal. CL-EM calc. para $C_{10}H_{17}NO_5$: 231,11, encontrado [M+H] 232. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,16 - 4,25 (m, 1H), 4,06 - 4,14 (m, 1H), 3,45-3,54 (m, 1H), 3,07 - 3,14 (m, 1H), 2,25 - 2,39 (m, 1H), 1,78 - 1,86 (m, 1H), 1,32 - 1,44 (s, 9H).
- 15 1D. 4-Hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-2-bencil 1-*tert*-butilo: 1C (62,0 g, 268 mmol) se disolvió en THF (750 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadieron secuencialmente NEt_3 (56,1 ml, 402 mmol) y bromuro de bencilo (47,8 ml, 402 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12-13 h. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con CH_2Cl_2 . La capa orgánica resultante se lavó con HCl ac. 1,5 N, Na_2CO_3 ac. al 10 %, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice dio 1D (70,0 g, 218 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un semisólido de color amarillo claro. Anal. CL-EM calc. para $C_{17}H_{23}NO_5$: 321,16, encontrado [M+H] 322. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 - 7,43 (m, 5H), 5,10 - 5,37 (m, 2H), 4,28 - 4,48 (m, 2H), 3,45 - 3,79 (m, 2H), 3,21 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,22 - 2,43 (m, 1H), 2,01 - 2,18 (m, 1H), 1,28 - 1,52 (2 s, 9H).
- 20 1E. 4-Oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (R)-2-bencil 1-*tert*-butilo: 1D (70,0 g, 218 mmol) se disolvió en acetona (750 ml) y se enfrió a 10 °C. A una solución en agitación con refrigeración separada de trióxido de cromo (34,8 g, 349 mmol) en agua (80 ml), se añadió H_2SO_4 (27,0 ml, 507 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. El reactivo de Jones recién preparado se añadió gota a gota a la solución del alcohol a 10 °C y la mezcla de reacción se calentó a *ta* y se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con MeOH (250 ml), se filtró a través de CELITE® y los sólidos residuales se enjuagaron con $CHCl_3$. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice dio 1E (43,0 g, 135 mmol, rendimiento del 62 %) en forma de un aceite viscoso e incoloro. Anal. CL-EM calc. para $C_{17}H_{21}NO_5$: 319,14, encontrado [M+H-Boc] 221,0. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 - 7,43 (m, 5H), 5,06 - 5,31 (m, 2H), 4,68 - 4,96 (2 d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 2,86 - 3,05 (m, 1H), 2,51-2,65 (m, 1H), 1,33 - 1,52 (2 s, 9H).
- 30 35 1F. 4-Hidroxi-4-(trifluorometil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R)-2-bencil 1-*tert*-butilo: A una solución agitada de 1E (43,0 g, 135 mmol) en THF (500 ml) a 0 °C, se le añadieron secuencialmente trifluorometiltrimetilsilano (50,6 ml, 269 mmol) y TBAF (1,0 M en THF) (13,5 ml, 13,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a *ta* y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con NH_4Cl ac. sat. y se agitó a 25 °C durante 30 min, seguido de la adición de TBAF (1,0 M en THF) (100 ml, 100 mmol). Después de agitar durante 1 h, el producto se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice dio 1F (40,0 g, 103 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro. Anal. CL-EM calc. para $C_{18}H_{22}F_3NO_5$: 389,15, encontrado [M-100] 290. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 - 7,41 (m, 5H), 5,12 - 5,34 (m, 2H), 4,42 - 4,65 (2 d, J = 9,51 Hz, 1H), 3,60 - 3,87 (m, 2H), 2,46 - 2,66 (m, 1H), 2,19 (t, J = 15,3 Hz, 1H), 1,32-1,48 (2 s, 9H).
- 40 45 1G. 4-(trifluorometil)-1H-pirrol-1,2(2H,5H)-dicarboxilato de (R)-2-bencil 1-*tert*-butilo: A una solución agitada de 1F (20,0 g, 51,4 mmol) en piridina (460 ml) a 0 °C, se añadió lentamente cloruro de tionilo (36,0 ml, 493 mmol) durante un periodo de 30 min y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró, se enfrió a -10 °C y se inactivó con agua (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se lavó con HCl ac. 1,5 N, $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice dio 1G (9,60 g, 25,9 mmol, rendimiento del 50 %) en forma de un aceite de color amarillo. Anal. CL-EM calc. para $C_{18}H_{20}F_3NO_4$: 371,13, encontrado [M-100] 272,0. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 - 7,40 (m, 5H), 6,26 (dt, J = 15,3, 1,9 Hz, 1H), 5,09 - 5,29 (m, 3H), 4,30 - 4,45 (m, 2H), 1,34-1,49 (2 s, 9H).
- 50 55 1H. Ácido (2R,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-carboxílico: A una solución de 1G (9,50 g, 25,6 mmol) en EtOH (250 ml), se le añadió Pd al 10 %/C (9,0 g, 85 mmol) y la solución se agitó en una atmósfera de H_2 (1 atm) a *ta* durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, aclarando con MeOH y se concentró para dar 1H (6,50 g, 23,0 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un sólido de color blanco. Anal. CL-EM calc. para $C_{11}H_{16}F_3NO_4$: 283,10, encontrado [M-H] 282. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,26 - 4,55 (m, 1H), 3,79 - 3,98 (m, 1H), 3,41 - 3,54 (m, 1H), 2,89 - 3,02 (m, 1H), 2,48-2,67 (m, 1H), 2,13 - 2,41 (m, 1H), 1,39 - 1,52 (2 s, 9H).
- 60 65 1I. 2-(Hidroximetil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-*tert*-butilo: 1H (6,50 g, 23,0 mmol) se disolvió en THF anhidro (65 ml) y la mezcla se enfrió a -10 °C. Se añadieron secuencialmente *N*-metilmorfolina (2,78 ml,

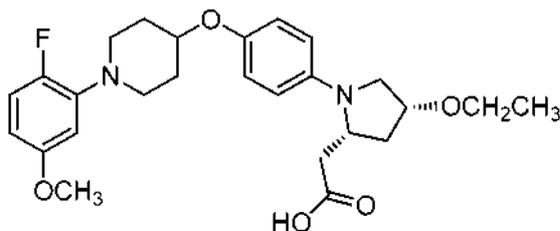
- 25,2 mmol) y cloroforniato de isobutilo (3,32 ml, 25,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y los sólidos se enjuagaron con THF anhidro. El filtrado se añadió gota a gota a una solución de NaBH₄ (2,17 g, 57,4 mmol) en agua (20 ml) a 0 °C y después la mezcla se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl ac. sat. y la solución se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice dio 1I (4,35 g, 16,2 mmol, rendimiento del 70 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. Anal. CL-EM calc. para C₁₁H₁₈F₃NO₃: 283,10, encontrado [M+H] 282. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,78 - 4,87 (m, 1H), 3,95 - 4,06 (m, 1H), 3,77 - 3,91 (m, 1H), 3,61-3,77 (m, 3H), 3,33 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,75 - 2,96 (m, 1H), 2,21 - 2,39 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).
- 10 1J. Clorhidrato de ((2R,4R)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)metanol: A una solución de 1I (4,35 g, 16,2 mmol) en dioxano (10 ml) a 0 °C, se le añadió un solución 4 M de HCl en dioxano (4,91 ml, 19,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para dar 1J (3,10 g, 15,1 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,73 - 9,99 (s a, 1H), 8,99 - 9,26 (s a, 1H), 3,59 - 3,75 (m, 3H), 3,41 - 3,55 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,22-2,35 (m, 1H), 1,67 - 1,89 (m, 1H).
- 15 1K. Sal de ácido ((2R,4R)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)metanol(1R)-(-)-10-alcanforsulfónico: A una solución de 1J (3,10 g, 15,1 mmol) en EtOH (30 ml) se le añadió ácido (1R)-(-)-10-alcanforsulfónico (3,50 g, 15,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con Et₂O y se agitó a ta durante 30 min. Los cristales así obtenidos se filtraron y se lavaron con EtOAc frío y se secaron para dar la sal (4,20 g, 10,5 mmol, rendimiento del 69 %) en forma de un sólido de color blanquecino. El sólido (3,00 g, 7,47 mmol) se disolvió en EtOAc (30 ml) y se calentó a 65 °C durante 2 h. La solución se enfrió a ta para inducir la cristalización. Las aguas madre se decantaron para dar 1K (2,50 g, 6,23 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido cristalino de color blanco. [α]_D²⁵: -24,0 (c = 1 en MeOH). RMN ¹H (400 MHz, metanol- d₄) δ 3,81 - 3,91 (m, 2H), 3,68 - 3,73 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,40 - 3,51 (m, 2H), 3,28 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,77 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 2,59 - 2,68 (m, 1H), 2,38 - 2,46 (m, 1H), 2,34 (dt, J = 18,3, 4,0 Hz, 1H), 1,93 - 2,10 (m, 3H), 1,89 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 1,63 (td, J = 9,5, 4,9 Hz, 1H), 1,37 - 1,46 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).
- 20 1L. ((2R,4R)-1-(4-(Benciloxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)metanol: Una solución de 1-(benciloxi)-4-yodobenceno (3,08 g, 9,95 mmol), 1K (3,33 g, 8,29 mmol) y NaOH (0,994 g, 24,9 mmol) en n-BuOH (24,4 ml) se roció con argón. Se añadió Cul (0,039 g, 0,21 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con agua. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de sílice para proporcionar 1L (1,89 g, 5,39 mmol, rendimiento del 65 %) en forma de un aceite de color ámbar. Anal. CL-EM calc. para C₁₉H₂₀F₃NO₂: 351,36, encontrado [M+H] 352,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 - 7,46 (m, 5H), 6,92 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,93 (dddd, J = 7,4, 5,0, 2,8 Hz, 1H), 3,79 (ddd, J = 11,2, 4,4, 4,3 Hz, 1H), 3,57 - 3,68 (m, 2H), 3,50 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 2,86 - 3,05 (m, 1H), 2,23 - 2,43 (m, 2H), 1,58 (dd, J = 7,8, 3,8 Hz, 1H).
- 30 1M. 2-((2R,4R)-1-(4-(Benciloxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acetonitrilo: 1M (1,22 g, 3,36 mmol, rendimiento del 78 %) se preparó en forma de un sólido de color blanco a partir de 1L siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₀H₁₉F₃N₂O: 360,37, encontrado [M+H] 361,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 - 7,47 (m, 5H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,10 - 4,22 (dddd, J = 8,3, 8,3, 5,5, 2,8 Hz, 1H), 3,47 - 3,62 (m, 2H), 2,99 - 3,14 (m, 1H), 2,76 (dd, J = 16,8, 3,0 Hz, 1H), 2,67 (ddd, J = 13,7, 9,3, 7,7 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 16,8, 9,1 Hz, 1H), 2,19 (ddd, J = 13,6, 8,1, 5,8 Hz, 1H).
- 35 45 1N. 2-((2R,4R)-1-(4-Hidroxifenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acetonitrilo: A una solución de 1M (1,55 g, 4,31 mmol) en EtOAc (43 ml) se le añadieron AcOH (0,49 ml, 8,6 mmol) y Pd al 10 %/C (0,184 g, 0,173 mmol). La mezcla de reacción se evacuó y se purgó con argón (3 x) y después se evacuó y se purgó con H₂ (3 x) y se agitó a ta durante 72 h en una atmósfera de H₂ (1 atm). La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 1N (1,15 g, 4,27 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco. Anal. CL-EM calc. para C₁₃H₁₃F₃N₂O: 270,25, encontrado [M+H] 271,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,46 (s a, 1H), 4,04- 4,24 (m, 1H), 3,42 - 3,64 (m, 2H), 2,98 - 3,13 (m, 1H), 2,74 (dd, J = 16,8, 2,7 Hz, 1H), 2,61 - 2,71 (m, 1H), 2,41 (dd, J = 16,8, 8,7 Hz, 1H), 2,11 - 2,24 (m, 1H).
- 50 55 1O. 2-((2R,4R)-1-(4-Hidroxifenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acetato de metilo: A una solución de AcCl (2,00 ml, 28,1 mmol) en CH₂Cl₂ (3,5 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota MeOH (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y se añadió 1N (0,130 g, 0,481 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 1O (0,140 g, 0,462 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color pardo claro. Anal. CL-EM calc. para C₁₄H₁₆F₃NO₃S: 303,277, encontrado [M+H] 304,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,82-6,74 (m, 2H), 6,64 - 6,55 (m, 2H), 4,37 (s a, 1H), 4,28 - 4,16 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,47 (dd, J = 8,5, 3,2 Hz, 2H), 3,09 - 2,94 (m, 1H), 2,86 (dd, J = 15,8, 3,2 Hz, 1H), 2,60 (ddd, J = 13,5, 9,5, 7,6 Hz, 1H), 2,22 (dd, J = 15,7, 10,1 Hz, 1H), 1,96 (ddd, J = 13,5, 8,0, 5,6 Hz, 1H).
- 60 65 1P. Acetato de 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)metanol: Una solución de 1B (0,140 g, 0,370 mmol), 1O (0,112 g, 0,369 mmol) y Cs₂CO₃ (0,240 g, 0,738 mmol) en DMF (1,1 ml) se

agitó a 55 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice dio 1P (0,078 g, 0,14 mmol, rendimiento del 37 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,97 - 6,85 (m, 3H), 6,66 - 6,59 (m, 2H), 6,53 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,41 (dt, J = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 4,30 (tt, J = 7,4, 3,6 Hz, 1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,55 - 3,44 (m, 2H), 3,34 (ddd, J = 11,3, 7,4, 3,3 Hz, 2H), 2,95 (ddd, J = 11,6, 8,3, 2,9 Hz, 2H), 2,90 (dd, J = 15,7, 3,0 Hz, 1H), 2,61 (ddd, J = 13,5, 9,4, 7,6 Hz, 1H), 2,23 (dd, J = 15,7, 10,2 Hz, 1H), 2,14 - 2,05 (m, 2H), 2,02 - 1,90 (m, 4H).

Ejemplo 1: Una mezcla de reacción de 1P (0,078 g, 0,15 mmol) y LiOH ac. 0,5 M (1,5 ml, 0,76 mmol) en THF (1,5 ml) se agitó a ta durante 5 h. Se añadió HCl ac. 1 N hasta pH ~2 y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC Prep. de Fl. El producto se trató con CH₃CN (0,5 ml) y HCl ac. 3 N (0,5 ml) y se concentró. Este procedimiento se repitió (2 x) para producir el Ejemplo 1 (0,032 g, 0,064 mmol, rendimiento del 42 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₂₅H₂₈F₄N₂O₄: 496, encontrado [M+H] 497. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 - 7,03 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,83 - 6,65 (m, 3H), 4,53 (s a, 1H), 4,20 (s a, 1H), 3,88 - 3,74 (m, 4H), 3,60 - 3,45 (m, 2H), 3,42 - 3,29 (m, 2H), 3,14 - 2,99 (m, 1H), 2,90 (dd, J = 16,5, 2,7 Hz, 1H), 2,64 (dt, J = 13,7, 8,2 Hz, 1H), 2,47 - 2,28 (m, 3H), 2,22 - 2,08 (m, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 3H). HPLC analítica: TR = 10,4 min, HI: 99,0 %. CE₅₀ de hGPR40 = 210 nM. CE₅₀ de hGPR40 IP1 = 310 nM.

Ejemplo 2

Ácido 2-((2R,4R)-4-etoxi-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-2-il)acético, HCl



2A. 1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-4-(4-yodofenoxy)piperidina: Una mezcla de 4-yodofenol (0,37 g, 1,7 mmol), 1B (0,43 g, 1,1 mmol) y Cs₂CO₃ (1,1 g, 3,4 mmol) en DMF anhidra (3,8 ml) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 55 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 2A en forma de un aceite incoloro (0,38 g, 0,89 mmol, rendimiento del 79 %). Anal. CL-EM calc. para C₁₈H₁₉FINO₂: 427,25, encontrado [M+H] 428,0.

2B. 4-Etoxi-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-*tert*-butil 2-metilo:

Se disolvió 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-*tert*-butil 2-metilo (1,00 g, 4,08 mmol) en acetona (19,4 ml) y se añadió Ag₂O (1,56 g, 6,73 mmol). Después de 5 min, se añadió yodoetano (0,58 ml, 7,1 mmol). La mezcla se agitó en una atmósfera de argón a ta durante el fin de semana. Se añadió más cantidad de yodoetano (0,58 ml, 7,1 mmol), seguido de Ag₂O (1,56 g, 6,73 mmol) y tamices moleculares 4 Å. La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para dar 2B en forma de un aceite incoloro (0,15 g, 0,56 mmol, rendimiento del 14 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4,03 - 3,97 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,66 - 3,56 (m, 1H), 3,44 - 3,39 (m, 2H), 2,34 - 2,17 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,41 (s, 6H), 1,13 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

2C. 4-etoxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-*tert*-butilo: A una solución de 2B (152 mg, 0,556 mmol) en THF (2,8 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota LiBH₄ 2 M en THF (0,56 ml, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y después a ta durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución ac. sat. de NaHCO₃ y se extrajo con CHCl₃. Los extractos combinados se lavaron con NH₄Cl ac. sat. (4 ml) y salmuera (4 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para dar 2C en forma de un aceite incoloro (124 mg, 0,510 mmol, rendimiento del 91 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4,09 - 3,91 (m, 2H), 3,87 - 3,61 (m, 2H), 3,56 - 3,27 (m, 4H), 2,19 (dd, J = 8,3, 5,0 Hz, 1H), 1,76 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

2D. ((2R,4R)-4-Etoxi-1-(4-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-iloxi)fenil)pirrolidin-2-il)metanol: 2C (0,12 g, 0,51 mmol) se disolvió en una solución 4 N de HCl (1,07 ml, 4,29 mmol) en dioxano y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar ((2R,4R)-4-etoxipirrolidin-2-il)metanol, sal de HCl (92 mg, 0,51 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. Una mezcla de 2A (83 mg, 0,19 mmol), clorhidrato de ((2R,4R)-4-etoxipirrolidin-2-il)metanol (37 mg, 0,20 mmol) y NaOH (24 mg, 0,61 mmol) en n-BuOH (407 µl) se agitó durante unos pocos minutos en una atmósfera de argón. Se añadió CuI (1 mg, 5 µmol). La mezcla de reacción se cerró

herméticamente y se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a ta, se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (4 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH₄Cl ac. sat. (2 x 3 ml) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para dar 2D en forma de un aceite de color amarillo claro (32 mg, 0,070 mmol, rendimiento del 35 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ

5 6,93 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,54 (dd, J = 7,2, 3,0 Hz, 1H), 6,41 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,28 (tt, J = 7,4, 3,7 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,99 - 3,92 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70 - 3,64 (m, 2H), 3,63 - 3,56 (m, 2H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 3,32 - 3,26 (m, 2H), 2,95 (ddd, J = 11,7, 8,1, 3,0 Hz, 2H), 2,25 (dd, J = 9,2, 5,1 Hz, 1H), 2,09 (tdd, J = 7,5, 3,6, 1,8 Hz, 2H), 2,00-1,92 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

10 2E. 2-((2S,4R)-4-Etoxi-1-(4-(1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-iloxi)fenil)pirrolidin-2-il)acetonitrilo: A una solución de 2D (32 mg, 0,072 mmol) en CH₂Cl₂ (360 µl) a 0 °C se le añadió NEt₃ (24 µl, 0,17 mmol), seguido de adición lenta de MsCl (11 µl, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a ta y se inactivó con NaHCO₃ ac. sat. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl ac. 1 N, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se re-disolvió en DMSO (360 µl) y se

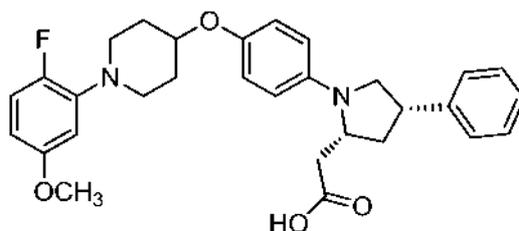
15 añadió NaCN (14 mg, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se inactivó con agua (3 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 2E en forma de un aceite incoloro (24 mg, 0,053 mmol, rendimiento del 74 %). Anal. CL-EM calc. para C₂₆H₃₂FN₃O₃: 453,55, encontrado [M+H] 454,2.

20 Ejemplo 2: 2E (24 mg, 0,053 mmol) se disolvió en EtOH (529 µl) y se añadió KOH ac. 6 M (176 µl, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 120 min. La solución se enfrió a ta y se concentró. El residuo se acidificó a pH 2 con HCl ac. 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron mediante HPLC Prep. de FI. El producto se disolvió en CH₃CN (0,5 ml) y

25 HCl ac. 3 N (0,5 ml) y se evaporó a sequedad. Este proceso se repitió dos veces más para proporcionar el Ejemplo 2 en forma de un sólido de color amarillo claro (15 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 51 %). Anal. CL-EM calc. para C₂₆H₃₃FN₂O₅: 472,55, encontrado [M+H] 473,2. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,68 - 7,43 (m, 3H), 7,27 (dd, J = 12,1, 9,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,00 (dt, J = 9,3, 3,3 Hz, 1H), 4,86-4,77 (m, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 4,18 (dt, J = 15,1, 7,3 Hz, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,77 - 3,70 (m, 1H), 3,57 (dd, J = 12,1, 4,9 Hz, 2H), 3,51 (c, J = 30 6,8 Hz, 2H), 2,87-2,78 (m, 4H), 2,57 - 2,43 (m, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 2H), 2,04 (ddd, J = 14,0, 9,3, 4,7 Hz, 1H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 9,0 min, HI: 98,2 %. CE₅₀ de hGPR40 = 120 nM.

Ejemplo 3

35 Ácido 2-((2R,4S)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-iloxi)fenil)-4-fenilpirrolidin-2-il)acético, HCl



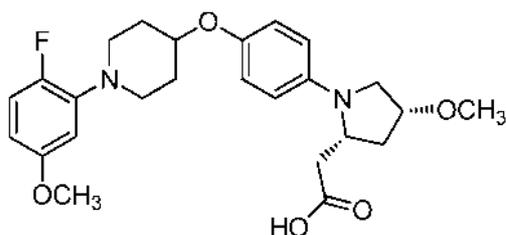
40 3A. 4-Fenilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4S)-1-*tert*-butil 2-metilo: A una solución de clorhidrato del ácido (2R,4S)-4-fenilpirrolidin-2-carboxílico (0,54 g, 2,4 mmol) en MeOH (1,5 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de tionilo (0,18 ml, 2,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min y después se calentó a 80 °C durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida para dar un polvo de color gris. A una solución de sólido anterior en CH₂Cl₂ (20 ml) a 0 °C se le añadió NEt₃ (1,0 ml, 7,2 mmol), seguido de Boc₂O (0,64 ml, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para dar 3A en forma de un

45 aceite incoloro (0,64 g, 2,1 mmol, rendimiento del 87 %). RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 3H), 4,44 - 4,32 (m, 1H), 4,16 - 4,05 (m, 1H), 3,77, 3,76 (dos s, 3H), 3,50 - 3,32 (m, 2H), 2,68 (dt, J = 12,4, 6,3 Hz, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 1H), 1,48, 1,44 (dos s, 9H).

El Ejemplo 3 (sólido de color blanco, 9,7 mg) se preparó a partir de 3A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. CL-EM calc. para C₃₀H₃₃FN₂O₄: 504,6, encontrado [M+H] 505,3. RMN ¹H (500 MHz, D₂O) δ 9,10 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 8,92 - 8,88 (m, 2H), 8,84 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 8,77 - 8,72 (m, 1H), 8,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,63 (dd, J = 11,6, 9,1 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 6,6, 2,8 Hz, 1H), 8,29 (dt, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 5,92 (s a, 1H), 5,59-5,45 (m, 3H), 5,26 (s, 3H), 5,10 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 4,89 - 4,80 (m, 2H), 4,40 - 4,22 (m, 3H), 3,83 - 3,74 (m, 2H), 3,73 - 3,65 (m, 1H), 3,64 - 3,53 (m, 3H). HPLC analítica: TR = 9,6 min, HI: 95,4 %. CE₅₀ de hGPR40 = 210 nM.

Ejemplo 4

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-iloxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, HCl

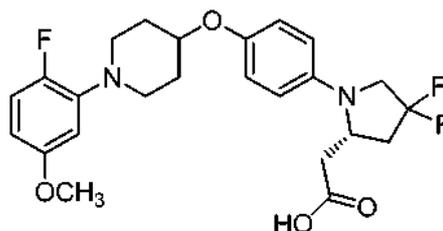


5 4A. ((2R,4R)-4-Metoxipirrolidin-2-il)metanol, HCl: 4A se preparó a partir de Mel siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. CL-EM calc. para $C_6H_{13}NO_2$: 131,17, encontrado $[M+H]$ 132,0. RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 4,23 -4,06 (m, 1H), 3,84 - 3,73 (m, 2H), 3,71 - 3,65 (m, 1H), 3,65 - 3,57 (m, 1H), 3,45 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,26 (dd, J = 12,4, 4,3 Hz, 1H), 2,34 (ddd, J = 14,4, 9,0, 5,7 Hz, 1H), 1,95-1,75 (m, 1H), 1,18 (t, J = 7,1 Hz, 1H).

10 El Ejemplo 4 (sólido de color amarillo pálido, 11,9 mg) se preparó a partir de 4A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{31}FN_2O_5$: 458,53, encontrado $[M+H]$ 459,3. RMN 1H (500 MHz, metanol- d_4) δ 7,57 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 11,7, 9,2 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 3H), 7,01 (dt, J = 9,1, 3,4 Hz, 1H), 4,83 (s a, 1H), 4,41 - 4,27 (m, 2H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 3,90 - 3,76 (m, 6H), 3,64 - 3,55 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,93 (dt, J = 14,0, 7,2 Hz, 1H), 2,81 (s a, 2H), 2,48 - 2,38 (m, 2H), 2,24 (td, J = 7,2, 3,3 Hz, 2H), 2,09 (ddd, J = 14,0, 8,1, 2,9 Hz, 1H). HPLC analítica: TR = 8,2 min, HI: 99,1 %. CE_{50} de *hGPR40* = 170 nM. CE_{50} de *hGPR40* IP1 = 240 nM.

15 Ejemplo 5

Ácido (S)-2-(4,4-difluoro-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-2-il)acético, TFA



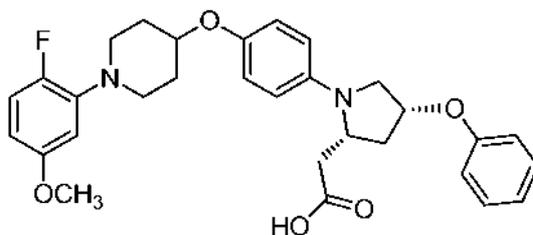
20 5A. 4,4-Difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de (R)-1-*terc*-butil 2-metilo: A una solución de 4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (R)-1-*terc*-butil 2-metilo (1,00 g, 4,11 mmol) en CH_2Cl_2 (9 ml) a $-78^\circ C$ se le añadió DAST (1,8 ml, 14 mmol) durante un periodo de 5 min. Después de 15 min, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a ta durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se enfrió a $0^\circ C$ y después se inactivó con $NaHCO_3$ ac. sat. La capa acuosa separada se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para dar 5A en forma de un aceite de color amarillo claro (841 mg, 3,17 mmol, rendimiento del 77 %). RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,59 - 4,42 (m, 1H), 3,93 - 3,73 (m, 5H), 2,79 - 2,63 (m, 1H), 2,47 (cd, J = 13,5, 5,2 Hz, 1H), 1,48, 1,43 (dos s, 9H).

30 El Ejemplo 5 se preparó a partir de 5A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{24}H_{27}F_3N_2O_4$: 464,48, encontrado $[M+H]$ 465,2. RMN 1H (500 MHz, metanol- d_4) δ 7,30 (dd, J = 11,6, 9,1 Hz, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 3H), 6,67 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 4,62 - 4,55 (m, 1H), 4,37 (dd, J = 10,5, 8,3 Hz, 1H), 3,87 - 3,81 (m, 5H), 3,74 (dt, J = 14,3, 10,7 Hz, 1H), 3,68 - 3,58 (m, 1H), 3,56 - 3,49 (m, 2H), 2,82-2,76 (m, 1H), 2,44 - 2,30 (m, 4H), 2,24 - 2,14 (m, 3H). HPLC analítica: TR = 8,9 min, HI: 98,9 %. CE_{50} de *hGPR40* = 66 nM.

35

Ejemplo 6

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fenoxipirrolidin-2-il)acético,



40

6A. 4-Hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4S)-1-*terc*-butil 2-metilo: 6A se preparó a partir de clorhidrato del ácido (2R,4R)-4- hidroxipirrolidin-2-carboxílico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3. RMN 1H (500 MHz, metanol- d_4) δ 4,54 - 4,49 (m, 1H), 4,48 - 4,36 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,66 (dd, J = 11,6, 4,4 Hz, 1H), 3,61 - 3,43 (m, 1H), 2,35 - 2,21 (m,

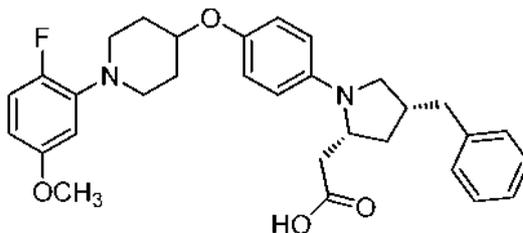
1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,73 - 1,65 (m, 1H), 1,49, 1,40 (dos s, 9H).

6B. 4-fenoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-*terc*-butil 2-metilo: A una mezcla agitada de 6A (0,500 g, 2,04 mmol), fenol (0,211 g, 2,24 mmol) y Ph₃P (0,588 g, 2,24 mmol) en THF (8,6 ml) a ta en una atmósfera de argón se le añadió DIAD (0,46 ml, 2,2 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para dar 4-fenoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-*terc*-butil 2-metilo en forma de un aceite incoloro (0,385 g, 1,12 mmol, rendimiento del 59 %). RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,33 - 7,25 (m, 2H), 6,98 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 6,87 - 6,75 (m, 2H), 4,91 (ddd, J = 7,2, 4,7, 2,2 Hz, 1H), 4,60 - 4,40 (m, 1H), 3,84 - 3,65 (m, 5H), 2,54 - 2,42 (m, 2H), 1,50, 1,45 (dos s, 9H).

El Ejemplo 6 (sólido de color amarillo claro, 12,7 mg) se preparó a partir de 6B siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. de CL-EM Calc. para C₃₀H₃₃FN₂O₅: 520,6, encontrado [M+H] 521,3. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 - 7,19 (m, 3H), 7,17 (dd, J = 6,0, 2,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,03 - 6,88 (m, 4H), 5,23 (s a, 1H), 4,68 (s a, 1H), 4,26 (s a, 1H), 3,85 (s a, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,74 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 3,51 - 3,44 (m, 2H), 2,89 (dt, J = 14,3, 7,1 Hz, 1H), 2,84 - 2,66 (m, 2H), 2,40 - 2,26 (m, 2H), 2,24 - 2,05 (m, 3H). HPLC analítica: TR = 9,7 min, HI: 99,6 %. CE₅₀ de hGPR40 = 190 nM.

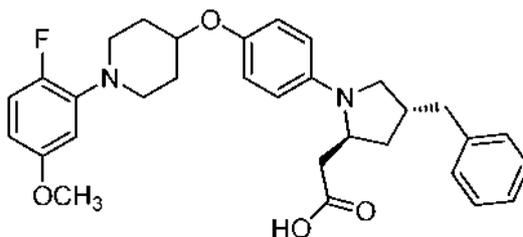
Ejemplo 7

Ácido 2-((2R,4R)-4-bencil-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-2-il)acético, HCl



y Ejemplo 8

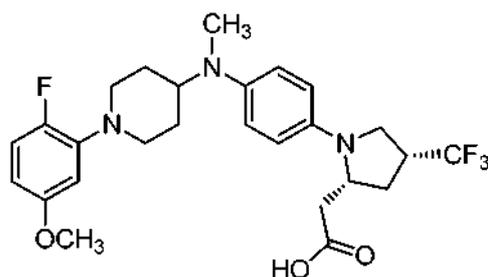
Ácido 2-((2S,4R)-4-bencil-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-2-il)acético, HCl



El Ejemplo 7 y el Ejemplo 8 se prepararon como isómeros individuales a partir de clorhidrato del ácido (2R,4R)-4-bencilpirrolidin-2-carboxílico, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3. Ejemplo 7 (sólido de color amarillo claro, 9,8 mg). Anal. CL-EM calc. para C₃₁H₃₅FN₂O₄: 518,63, encontrado [M+H] 519,2. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,44 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,28 - 7,19 (m, 3H), 7,16 (dd, J = 11,8, 9,1 Hz, 1H), 7,12 - 7,08 (m, 2H), 6,97 (dd, J = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 6,80 (dt, J = 8,8, 3,3 Hz, 1H), 4,69 (dt, J = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 3,83 - 3,71 (m, 4H), 3,60 (ddd, J = 12,0, 8,7, 3,6 Hz, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,66 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,32 - 2,21 (m, 3H), 2,10 - 2,00 (m, 3H). HPLC analítica: TR = 8,8 min, HI: 99,3 %. CE₅₀ de hGPR40 = 320 nM. Ejemplo 8 (sólido de color amarillo claro, 6,8 mg). Anal. CL-EM calc. para C₃₁H₃₅FN₂O₄: 518,63, encontrado [M+H] 519,2. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,49 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,29 - 7,17 (m, 3H), 7,10 (dt, J = 8,8, 6,0 Hz, 3H), 6,85 (dd, J = 6,9, 3,0 Hz, 1H), 6,71 (dt, J = 9,2, 3,1 Hz, 1H), 4,66 (dt, J = 6,7, 3,5 Hz, 1H), 4,14 (td, J = 12,4, 5,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 - 3,59 (m, 2H), 3,54 - 3,45 (m, 2H), 3,26 - 3,16 (m, 2H), 3,08 - 2,97 (m, 1H), 2,92 - 2,77 (m, 2H), 2,75 - 2,61 (m, 2H), 2,55 - 2,45 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 2H), 2,04 - 1,96 (m, 2H), 1,82 - 1,70 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 7,7 min, HI: 100 %. CE₅₀ de hGPR40 = 42 0 nM.

Ejemplo 9

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)(metil)amino)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético, TFA



5 9A. 1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il(metil)carbamato de *tert*-butilo: A una solución de 2-bromo-1-fluoro-4-metoxibenceno (325 mg, 1,58 mmol) y metil(piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (442 mg, 2,06 mmol) en THF (3 ml) purgado con argón se le añadieron SPhos (52 mg, 0,13 mmol), Pd₂(dba)₃ (29 mg, 0,032 mmol) y LHMSD (1 M en THF) (3,2 ml, 3,2 mmol). Después de purgar con argón durante 2 min, la mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice dio 9A (140 mg, 0,414 mmol, rendimiento del 26 %). Anal. CL-EM calc. para C₁₈H₂₇FN₂O₃ 338,20, encontrado [M+H] 339,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,92 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,54 - 6,29 (m, 2H), 4,38 - 3,98 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,60 - 3,35 (m, 2H), 2,89 - 2,55 (m, 5H), 1,99 - 1,81 (m, 2H), 1,78 - 1,59 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

15 9B. 1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-N-metilpiperidin-4-amina, HCl: A una solución de 9A (140 mg, 0,414 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió HCl (4 N en dioxano) (2,10 ml, 8,27 mmol). Después de agitar durante 2 h a ta, la mezcla de reacción se concentró y después se coevaporó con MeOH para dar un polvo de color blanco como 9B (140 mg, 0,510 mmol, rendimiento del 100 %). Anal. CL-EM calc. para C₁₃H₁₉FN₂O 238,30, encontrado [M+H] 239,1.

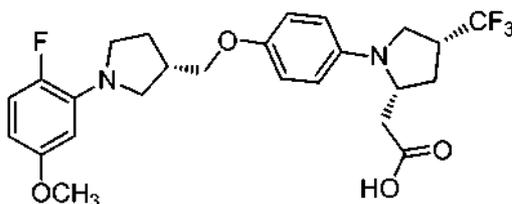
20 9C. 2-((2R,4R)-1-(4-Bromofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acetonitrilo: 9C se preparó siguiendo el procedimiento de 1N excepto que se usó 1,4-bromoyodobenceno. Anal. CL-EM calc. para C₁₃H₁₂BrF₃N₂: 333,15, encontrado [M+H] 333,0, 335,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,37 (ddd, J = 8,8, 3,3, 2,0 Hz, 2H), 6,50 (ddd, J = 8,8, 3,3, 2,0 Hz, 2H), 4,17 - 4,28 (dddd, J = 8,2, 8,2, 5,6, 3,2 Hz, 1H), 3,52 - 3,67 (m, 2H), 3,01 - 3,17 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 16,9, 3,0 Hz, 1H), 2,64 - 2,74 (m, 1H), 2,49 (dd, J = 16,8, 8,7 Hz, 1H), 2,24 (ddd, J = 13,8, 8,3, 5,7 Hz, 1H).

25 9D. 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)(metil)amino)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acetonitrilo: En un vial con 9B (12 mg, 0,044 mmol) en tolueno (0,1 ml) se añadió NaOtBu (10,5 mg, 0,109 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y después se añadió 9C (15 mg, 0,044 mmol). Una solución de [1,1'-bifenil]-2-ildi-*tert*-butilfosfina (3,9 mg, 0,013 mmol) y Pd(OAc)₂ (1,5 mg, 6,6 μmol) en tolueno (0,3 ml) se transfirió a la mezcla. El recipiente de reacción se purgó con argón y se calentó a 117 °C durante 18 h. La reacción se interrumpió con HCl ac. 1 N (0,1 ml). El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. de FI para proporcionar 9D (9,0 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 9 %). Anal. CL-EM calc. para C₂₆H₃₀F₄N₄O: 490,53, encontrado [M+H] 491,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 11,9, 8,8 Hz, 1H), 6,76 - 6,65 (m, 2H), 6,60 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,37 - 4,13 (m, 1H), 3,84 - 3,71 (m, 6H), 3,69 - 3,54 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,18 - 2,97 (m, 3H), 2,78 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 2,65 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,37 - 2,27 (m, 1H), 2,20 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 2,09 - 1,94 (m, 1H).

35 Ejemplo 9: Un vial con 9D (9,0 mg, 0,018 mmol) y KOH ac. (6 N) (0,10 ml, 0,60 mmol) en EtOH (0,1 ml) se calentó a 125 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y después se acidificó a pH 2 con HCl ac. 1 N. El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. de FI para proporcionar el Ejemplo 9 (1,1 mg, 1,5 μmol, rendimiento del 8 %). Anal. CL-EM calc. para C₂₆H₃₁F₄N₃O₃: 509,53, encontrado [M+H] 510,2. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,96 - 7,73 (m, 1H), 7,52 - 7,29 (m, 1H), 7,14 - 6,90 (m, 2H), 6,86 - 6,57 (m, 1H), 6,61 - 6,39 (m, 2H), 4,51 - 4,14 (m, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,62 - 3,34 (m, 2H), 3,29 - 3,02 (m, 2H), 3,0-2,25 (m, 10H). HPLC analítica: TR = 7,6 min, HI: 86 %. CE₅₀ de hGPR40 = 2 90 nM.

Ejemplo 10

45 Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((S)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)pirrolidin-3-il)metoxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético, HCl



50 10A. (S)-1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)pirrolidin-3-il)metanol: Una mezcla de 1-fluoro-2-yodo-4-metoxibenceno (187 mg, 0,741 mmol), (S)-pirrolidin-3-ilmetanol (150 mg, 1,48 mmol), CuI (14 mg, 0,074 mmol) y monohidrato de K₃PO₄

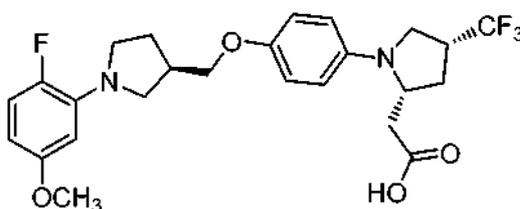
(342 mg, 1,48 mmol) en dimetiletanolamina (0,7 ml, 7 mmol) se calentó a 60 °C durante 24 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice dio 10A (22 mg, 0,098 mmol, rendimiento del 13 %). Anal. CL-EM calc. para C₁₂H₁₆FNO₂: 225,25, encontrado [M+H] 226,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,88 (dd, J = 13,4, 8,6 Hz, 1H), 6,31 - 6,08 (m, 2H), 3,80 - 3,75 (s, 3H), 3,72 - 3,64 (m, 2H), 3,55 - 3,43 (m, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 2,57 - 2,44 (m, 1H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 1,77 (dd, J = 12,5, 7,7 Hz, 1H), 1,64 (s a, 1H).

10B. 2-((2R,4R)-1-(4-(((S)-1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)pirrolidin-3-il)metoxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acetoniitrilo: A una solución de 10A (30 mg, 0,13 mmol), IN (24 mg, 0,089 mmol) y Ph₃P (34,9 mg, 0,133 mmol) en tolueno (1 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota DIAD (0,026 ml, 0,13 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 10B (70 mg, 0,097 mmol, rendimiento del 100 %). Anal. CL-EM calc. para C₂₅H₂₇F₄N₃O₂: 477,49, encontrado [M+H] 478,2.

Ejemplo 10: Un vial con 10B (42 mg, 0,088 mmol) y KOH ac. (6 N) (0,50 ml, 3,0 mmol) en EtOH (0,5 ml) se calentó a 125 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se acidificó a pH 2 con HCl ac. 3 N. El producto se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. La HPLC Prep. de FI dio la fracción deseada, que se concentró. El producto se disolvió en CH₃CN (0,5 ml) y HCl ac. 3 N (0,5 ml) y se evaporó a sequedad. Este proceso se repitió dos veces para proporcionar el Ejemplo 10 (22 mg, 0,041 mmol, rendimiento del 47 %). Anal. CL-EM calc. para C₂₅H₂₈F₄N₂O₄ 496,19, encontrado [M+H] 497,2. RMN ¹H (400 MHz, acetoniitrilo-d₃) δ 7,82 (s a, 2H), 7,63 (s a, 1H), 7,39 - 7,20 (m, 1H), 7,08 (s a, 2H), 6,99 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,21 (s a, 3H), 4,10 (s a, 1H), 3,91 - 3,59 (m, 9H), 3,24 - 2,98 (m, 3H), 2,88 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,15 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 11,9 min, HI: 97,9 %. CE₅₀ de hGPR40 = 940 nM.

Ejemplo 11

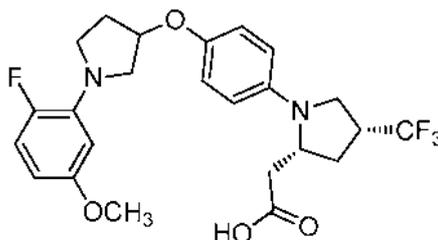
Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((R)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)pirrolidin-3-il)metoxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético, HCl



El Ejemplo 11 (polvo de color rosa, 8,9 mg) se preparó a partir de (R)-pirrolidin-3-ilmetanol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10. Anal. CL-EM calc. para C₂₅H₂₈F₄N₂O₄ 496,19, encontrado [M+H] 497,1. RMN ¹H (400 MHz, acetoniitrilo-d₃) δ 7,92 - 7,73 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 11,3, 9,1 Hz, 1H), 7,14 - 6,98 (m, 3H), 4,37 - 4,07 (m, 4H), 4,00 - 3,56 (m, 9H), 3,23 - 3,11 (m, 1H), 3,07 - 2,96 (m, 2H), 2,85 (dd, J = 17,0, 4,9 Hz, 1H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,47 (dd, J = 13,7, 7,1 Hz, 1H), 2,36 - 2,07 (m, 2H). HPLC analítica: RT = 11,5 min, HI: 99,6 %. CE₅₀ de hGPR40 = 630 nM.

Ejemplo 12, Isómero 1 e Isómero 2

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)pirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético, HCl



12A. 1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)pirrolidin-3-ol: A una solución de 2-bromo-1-fluoro-4-metoxibenceno (500 mg, 2,44 mmol) y DL-pirrolidin-3-ol (507 µl, 6,10 mmol) en THF (6 ml) purgada con argón, se le añadieron SPhos (40 mg, 0,098 mmol), Pd₂(dba)₃ (45 mg, 0,049 mmol) y LHMSD (1 N en THF) (11,7 ml, 11,7 mmol). La mezcla de reacción se purgó adicionalmente con argón durante 2 min y se calentó a 75 °C durante 2,5 h. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. sat. El producto se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice dio un aceite de color pardo a 12A (136 mg, 0,644 mmol, rendimiento del 26 %). Anal. CL-EM calc. para C₁₁H₁₄FNO₂ 211,23, encontrado [M+H] 212,1. RMN ¹H (400 MHz,

CDCl_3 δ 6,89 (dd, $J = 13,5, 8,5$ Hz, 1H), 6,30 - 6,03 (m, 2H), 4,64 - 4,40 (m, 1H), 3,82 - 3,73 (s, 3H), 3,66 - 3,49 (m, 2H), 3,44 - 3,29 (m, 2H), 2,25 - 2,07 (m, 1H), 2,04 - 1,88 (m, 2H).

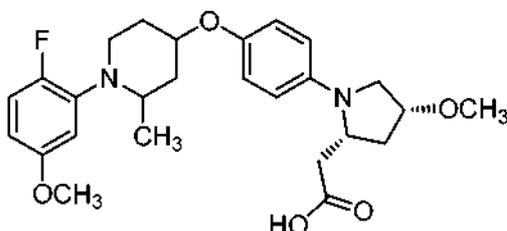
5 12B. 4-Metilbencenosulfonato de 1-(2-fluoro-5-metoxifenil)pirrolidin-3-ilo: A una solución de 12A (68 mg, 0,32 mmol) en CH_2Cl_2 (1,6 ml) a 0°C se le añadieron TEA (99 μl , 0,71 mmol), Ts-Cl (68 mg, 0,35 mmol) y DMAP (3,9 mg, 0,032 mmol). Después de la adición, el baño de hielo se retiró. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de sílice dio un aceite incoloro como 12B (74 mg, 0,20 mmol, rendimiento del 63 %). Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_4\text{S}$: 365,11, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 366,0.

15 12C. 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)pirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acetonitrilo: Una solución de 1N (38,8 mg, 0,144 mmol), 12B (50,0 mg, 0,137 mmol) y Cs_2CO_3 (89 mg, 0,27 mmol) en DMF (1,3 ml) se agitó a 55°C durante 15 h. El producto se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice dio 12C (27 mg, 0,058 mmol, rendimiento del 43 %). Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2$: 463,18, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 464,2. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,03 - 6,82 (m, 3H), 6,67 - 6,58 (m, 2H), 6,34 - 6,05 (m, 2H), 4,90 (td, $J = 4,7, 2,4$ Hz, 1H), 4,28 - 4,10 (m, 1H), 3,93 - 3,70 (m, 5H), 3,66 - 3,50 (m, 3H), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 3,17 - 2,96 (m, 1H), 2,86 - 2,57 (m, 2H), 2,50 - 2,35 (m, 1H), 2,28 - 2,11 (m, 3H).

20 Ejemplo 12, Isómero 1 e Isómero 2: A una solución de 12C (27 mg, 0,058 mmol) en EtOH (0,3 ml) se le añadió KOH ac. (6 N) (0,19 ml, 1,16 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 125°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2 con HCl ac. 1 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por HPLC Prep. de FI. Los dos isómeros se separaron por SFC quiral. El Isómero 1 se disolvió en HCl ac. 3 N (0,5 ml) y CH_3CN (1 ml) y se evaporó. Este procedimiento se repitió 2x para dar el Ejemplo 12, Isómero 1 (2,5 mg, 4,8 μmol , rendimiento del 8 %) en forma de un polvo de color blanco. Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: 482,18, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 483,1. RMN ^1H (400 MHz, acetónitrilo- d_3) δ 7,74 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,17 - 6,93 (m, 3H), 6,74 (dd, $J = 7,3, 3,0$ Hz, 1H), 6,57 - 6,37 (m, 1H), 5,24 - 5,02 (m, 1H), 4,28 - 4,14 (m, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 - 3,47 (m, 5H), 3,03 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,84 (dd, $J = 16,9, 4,5$ Hz, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,48 - 2,36 (m, 1H), 2,30 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H). HPLC analítica: TR = 11,21 min, HI: 99,7 %. CE_{50} de $h\text{GPR40}$ = 28 00 nM. El Isómero 2 se disolvió en HCl ac. 3 N (0,5 ml) y CH_3CN (1 ml) y se evaporó. Este procedimiento se repitió (2 x) para dar Ejemplo 12, Isómero 2 (2,0 mg, 3,8 μmol , rendimiento del 7 %) en forma de un polvo de color blanco. Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$: 482,18, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 483,1. RMN ^1H (400 MHz, acetónitrilo- d_3) δ 7,90 - 7,76 (m, 2H), 7,39 (dd, $J = 6,6, 3,3$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 11,8, 9,1$ Hz, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 2H), 6,94 - 6,71 (m, 1H), 5,28 (s a, 1H), 4,33 - 4,17 (m, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,81 - 3,58 (m, 7H), 3,09 (dd, $J = 17,3, 8,5$ Hz, 1H), 2,95 - 2,68 (m, 2H), 2,65 - 2,51 (m, 1H), 2,33 (m, 2H). HPLC analítica: RT = 11,2 min, HI: 99,6 %. CE_{50} de $h\text{GPR40}$ = 5400 nM.

40 Ejemplo 13, Isómero 1 e Isómero 2

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((2,4-cis)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, HCl

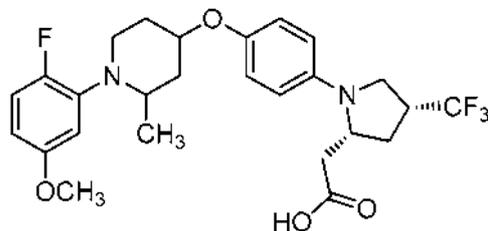


45 El Ejemplo 13, el Isómero 1 y el Isómero 2 se prepararon a partir de 2-metilpiperidin-4-ol en forma de isómeros individuales siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17. Ejemplo 13, Isómero 1 (espuma incolora, 6,3 mg). Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_5$ 472,23, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 473,0. RMN ^1H (400 MHz, acetónitrilo- d_3) δ 8,39 - 8,12 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,30 (dd, $J = 12,1, 9,1$ Hz, 1H), 7,19 - 6,92 (m, 3H), 4,90 - 4,70 (m, 1H), 4,47 - 4,30 (m, 1H), 4,25 - 3,99 (m, 2H), 3,95 - 3,60 (m, 6H), 3,33 (s, 3H), 3,01 - 2,90 (m, 2H), 2,84 (dt, $J = 13,5, 6,5$ Hz, 2H), 2,70 (d, $J = 10,9$ Hz, 1H), 2,51 (s a, 1H), 2,41 (s a, 2H), 2,11 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 1,36 - 1,17 (m, 3H). HPLC analítica: TR = 6,6 min, HI: 97 %. CE_{50} de $h\text{GPR40}$ = 710 nM. Ejemplo 13, Isómero 2 (espuma incolora, 5,3 mg). Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_5$: 472,23, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 473,0. RMN ^1H (400 MHz, acetónitrilo- d_3) δ 8,41 - 8,07 (m, 1H), 7,81 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,32 (dd, $J = 12,1, 9,1$ Hz, 1H), 7,21 - 7,03 (m, 3H), 4,81 (s, 1H), 4,40 (dd, $J = 6,4, 3,4$ Hz, 1H), 4,19 (s a, 2H), 3,93 - 3,78 (m, 4H), 3,76 - 3,64 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,06 - 2,78 (m, 4H), 2,71 (dd, $J = 11,2, 2,4$ Hz, 1H), 2,54 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,44 - 2,25 (m, 2H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,40 - 1,10 (m, 3H). HPLC analítica: TR = 6,6 min, HI: 98,8 %. CE_{50} de $h\text{GPR40}$ = 160 nM.

Ejemplo 14, Isómero 1 e Isómero 2

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((2,4-*cis*)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético, HCl

5



El Ejemplo 14, Isómero 1 e Isómero 2, se prepararon a partir de 1K en forma de isómeros individuales siguiendo el procedimiento del Ejemplo 13. Ejemplo 14, Isómero 1 (espuma incolora, 2,2 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{26}H_{30}F_4N_2O_4$: 510,21, encontrado $[M+H]$ 511,1. RMN 1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8,47 - 8,07 (m, 1H), 7,54 - 7,21 (m, 3H), 7,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 3H), 4,86 - 4,58 (m, 1H), 4,31 - 4,14 (m, 1H), 4,09 - 3,91 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71 - 3,56 (m, 3H), 3,54 - 3,37 (m, 1H), 2,96 - 2,57 (m, 3H), 2,55 - 2,43 (m, 1H), 2,41 - 2,03 (m, 5H), 1,43 - 1,14 (m, 3H). HPLC analítica: TR = 8,6 min, HI: 100 %. CE_{50} de *hGPR40* = 130 nM. Ejemplo 14, Isómero 2 (espuma incolora, 2,0 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{26}H_{30}F_4N_2O_4$: 510,21, encontrado $[M+H]$ 511,1. RMN 1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8,43 - 8,13 (m, 1H), 7,30 (dd, $J = 12,1,9,3$ Hz, 3H), 7,07 (d, $J = 8,8$ Hz, 3H), 4,85 - 4,58 (m, 1H), 4,33 - 4,16 (m, 1H), 4,11 - 3,96 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,68 - 3,55 (m, 2H), 3,52 - 3,37 (m, 1H), 2,94 - 2,62 (m, 4H), 2,52 - 2,03 (m, 5H), 1,61 - 1,08 (m, 3H). HPLC analítica: TR = 8,5 min, HI: 95,2 %. CE_{50} de *hGPR40* = 280 nM.

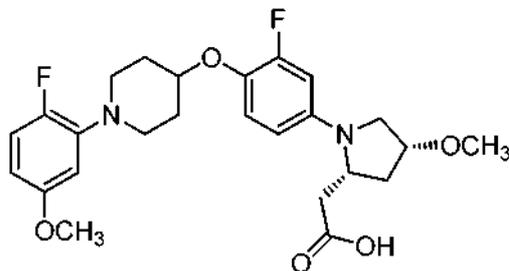
10

15

Ejemplo 15

20

Ácido 2-((2R,4R)-1-(3-fluoro-4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, HCl



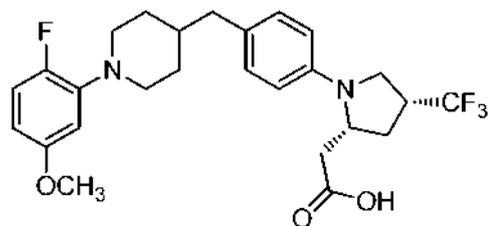
25

El Ejemplo 15 (sólido de color blanco, 40 mg) se preparó a partir de 1,2-difluoro-4-nitrobenzoceno siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{25}H_{30}F_2N_2O_5$: 476,51, encontrado $[M+H]$ 477,3. RMN 1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 7,87 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,09 - 7,06 (m, 3H), 4,69 (s, 1H), 4,25 - 3,97 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,69 - 3,55 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 2,83 - 1,96 (m, 9H). HPLC analítica: TR = 8,0 min, HI: 95 %. CE_{50} de *hGPR40* = 2 90 nM.

30

Ejemplo 16

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metil)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético, HCl



35

16A. 4-(4-Yodobencil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: Una solución de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (3,70 g, 17,4 mmol) en 1,4-dioxano (45 ml) se trató con 4-metilbencenosulfonohidrazida (3,23 g, 17,4 mmol) y se calentó a 50 °C durante 3 h y después a 80 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a *ta* y se trató con ácido (4-yodofenil)borónico (5,37 g, 21,7 mmol) y K_2CO_3 (3,00 g, 21,7 mmol) y se calentó a 110 °C durante 7 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de sílice dio 16A en forma de un sólido de color blanco (934 mg,

40

- 2,16 (m, 2H), 1,96 - 1,81 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

17C. 4-(((3,4-trans)-1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)anilina: A una solución de 17B (0,190 g, 0,527 mmol) en MeOH (5,3 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (5,6 mg, 5,3 µmol). La solución se agitó en una atmósfera de 5 0,38 MPa (55 psi) de H₂ durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar 17C (0,173 g, 0,524 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₉H₂₃FN₂O₂: 330,17, encontrado [M+H] 331,0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,92 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,82 - 6,76 (m, 2H), 6,68 - 6,61 (m, 2H), 6,50 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,39 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (td, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 2,76 (td, J = 11,5, 2,9 Hz, 1H), 2,54 (dd, J = 12,0, 9,8 Hz, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 2H), 1,86 - 1,74 (m, 10 1H), 1,12 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

17D. (3,4-trans)-1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-4-(4-yodofenoxi)-3-metilpiperidina: 17C (0,173 g, 0,524 mmol) se disolvió en CH₃CN (3,0 ml) y se añadió pTsoH (0,299 g, 1,57 mmol). La suspensión espesa se enfrió a 0 °C y se añadió gradualmente una solución de NaNO₂ (0,072 g, 1,0 mmol) y KI (0,217 g, 1,31 mmol) en agua (0,46 ml). La mezcla de 15 reacción se agitó durante 10 min a 0 °C y se dejó calentar a ta. Después de 1 h, a la mezcla se le añadió agua (40 ml), NaHCO₃ sat. (hasta pH = 9-10) y Na₂S₂O₃ ac. 2 M. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 17D (0,142 g, 0,322 mmol, rendimiento del 61 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₉H₂₁FINO₂: 441,28, encontrado [M+H] 442,9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 - 7,52 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,76 - 6,68 (m, 2H), 6,51 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,41 (dt, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 3,90 (td, J = 9,1, 4,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,49 - 3,38 (m, 2H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,58 (dd, J = 12,1, 9,3 Hz, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 2H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

17E. ((2R,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)metanol: Se combinaron 17D (0,071 g, 0,16 mmol), 4A (0,027 g, 0,16 mmol), CuI (0,77 mg, 4,0 µmol) y NaOH (0,019 g, 0,49 mmol) y se añadió n-BuOH (0,48 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con agua. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 17E (0,034 g, 0,077 mmol, rendimiento del 48 %) en forma de un aceite de color ámbar. Anal. CL-EM calc. para C₂₅H₃₃FN₂O₄: 444,54, encontrado [M+H] 445,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,96 - 6,85 (m, 3H), 6,66 - 6,58 (m, 2H), 6,50 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,39 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,10 - 4,02 (m, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,75 - 3,70 (m, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 2H), 3,46 - 3,41 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,29 (dd, J = 10,5, 4,7 Hz, 1H), 2,85 (s a, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 2,55 (dd, J = 12,0, 9,8 Hz, 1H), 2,27 - 2,19 (m, 2H), 2,19 - 2,07 (m, 2H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H). 35

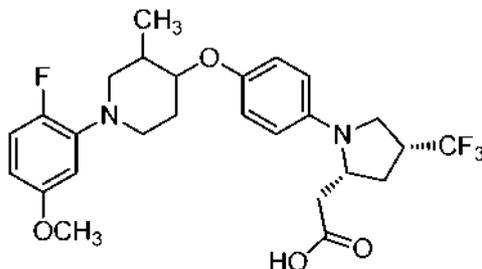
17F. 2-((2S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acetonitrilo: 17E (0,0341 g, 0,077 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (0,77 ml) y la solución se enfrió a 0 °C. Se añadieron secuencialmente MsCl (9,0 µl, 0,12 mmol) y NEt₃ (0,021 ml, 0,15 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se disolvió de nuevo en DMSO (0,77 ml) y se añadió NaCN (0,015 g, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche y después se enfrió a ta y se inactivó con agua. El producto se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 17F (0,024 g, 0,052 mmol, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido de color blanco. Anal. CL-EM calc. para C₂₆H₃₂FN₂O₃: 453,55, encontrado [M+H] 454,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,97 - 6,85 (m, 3H), 6,55 - 6,46 (m, 3H), 6,40 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 2H), 3,77 (s, 4H), 3,76 - 3,69 (m, 1H), 3,56 - 3,48 (m, 1H), 3,47 - 3,33 (m, 5H), 2,91 - 2,68 (m, 3H), 2,56 (dd, J = 12,0, 9,7 Hz, 1H), 2,37 - 2,31 (m, 1H), 2,27 - 2,07 (m, 3H), 1,89 - 1,71 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H). 45

Ejemplo 17, Isómero 1 e Isómero 2: 17E (0,024 g, 0,052 mmol) se disolvió en EtOH (0,52 ml) y se añadió una solución ac. 6 M de KOH (0,17 ml, 1,0 mmol). El tubo de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró para retirar el EtOH y se añadió HCl ac. 3 N para acidificar la mezcla de reacción (0,37 ml). La mezcla de reacción se diluyó con CH₃CN, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. de FI. El CH₃CN se retiró por evaporación rotatoria y las fracciones se liofilizaron durante una noche para proporcionar el producto en forma de una mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se separaron por SFC quiral para proporcionar los productos en forma de isómeros individuales. El Ejemplo 17, Isómero 1 (0,0077 g, 0,014 mmol, rendimiento del 27 %) se recuperó en forma de un sólido de color pardo claro. Anal. CL-EM calc. para C₂₆H₃₃FN₂O₅: 472,55, encontrado [M+H] 473,2. RMN ¹H (500 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 8,60 (s a, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,76 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 12,2, 9,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,02 - 6,91 (m, 1H), 4,37 (cd, J = 6,7, 3,6 Hz, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 1H), 3,86 (dd, J = 12,5, 3,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 - 3,64 (m, 3H), 3,61 (dd, J = 12,2, 4,3 Hz, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,05 - 2,85 (m, 5H), 2,81 (dt, J = 13,4, 6,6 Hz, 2H), 2,48 - 2,29 (m, 2H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 1,34 - 1,23 (m, 6H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 9,3 min, HI: 94,1 %. CE₅₀ de hGPR40 = 340 nM. Ejemplo 17, Isómero 2 (0,0060 g, 11 µmol, rendimiento del 21 %) se recuperó en forma de un sólido de color pardo claro. Anal. CL-EM calc. para C₂₆H₃₃FN₂O₅: 472,55, encontrado [M+H] 473,2. RMN ¹H (500 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,84 (s a, 1H), 7,76 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 12,2, 9,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,02 - 6,91 (m, 1H), 4,37 (cd, J = 6,7, 3,6 Hz, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 1H), 4,24 - 4,12 (m, 1H), 3,86 (dd, 65

J = 12,5, 3,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 - 3,64 (m, 3H), 3,61 (dd, J = 12,2, 4,3 Hz, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,05 - 2,85 (m, 5H), 2,81 (dt, J = 13,4, 6,6 Hz, 2H), 2,48 - 2,29 (m, 2H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 1,34 - 1,23 (m, 6H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 9,3 min, HI: 93,3 %. CE₅₀ de hGPR40 = 64 nM.

5 Ejemplo 18, Isómero 1 e Isómero 2

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético, HCl



10

18A. (3,4-trans)-1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-4-(4-yodofenoxi)-3-metilpiperidina, Isómero 1 e Isómero 2: 17D (3,27 g, 7,40 mmol) se separó por SFC quiral para proporcionar 18A, Isómero 1, en forma de un aceite incoloro (1,54 g, 3,49 mmol, rendimiento del 47 %). Anal. CL-EM calc. para C₁₉H₂₁FINO₂: 441,28, encontrado [M+H] 442,9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 - 7,52 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,76 - 6,68 (m, 2H), 6,51 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,41 (dt, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 3,90 (td, J = 9,1,4,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,49 - 3,38 (m, 2H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,58 (dd, J = 12,1,9,3 Hz, 1H), 2,23 - 2,11 (m,2H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H). 18A, Isómero 2 (1,57 g, 3,55 mmol, rendimiento del 48 %) se aisló en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₉H₂₁FINO₂ 441,28, encontrado [M+H] 442,9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 - 7,52 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,76 - 6,68 (m, 2H), 6,51 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,41 (dt, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 3,90 (td, J = 9,1,4,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,49 - 3,38 (m, 2H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,58 (dd, J = 12,1, 9,3 Hz, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 2H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

15

20

Ejemplo 18, Isómero 1 e Isómero 2: El Ejemplo 18, Isómero 1 (sólido de color blanco, 40,1 mg) se preparó a partir de 18A, Isómero 1 y 1K siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17. Anal. CL-EM calc. para C₂₆H₃₀F₄N₂O₄: 510,52, encontrado [M+H] 511,3. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 8,06 (dd, J = 6,1, 3,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 12,0, 9,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,06 (dt, J = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 4,38 (td, J = 10,2, 4,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 1H), 4,17 -

25

30

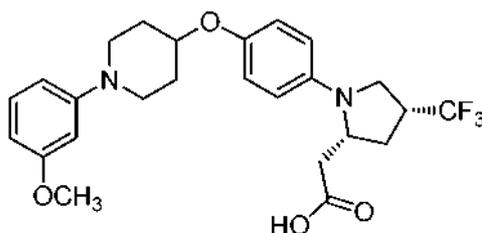
35

4,06 (m, 1H), 3,86 - 3,80 (m, 4H), 3,80 - 3,61 (m, 5H), 3,51 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 16,9, 8,3 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 17,1,4,7 Hz, 1H), 2,80 - 2,69 (m, 1H), 2,54 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,44 - 2,25 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 11,6 min, HI: 97,2 %. CE₅₀ de hGPR40 = 580 nM. Ejemplo 18, Isómero 2 (sólido de color blanco, 38,1 mg) se preparó a partir de 18A, Isómero 2 y 1K siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17. Anal. CL-EM calc. para C₂₆H₃₀F₄N₂O₄: 510,52, encontrado [M+H] 511,3. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,64 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,50 (s a, 1H), 7,27 (dd, J = 11,4, 9,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,45 - 4,24 (m, 2H), 4,08 (dd, J = 11,5, 6,2 Hz, 1H), 3,89 - 3,78 (m, 4H), 3,77 - 3,61 (m, 4H), 3,47 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,94 - 2,84 (m, 1H), 2,83 - 2,70 (m, 2H), 2,64 (s a, 1H), 2,39 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,31 - 2,14 (m, 2H), 1,09 (d, J = 6,3 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 11,6 min, HI: 95,7 %. CE₅₀ de hGPR40 = 69 nM. CE₅₀ de hGPR40 IP1 = 10 nM.

Ejemplo 19

40

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(3-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético, HCl

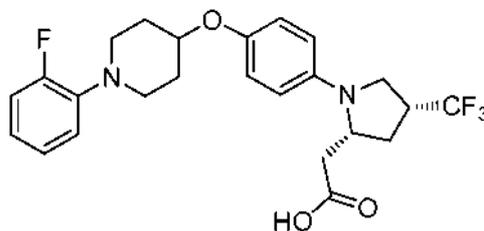


45 El Ejemplo 19 (sólido de color beige, 8,4 mg) se preparó a partir de 1-bromo-3-metoxibenceno siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Anal. CL-EM calc. para C₂₅H₂₉F₃N₂O₄: 478, encontrado [M+H] 479. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,24 - 7,14 (m, 1H), 7,13 - 6,96 (m, 1H), 6,91 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,73 - 6,61 (m, J = 9,1 Hz, 3H), 6,55 - 6,42 (m, 1H), 4,65 - 4,17 (m, J = 3,6 Hz, 3H), 4,16 - 4,05 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,60 - 3,42 (m, 3H), 3,42 - 3,26 (m, 2H), 3,21 - 3,03 (m, 1H), 2,16 - 1,99 (m, 3H), 1,94 - 1,83 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 8,0 min, HI: 100 %. CE₅₀ de hGPR40 = 680 nM.

50

Ejemplo 20

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



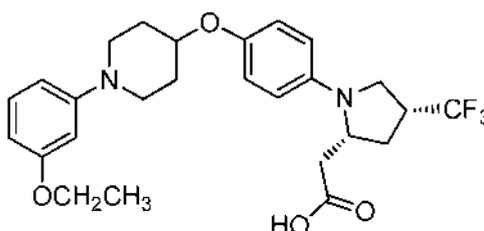
5

El Ejemplo 20 (aceite de color amarillo pálido, 0,011 g) se preparó a partir de 1-promo-2-fluorobenceno siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Anal. CL-EM calc. para $C_{24}H_{26}F_4N_2O_3$: 466,5, encontrado $[M+H]$ 467,1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,61 - 7,44 (m, 1H), 7,39 - 7,22 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,79 (s a, 2H), 5,48 (s a, 1H), 4,65 (s a, 1H), 4,34 - 4,17 (m, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,14 - 3,93 (m, $J = 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,58 (d, $J = 11,0$ Hz, 4H), 3,24 - 2,98 (m, 1H), 2,90 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H), 2,75 - 2,51 (m, 3H), 2,48 - 2,34 (m, 1H), 2,25 (d, $J = 13,7$ Hz, 2H), 2,14 - 2,01 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 8,7 min, HI: 98,0 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 750 nM.

10

Ejemplo 21

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(3-etoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético, HCl



15

El Ejemplo 21 (sólido blanquecino, 16,9 mg) se preparó a partir de 1-promo-3-etoxibenceno siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Anal. CL-EM calc. para $C_{26}H_{31}F_3N_2O_4$: 492,2, encontrado $[M+H]$ 493,2. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,34 (s a, 2H), 7,03 - 6,88 (m, $J = 7,7$ Hz, 4H), 6,78 - 6,49 (m, 3H), 5,07 (s a, 1H), 4,50 (s a, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 1H), 4,05 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,61 (s a, 2H), 3,54 - 3,44 (m, 1H), 3,45 - 3,24 (m, 3H), 2,73 - 2,61 (m, 1H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,28 - 2,03 (m, 3H), 2,02 - 1,80 (m, 3H), 1,33 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 6,6 min, HI: 99,7 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 850 nM.

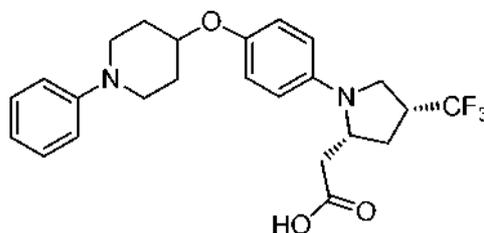
20

25

Ejemplo 22

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((1-fenilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético, HCl

30

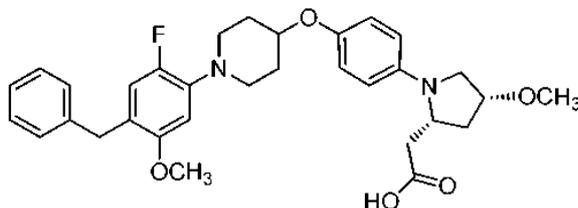


El Ejemplo 22 (aceite incoloro, 4,5 mg) se preparó a partir de bromobenceno siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Anal. CL-EM calc. para $C_{24}H_{27}F_3N_2O_3$: 448,2, encontrado $[M+H]$ 449,1. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,67 (s a, 1H), 7,54 - 7,39 (m, 3H), 6,97 (d, $J = 7,7$ Hz, 3H), 6,69 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 4,64 - 4,40 (m, 1H), 4,19 - 4,05 (m, 2H), 3,57 - 3,20 (m, 4H), 3,20 - 3,04 (m, 2H), 2,99 - 2,80 (m, 1H), 2,75 - 2,52 (m, 3H), 2,39 - 1,97 (m, 2H), 1,96 - 1,73 (m, 2H). HPLC analítica: TR = 6,7 min, HI: 97,0 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 1800 nM.

35

Ejemplo 23

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(4-bencil-2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, TFA



5

23A. 5-Fluoro-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-metoxibenzaldehído: Una solución de 4,5-difluoro-2-metoxi-benzaldehído (1,00 g, 5,81 mmol), piperidin-4-ol (0,705 g, 6,97 mmol) y K_2CO_3 (4,01 g, 29,0 mmol) en DMF (11,6 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h y después se enfrió a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. El producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH_4Cl ac. sat., agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de sílice produjo 23A (1,25 g, 4,84 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color amarillo. Anal. CL-EM calc. para $C_{13}H_{16}FNO_3$: 253,11, encontrado [M+H] 253,9. RMN 1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 10,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 - 3,90 (m, J = 4,0 Hz, 1H), 3,35 - 3,21 (m, 2H), 3,03 - 2,85 (m, 2H), 2,14 - 1,99 (m, J = 9,0, 6,3, 2,9 Hz, 2H), 1,90 - 1,72 (m, 2H).

10

15

23B. 1-(2-Fluoro-4-(hidroxi(fenil)metil)-5-metoxifenil)piperidin-4-ol: Una solución de 23A (0,200 g, 0,790 mmol) en THF anhidro (4,0 ml) se añadió gota a gota a una solución 1 M de bromuro de fenilmagnesio en THF (2,37 ml, 2,37 mmol) en THF anhidro (4,0 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y después se añadieron gota a gota agua (5 ml) y H_2SO_4 ac. al 10 % (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min y se neutralizó con NaOH ac. 3 N. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de sílice produjo 23B (0,28 g, 0,78 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un sólido de color amarillo. Anal. CL-EM calc. para $C_{19}H_{22}FNO_3$: 331,16, encontrado [M+H] 332,0. RMN 1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 10,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 - 3,90 (m, J = 4,0 Hz, 1H), 3,35 - 3,21 (m, 2H), 3,03 - 2,85 (m, 2H), 2,14 - 1,99 (m, J = 9,0, 6,3, 2,9 Hz, 2H), 1,90 - 1,72 (m, 2H).

20

25

23C. 1-(4-Bencil-2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-ol: A una solución de 23B (0,280 g, 0,845 mmol) en CH_2Cl_2 (4,2 ml) a -78 °C se le añadió trietilsilano (0,20 ml, 1,3 mmol), seguido de $BF_3 \cdot OEt_2$ (0,107 ml, 0,845 mmol). Después de agitar a ta durante 3 h, se añadieron cantidades adicionales de trietilsilano (0,20 ml, 1,3 mmol) y $BF_3 \cdot OEt_2$ (0,11 ml, 0,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, y se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de sílice produjo 23C (0,073 g, 0,23 mmol, rendimiento del 27 %) en forma de un sólido de color amarillo. Anal. de CL-EM calc. para $C_{19}H_{22}FNO_2$: 315,16, encontrado [M+H] 316,0. RMN 1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 10,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 - 3,90 (m, J = 4,0 Hz, 1H), 3,35 - 3,21 (m, 2H), 3,03 - 2,85 (m, 2H), 2,14 - 1,99 (m, J = 9,0, 6,3, 2,9 Hz, 2H), 1,90 - 1,72 (m, 2H).

30

35

23D. 2-((2S,4R)-1-(4-Hidroxifenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acetonitrilo: 23D se preparó a partir de 4A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Anal. CL-EM calc. para $C_{13}H_{16}N_2O_2$: 232,28, encontrado [M+H] 233,0. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,79 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,26 (s a, 1H), 4,15 - 4,01 (m, 2H), 3,49 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,36 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,82 - 2,75 (m, 1H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,36 - 2,30 (m, 1H), 2,26 - 2,17 (m, 1H).

40

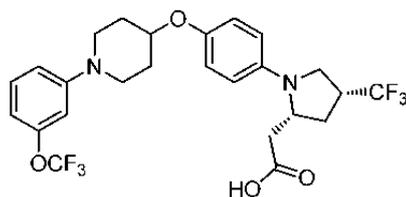
El Ejemplo 23 (aceite incoloro, 0,015 g) se preparó a partir de 23C y 23D siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Anal. CL-EM calc. para $C_{32}H_{37}FN_2O_5$: 548,6, encontrado [M+H] 549,1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (s a, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 4H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,19 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,03 - 6,90 (m, 3H), 4,66 (s a, 1H), 4,23 (s, 4H), 3,98 - 3,85 (m, 4H), 3,68 (s a, 3H), 3,47 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,90 - 2,67 (m, 3H), 2,56 - 2,40 (m, 2H), 2,25 - 2,07 (m, 3H). HPLC analítica: TR = 9,1 min, HI: 99,0 %. CE_{50} de hGPR40 = 32 00 nM.

45

50

Ejemplo 24

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(3-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético, HCl



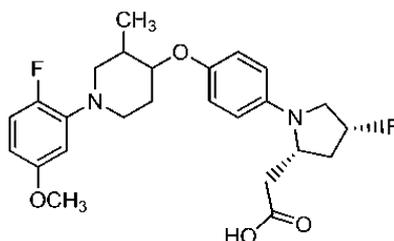
5

El Ejemplo 24 (sólido blanquecino, 29,0 mg) se preparó a partir de 1-cloro-3-(trifluorometoxi)benzeno siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{25}H_{26}F_6N_2O_4$: 532,2, encontrado $[M+H]$ 533,2. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,32 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,15 - 6,97 (m, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 3H), 6,83 - 6,58 (m, 3H), 5,68 (s a, 1H), 4,53 - 4,34 (m, J = 3,3 Hz, 1H), 4,20 - 4,00 (m, 1H), 3,63 - 3,45 (m, 3H), 3,43 - 3,30 (m, 2H), 3,13 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 2,72 - 2,62 (m, 1H), 2,61 - 2,52 (m, 1H), 2,21 - 2,08 (m, J = 10,2 Hz, 1H), 1,99 (s a, 2H), 1,94 - 1,84 (m, 1H), 1,74 - 1,60 (m, 2H). HPLC analítica: TR = 10,0 min, HI: 99,8 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 4100 nM.

10

Ejemplo 25

Ácido 2-((2S,4R)-4-fluoro-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-2-il)acético, TFA



15

El Ejemplo 25 (aceite de color amarillo, 2,6 mg) se preparó a partir de 18A y 4-fluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-*tert*-butil 2-metilo, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{25}H_{30}F_2N_2O_4$: 460,22, encontrado $[M+H]$ 461,1. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,14 (dd, J = 12,0, 9,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,87 (dt, J = 9,1, 3,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,81 - 3,79 (m, 4H), 3,54 (dd, J = 11,8, 9,1 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 2,93 (s a, 1H), 2,73 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,45 - 2,31 (m, 2H), 2,20 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 1,31 - 1,25 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica: 10,8 min, HI: 95,0 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 77 nM.

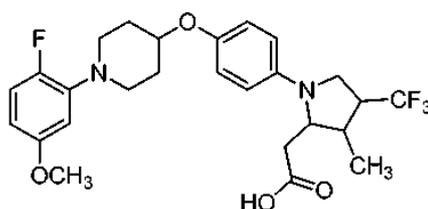
20

25

Ejemplo 26, Isómero 1 e Isómero 2

Ácido 2-((2,3-trans,3,4-trans)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-metil-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético, HCl

30



35

26A. 1-(4-Bromofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona: Una mezcla de 1-bromo-4-yodobenceno (4,95 g, 17,5 mmol), 4-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona (1,07 g, 7,0 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (365 mg, 0,63 mmol) y Cs_2CO_3 (3,19 g, 9,80 mmol) en dioxano (14 ml) se purgó con argón. Se añadió $Pd_2(dba)_3$ (192 mg, 0,210 mmol). El vial de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 115 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice dio 26A (739 mg, rendimiento del 34 %). RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (m, 4H), 4,04 - 3,91 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 2,85 (2H, m).

40

26B. (3,4-*trans*)-1-(4-Bromofenil)-3-metil-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona: A una solución de 26A (739 mg, 2,73 mmol) en THF (13,7 ml) a -78 °C, se le añadió LHMDs (2,78 ml, 2,78 mmol) (1 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió Mel (0,20 ml, 3,3 mmol). El baño frío se retiró y la mezcla de reacción se calentó a ta lentamente y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl ac. sat., se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice dio 26B (sólido de color blanco, 579 mg, rendimiento del 75 %). RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (m, 4H),

45

3,93 - 3,80 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 1,42 (m, 3H).

26C. (3,4-*trans*)-1-(4-Hidroxifenil)-3-metil-4-(trifluorometil)pirrolidín-2-ona: Una mezcla de 26B (0,500 g, 1,55 mmol), 4,4,4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,63 g, 2,5 mmol), acetato potásico (0,487 g, 4,96 mmol) y PdCl₂(dppf) (64 mg, 0,078 mmol) en DMF (2,2 ml) se purgó con argón. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 h 45 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice dio (3,4-*trans*)-3-metil-1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidín-2-ona en forma de un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en acetato de etilo (20 ml) y se añadió gota a gota H₂O₂ ac. al 30 % (3,17 ml, 31,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó lentamente con sulfito sódico ac. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de sílice dio 26C (sólido de color blanco, 341 mg, rendimiento del 85 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (d, 2H), 6,76 (d, 2H), 6,51 (s, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 1,42 (m, 3H).

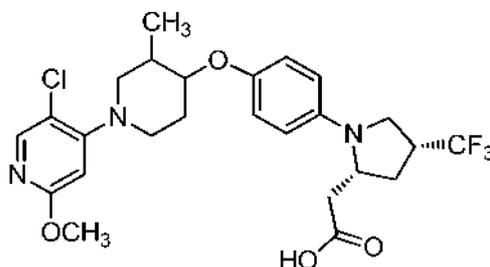
26D. (3,4-*trans*)-1-(4-((1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-metil-4-(trifluorometil)pirrolidín-2-ona: A una solución de 1B (375 mg, 0,910 mmol) y 26C (181 mg, 0,700 mmol) en DMF (1,5 ml), se le añadió Cs₂CO₃ (525 mg, 1,61 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 19 h. Se añadió más cantidad de 1B (40 mg, 0,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice dio el producto deseado (goma, 248 mg, rendimiento del 76 %). Anal. de CLEM calc. para C₂₄H₂₆F₄N₂O₃: 466,468, encontrado [M+H] 467,3.

26E. 2-((2,3-*trans*,3,4-*trans*)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-metil-4-(trifluorometil)pirrolidín-2-il)acetato de etilo: A 26D (140 mg, 0,300 mmol) en THF (2 ml) a -78 °C, se le añadió trietilborohidruro de litio (1 M en THF, 1,2 ml, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C. Después de 2,5 h, se añadió más cantidad de trietilborohidruro de litio (1 M en THF, 1,2 ml, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 6 h 30 min. La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. sat. (3 ml), se calentó a 0 °C y se añadió gota a gota H₂O₂ ac. al 30 % (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min y después se diluyó con EtOAc. El líquido orgánico se lavó con ac. NaHCO₃, agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se pasó a través de un lecho de gel de sílice, y el lecho se aclaró con EtOAc. La capa orgánica se concentró para dar (3,4-*trans*)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-metil-4-(trifluorometil)pirrolidín-2-ol en bruto que se usó directamente para la siguiente reacción. A una solución de NaH al 60 % (66,2 mg, 1,66 mmol) en THF (2 ml), se le añadió gota a gota fosfonoacetato de trietilo (0,36 ml, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió una solución de (3,4-*trans*)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-metil-4-(trifluorometil)pirrolidín-2-ol en THF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 18 h y a 70 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl ac. sat., se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice dio 26E (aceite viscoso, 64 mg, rendimiento del 40 %). Anal. de CLEM calc. para C₂₈H₃₄F₄N₂O₄: 538,574, encontrado [M+H] 539,3.

Ejemplo 26, Isómero 1 e Isómero 2: A una solución de 26E (64 mg, 0,12 mmol) en THF (4 ml) y MeOH (2 ml), se le añadió LiOH ac. 1 N (0,96 ml, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h. La mezcla se concentró, se enfrió a 0 °C, se acidificó con HCl ac. 1 N y se extrajo con EtOAc. Los extractos se secaron (MgSO₄) y se concentraron. Los isómeros se separaron mediante SFC quiral para proporcionar los productos en forma de isómeros individuales. Ejemplo 26, Isómero 1 (sólido de color pardo claro, 31 mg, rendimiento del 43 %). Anal. CL-EM calc. para C₂₆H₃₀F₄N₂O₄: 510,521, encontrado [M+H] 511,2. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,92 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,04 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,09 - 3,62 (m, 10H), 3,31 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,81 - 2,62 (m, 4H), 2,34 (m, 2H), 1,33 (m, 4H). HPLC analítica: 8,4 min, HI: 95 %. CE₅₀ de hGPR40 = 220 nM. CE₅₀ de hGPR40 IP1 = 140 nM. Ejemplo 26, Isómero 2 (sólido de color pardo claro, 28 mg, rendimiento del 38 %). Anal. CL-EM calc. para C₂₆H₃₀F₄N₂O₄: 510,521, encontrado [M+H] 511,2. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,92 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,04 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,09 - 3,62 (10 H, m), 3,31 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,81 - 2,62 (m, 4H), 2,34 (m, 2H), 1,33 (m, 4H). HPLC analítica: TR = 8,4 min, HI: 96 %. CE₅₀ de hGPR40 = 84 00 nM.

Ejemplo 27, Isómero 1 e Isómero 2

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidín-2-il)acético, HCl



27A. 4-Bromo-5-cloropiridin-2-amina: A una solución agitada de 4-bromopiridin-2-amina (30,0 g, 173 mmol) en DMF (350 ml) a -20 °C se le añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (24,3 g, 182 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en NaOH ac. 1 M frío (300 ml) y se extrajo con Et₂O (2 x 400 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (3 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se recrystalizó en CH₂Cl₂ para proporcionar 27A en forma de un sólido de color rojo (22,0 g, 106 mmol, rendimiento del 61 %). Anal. CL-EM calc. para C₅H₄BrClN₂: 205,93, encontrado [M+H] 206,9.

27B. 4-Bromo-5-cloro-2-metoxipiridina: A MeOH (390 ml) a 0 °C se le añadió TMS-Cl (49,0 ml, 386 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 30 min. A esta solución se le añadió 27A (20,0 g, 96,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y después se añadió NaNO₂ (2,74 g, 39,8 mmol) a la mezcla a ta. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y después se basificó a pH = 11-13 con NaOH ac. 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. La purificación por recrystalización en MeOH y agua proporcionó 27B en forma de agujas blancas (18,0 g, 81,0 mmol, rendimiento del 84 %). Anal. CL-EM calc. para C₆H₅BrClNO: 220,92, encontrado [M+H] 223,9.

27C. (3,4-*cis*)-1-Bencil-3-metilpiperidin-4-ol: A una solución de 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ona (24,8 g, 122 mmol) en THF (102 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota una solución 1 M de L-Selectride (183 ml, 183 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h 30 min. Se añadieron secuencialmente EtOH (22 ml), agua (55 ml) y NaOH ac. 1 M (55 ml). La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se añadió gota a gota H₂O₂ ac. al 30 % (55 ml). El baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y el sólido insoluble de color blanco se descartó. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar el producto en bruto en forma de un aceite. La purificación mediante cromatografía de sílice dio 27C en forma de un sólido de color blanco (22,2 g, rendimiento del 88 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,40 - 7,20 (m, 5H), 3,84 (s, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,60 - 1,73 (m, 7H), 0,97 (d, 3H).

27D. (3,4-*cis*)-1-Bencil-4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina: A una solución de 27C (21,86 g, 106,5 mmol) y NEt₃ (44,5 ml, 320 mmol) en CH₂Cl₂ (107 ml) a 0 °C se le añadió TBSOTf (29,4 ml, 128 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió lentamente NaHCO₃ ac. sat. (180 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice dio 27D en forma de un aceite (31,48 g, rendimiento del 92 %). Anal. CL-EM calc. para C₁₉H₃₃NOSi: 319,56, encontrado [M+H] 320,3.

27E. (3,4-*cis*)-4-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidina: Una mezcla de 27D (15,7 g, 49,3 mmol) y Pd al 10 %/C (3,15 g) en MeOH (493 ml) se agitó a ta en una atmósfera de H₂ (1 atm) durante 24 h. La mezcla se filtró a través de CELITE® y el filtrado se concentró para dar 27E (11,3 g, rendimiento del 100 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3,80 (s, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,70 - 2,50 (m, 4H), 1,60 - 1,50 (m, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,80 (d, 3H), 0,00 (s, 6H).

27F. 4-((3,4-*cis*)-4-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina: Una mezcla de 27B (9,70 g, 43,6 mmol), 27E (10,0 g, 43,6 mmol) y K₂CO₃ (12,0 g, 87,0 mmol) en DMSO (14,5 ml) se agitó vigorosamente a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice dio 27F en forma de un aceite (14,3 g, rendimiento del 77 %). Anal. CL-EM calc. para C₁₈H₃₁ClN₂O₂Si: 370,18, encontrado [M+H] 371,2.

27G. (3,4-*cis*)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol: A una solución de 27F (10,0 g, 27,0 mmol) en THF (27 ml) se le añadió una solución 1 M de TBAF en THF (81 ml, 81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 16 h. Se añadió lentamente NaHCO₃ ac. sat. (100 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de sílice dio 27G en forma de una espuma de color blanco (7,00 g, rendimiento del 99 %). Anal. CL-EM calc. para C₁₂H₁₇ClN₂O₂: 256,10, encontrado [M+H] 257,0.

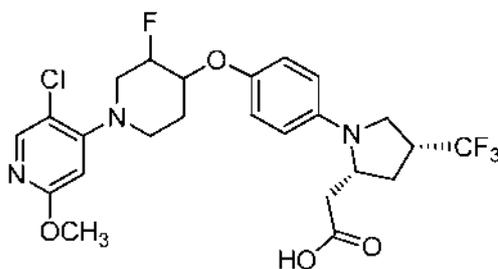
27H. 2-((2R,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acetónitrilo: A una solución de 1N (84 mg, 0,31 mmol) y 27G (88 mg, 0,34 mmol) en THF (104 µl) se le añadió Ph₃P (114 mg, 0,440 mmol). Después, el recipiente de reacción se rebajó en un baño de ultrasonidos y se sometió a ultrasonidos durante varios minutos (para permitir el mezclado), dando una solución transparente y altamente viscosa. Mientras se sometía a ultrasonidos, se añadió gota a gota DEAD (59 µl, 0,37 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se sometió a ultrasonidos durante 120 min. Se añadió lentamente NaHCO₃ ac. sat. (10 ml) a la mezcla de reacción. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de sílice dio 27H en forma de una espuma de color blanco (86 mg, 0,17 mmol, rendimiento del 54 %). Anal. CL-EM calc. para C₂₅H₂₈ClF₃N₄O₂: 508,18, encontrado [M+H] 509,1.

Ejemplo 27, Isómero 1 e Isómero 2: A una solución agitada de 27H (86 mg, 0,17 mmol) en EtOH (1,7 ml) a ta se le añadió KOH ac. 6 N (560 µl, 3,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadió HCl ac. 3 N (0,4 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a ta. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en CH₃CN, se filtró y se concentró. La purificación por HPLC Prep. de FI proporcionó una mezcla diastereomérica. Los diastereómeros se separaron por SFC quiral para proporcionar el Ejemplo 27, Isómero 1 e Isómero 2 en forma de isómeros individuales. Ejemplo 27, Isómero 1 (sólido de color blanco, 25 mg). Anal. CL-EM calc. para C₂₅H₂₉ClF₃N₃O₄: 527,18, encontrado [M+H] 528,0. RMN ¹H (400 MHz, acetónitrilo-*d*₃) δ 8,00 (s, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 2H), 6,78 - 6,67 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,18 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,59 - 3,48 (m, 4H), 3,25 - 3,12 (m, 1H), 2,95 - 2,85 (m, 1H), 2,80

(dd, $J = 15,9$, $2,9$ Hz, 1H), $2,74 - 2,58$ (m, 2H), $2,26$ (dd, $J = 15,8$, $9,8$ Hz, 2H), $2,20 - 2,08$ (m, 3H), $1,76 - 1,66$ (m, 1H), $1,11$ (d, $J = 4,0$ Hz, 3H). HPLC: TR = $9,1$ min, HI: 95 %. CE_{50} de hGPR40 = 440 nM. Ejemplo 27, Isómero 2 (sólido de color blanco, 25 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{29}ClF_3N_3O_4$: $527,18$, encontrado $[M+H]$ $528,0$. RMN 1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ $8,00$ (s, 1H), $6,99 - 6,89$ (m, 2H), $6,78-6,65$ (m, 2H), $6,38$ (s, 1H), $4,24 - 4,13$ (m, 1H), $3,87$ (s, 3H), $3,62 - 3,48$ (m, 4H), $3,26-3,11$ (m, 1H), $2,96 - 2,86$ (m, 1H), $2,80$ (dd, $J = 15,8$, $3,0$ Hz, 1H), $2,74 - 2,58$ (m, 2H), $2,26$ (dd, $J = 15,8$, $9,8$ Hz, 2H), $2,21 - 2,11$ (m, 3H), $1,77 - 1,66$ (m, 1H), $1,11$ (d, $J = 4,0$ Hz, 3H). HPLC: TR = $9,2$ min, HI: 95 %. CE_{50} de hGPR40 = 130 nM.

Ejemplo 28, Isómero 1 e Isómero 2

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético, HCl



28A. 4-((Trimetilsilil)oxi)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de bencilo: A una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo ($1,27$ g, $5,44$ mmol) en DMF (4 ml) se le añadió TMS-Cl ($0,83$ ml, $6,5$ mmol), seguido de NEt_3 ($1,52$ ml, $10,9$ mmol). La mezcla heterogénea resultante se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla enfriada se diluyó con hexanos (50 ml), se lavó con $NaHCO_3$ sat. (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar 28A ($1,50$ g, $4,91$ mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite transparente. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ $7,22 - 7,08$ (m, 5H), $4,98 - 4,94$ (m, 2H), $4,60$ (s a, 1H), $3,77$ (c, $J = 2,3$ Hz, 2H), $3,42$ (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), $1,94$ (s a, 2H), $0,04 - 0,04$ (m, 9H).

28B. 3-Fluoro-4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo: A una solución de 28A ($1,52$ g, $4,98$ mmol) en CH_3CN ($31,1$ ml) a ta se le añadió en porciones SELECTFLUOR® ($2,12$ g, $5,97$ mmol) durante 10 min. La mezcla se agitó durante 2 h y después se concentró a sequedad y se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para proporcionar 28B ($1,20$ g, $4,78$ mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ $7,51 - 7,30$ (m, 5H), $5,27 - 5,16$ (m, 2H), $4,97 - 4,70$ (m, 1H), $4,47$ (s a, 1H), $4,33 - 4,18$ (m, 1H), $3,59 - 3,28$ (m, 2H), $2,72 - 2,41$ (m, 2H).

28C. 3-Fluoro-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo: A una solución de 28B (880 mg, $3,50$ mmol) en MeOH (7 ml) se le añadió lentamente $NaBH_4$ (130 mg, $3,50$ mmol). Después, se añadió lentamente $KHSO_4$ ac. al 10 % (10 ml) a la mezcla de reacción. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (2×30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar 28C (870 mg, $3,44$ mmol, rendimiento del 98 %). Anal. CL-EM calc. para $C_{13}H_{16}FNO_3$: $253,27$, encontrado $[M+H]$ $254,2$. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ $7,47 - 7,27$ (m, 5H), $5,13$ (s, 2H), $4,75 - 4,52$ (m, 1H), $4,07 - 3,68$ (m, 3H), $3,61 - 3,04$ (m, 2H), $2,22$ (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), $1,93 - 1,63$ (m, 2H).

28D. 4-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de bencilo: A una solución de 28C (410 mg, $1,62$ mmol) en CH_2Cl_2 ($1,62$ ml) y NEt_3 (670 μ l, $4,86$ mmol) se le añadió TBSOTf (390 μ l, $1,70$ mmol) a 0 °C. Después de 1 h, se añadió lentamente $NaHCO_3$ ac. sat. (10 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (2×30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar 28D (450 mg, $1,22$ mmol, rendimiento del 76 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ $7,36 - 7,20$ (m, 5H), $5,05$ (s, 2H), $4,43 - 4,22$ (m, 1H), $4,07 - 3,96$ (m, 1H), $3,88 - 3,62$ (m, 2H), $3,59 - 3,24$ (m, 2H), $1,75 - 1,50$ (m, 2H), $0,84$ (s, 9H), $0,02-0,05$ (m, 6H).

28E. 4-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidina: Una mezcla de 28D (440 mg, $1,20$ mmol) y Pd al 10 %/C (127 mg, $0,120$ mmol) en MeOH (12 ml) se purgó con H_2 durante 30 min y se agitó en una atmósfera de H_2 (1 atm) a ta durante 1 h. La mezcla se filtró a través de CELITE®, se lavó con EtOAc (30 ml) y MeOH (30 ml), y se concentró para proporcionar 28E (270 mg, $1,16$ mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite transparente. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ $4,50 - 4,27$ (m, 1H), $3,97 - 3,77$ (m, 1H), $3,19 - 3,05$ (m, 1H), $2,93$ (ddd, $J = 13,1$, $6,3$, $4,1$ Hz, 1H), $2,82 - 2,65$ (m, 2H), $2,62 - 2,46$ (m, 1H), $1,73 - 1,50$ (m, 2H), $0,88$ (s, 9H), $0,00$ (d, $J = 3,8$ Hz, 6H).

28F. 4-(4-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-3-fluoropiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina: Una mezcla de 28E (194 mg, $0,830$ mmol), 27B (185 mg, $0,830$ mmol) y precatalizador de SPhos ($6,0$ mg, $8,3$ μ mol) en THF ($1,7$ ml) se purgó con argón y se añadió una solución 1 M de LHMDS en THF ($1,0$ ml, $1,0$ mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h y después se enfrió a ta . Se añadió lentamente $NaHCO_3$ ac. sat. (10 ml) a la mezcla de reacción. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (2×10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de sílice dio 28F (182 mg, $0,490$ mmol, rendimiento del 58 %). Anal. CL-EM calc. para $C_{17}H_{28}ClFN_2O_2Si$: $374,16$, encontrado $[M+H]$ $374,9$.

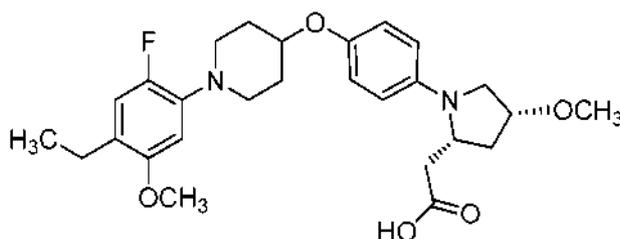
28G. 1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-fluoropiperidin-4-ol: A una solución de 28F (192 mg, 0,510 mmol) en THF (1,0 ml) se le añadió TBAF (610 μ l, 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 2 h. Se añadió lentamente NaHCO₃ ac. sat. (10 ml) a la mezcla de reacción. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de sílice dio 28G (110 mg, 0,420 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de una espuma de color blanco. Anal. de CL-EM calc. para C₁₁H₂₄ClFN₂O₂: 260,07, encontrado [M+H] 261,0.

28H. 2-((2R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acetónitrilo: A una solución de 1N (125 mg, 0,460 mmol) y 28G (110 mg, 0,420 mmol) en THF (1,4 ml) se le añadió Ph₃P (155 mg, 0,590 mmol). Después, el recipiente de reacción se rebajó en un baño de ultrasonidos y se sometió a ultrasonidos durante varios minutos (para permitir el mezclado), dando una solución transparente y altamente viscosa. Mientras se sometía a ultrasonidos, se añadió gota a gota DEAD (80 μ l, 0,51 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se sometió a ultrasonidos durante 6 h. Se añadió lentamente NaHCO₃ ac. sat. (10 ml) a la mezcla de reacción. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de sílice dio 28H en forma de una espuma de color blanco (116 mg, 0,230 mmol, rendimiento del 54 %). Anal. CL-EM calc. para C₂₄H₂₅ClF₄N₄O₂: 512,16, encontrado [M+H] 513,0.

Ejemplo 28, Isómero 1 e Isómero 2: A una solución agitada de 28H (110 mg, 0,21 mmol) en EtOH (2,1 ml) a la que se le añadió KOH ac. 6 N (710 μ l, 4,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 2 h. El EtOH se retiró mediante vacío y se añadió HCl ac. 3 N (2 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó a ta. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en CH₃CN y se filtró. La purificación por HPLC Prep. de FI proporcionó una mezcla diastereomérica. Los diastereómeros se separaron por SFC quiral para proporcionar el Ejemplo 28, Isómero 1 e Isómero 2, en forma de isómeros individuales. Ejemplo 28, Isómero 1 (sólido de color amarillo, 24 mg). Anal. CL-EM calc. para C₂₄H₂₆ClF₄N₃O₄: 531,16, encontrado [M+H] 532,0. RMN ¹H (400 MHz, acetónitrilo-d₃) δ 8,03 (s, 1H), 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,90 - 4,66 (m, 1H), 4,50 - 4,33 (m, 1H), 4,27 - 4,15 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,74 (dddd, J = 16,4, 12,4, 4,1, 1,5 Hz, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 2H), 3,43 (dddd, J = 10,3, 8,1, 4,0, 2,0 Hz, 1H), 3,25 - 3,12 (m, 2H), 3,03 (ddd, J = 12,4, 9,4, 3,0 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 15,8, 3,0 Hz, 1H), 2,63 (ddd, J = 13,4, 9,3, 7,7 Hz, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 2H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 1H). HPLC: TR = 10,0 min, HI: 100 %. CE₅₀ de hGPR40 = 330 nM. Ejemplo 28, Isómero 2 (sólido de color amarillo, 24 mg). Anal. de CL-EM calc. para C₂₄H₂₆ClF₄N₃O₄: 531,16, encontrado [M+H] 532,0. RMN ¹H (400 MHz, acetónitrilo-d₃) δ 8,03 (s, 1H), 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,88 - 4,68 (m, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 1H), 4,25 - 4,14 (m, 1H), 3,89 - 3,85 (m, 3H), 3,79 - 3,67 (m, 1H), 3,60 - 3,49 (m, 2H), 3,47 - 3,39 (m, 1H), 3,18 (dt, J = 12,5, 7,4 Hz, 2H), 3,04 (ddd, J = 12,4, 9,4, 3,0 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 15,8, 3,0 Hz, 1H), 2,63 (ddd, J = 13,3, 9,3, 7,5 Hz, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 2H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 1H). HPLC: TR = 10,0 min, HI: 100 %. CE₅₀ de hGPR40 = 210 nM.

Ejemplo 29

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((1-(4-etil-2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, TFA



El Ejemplo 29 (sólido de color blanco, 6 mg) se preparó a partir de bromuro de metilmagnesio y 23D siguiendo el procedimiento del Ejemplo 23. Anal. CL-EM calc. para C₂₇H₃₅FN₂O₅: 486,60, encontrado [M+H] 487,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,57 (s a, 1H), 4,15 (s a, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,63 (d, J = 10,6 Hz, 6H), 3,50 - 3,29 (m, 6H), 2,99 - 2,62 (m, 4H), 2,58 - 2,42 (m, 2H), 2,41 - 2,26 (m, 1H), 2,19 (d, J = 15,2 Hz, 3H), 1,29 (t, J = 1,0 Hz, 3H). HPLC analítica: 7,44 min, HI: 96,4 %. CE₅₀ de hGPR40 = 1100 nM.

Ejemplo 30

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((1-(2-fluoro-4-isobutil-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, TFA



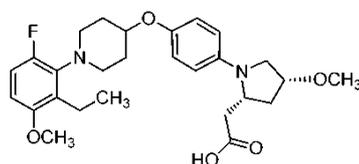
5

El Ejemplo 30 (sólido de color blanco, 6 mg) se preparó a partir de cloruro de isopropilmagnesio y 23D siguiendo el procedimiento del Ejemplo 23. Anal. CL-EM calc. para $C_{29}H_{39}FN_2O_5$: 514,60, encontrado $[M+H]$ 515,0. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,17 - 7,08 (m, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,96 (s a, 4H), 4,59 (s a, 1H), 4,19 (s a, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,71 (s a, 3H), 3,55 - 3,44 (m, $J = 12,1$ Hz, 1H), 3,39 (s, 5H), 2,94 - 2,86 (m, 1H), 2,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,67 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,49 (d, $J = 11,4$ Hz, 3H), 2,27 - 2,11 (m, $J = 8,8$ Hz, 3H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 0,97 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). HPLC analítica: TR = 9,2 min, HI: 99 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 840 nM.

10

Ejemplo 31

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((1-(2-etil-6-fluoro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, TFA



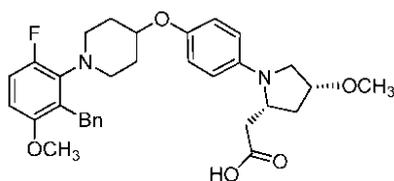
El Ejemplo 31 (sólido blanquecino, 14 mg) se preparó a partir de bromuro de metilmagnesio siguiendo el procedimiento del Ejemplo 32. Anal. CL-EM calc. para $C_{27}H_{35}FN_2O_5$: 486,60, encontrado $[M+H]$ 486,9. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 - 7,04 (m, 5H), 7,04 - 6,94 (m, $J = 8,8$ Hz, 3H), 4,34 - 4,07 (m, 3H), 4,00 - 3,84 (m, 2H), 3,81 (s, 4H), 3,69 - 3,54 (m, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,37 (s, 4H), 3,32 - 2,96 (m, 4H), 2,96 - 2,59 (m, 6H), 2,28 - 2,07 (m, 3H), 1,88 (s a, 1H), 1,11 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 9,3 min, HI: 99 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 1100 nM.

20

25

Ejemplo 32

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((1-(2-bencil-6-fluoro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, TFA



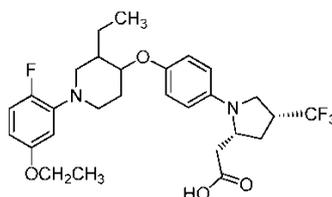
30

El Ejemplo 32 (sólido de color blanco, 5 mg) se preparó a partir de 2,3-difluoro-6-metoxibenzaldehído siguiendo el procedimiento del Ejemplo 23. Anal. CL-EM calc. para $C_{32}H_{37}FN_2O_5$: 548,60, encontrado $[M+H]$ 548,9. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 3H), 7,23 - 7,16 (m, 4H), 7,15 - 7,09 (m, $J = 6,8, 6,8$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H), 6,95 - 6,85 (m, 2H), 6,75 - 6,65 (m, 1H), 4,30 - 4,11 (m, 5H), 3,93 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,67 - 3,59 (m, $J = 12,1, 6,1$ Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,18 (s a, 1H), 2,91 - 2,81 (m, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,80 - 2,67 (m, $J = 14,4, 7,2, 7,2$ Hz, 2H), 2,24 - 2,12 (m, $J = 13,8, 7,7, 2,8$ Hz, 1H), 2,10 - 1,83 (m, 3H), 1,74 (s a, 2H). HPLC analítica: TR = 9,6 min, HI: 98 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 1700 nM.

35

Ejemplo 33, Isómero 1 e Isómero 2

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



45

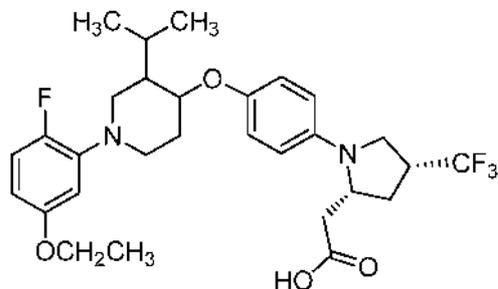
- 33A. 1-Bencil-3-etil-4-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo: A una solución de 1-bencil-4-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo (1,00 g, 3,83 mmol) en CH₃CN (9,6 ml) se le añadió una solución 1 M de KOtBu (5,7 ml, 5,7 mmol) en THF y yodoetano (0,031 ml, 0,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 33A (0,900 g, 3,11 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₇H₂₃NO₃: 289,1, encontrado [M+H] 290,0.
- 33B. 1-Bencil-3-etilpiperidin-4-ona: En un vial cerrado herméticamente con 33A (800 mg, 2,76 mmol) se añadió HCl ac. 6 N (8,0 ml, 48 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución de NaOH ac. 5 N en agua enfriada con hielo y se añadió más cantidad de NaOH ac. 5 N hasta pH ~8 y el producto se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar un aceite incoloro como 33B (0,31 g, 1,4 mmol, rendimiento del 52 %). Anal. CL-EM calc. para C₁₄H₁₉NO: 217,1, encontrado [M+H] 218,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (s, 5H), 3,64 - 3,31 (m, 2H), 3,02 - 2,70 (m, 2H), 2,53 - 2,39 (m, 2H), 2,34 - 2,25 (m, 2H), 2,18 (dd, J = 11,0, 9,5 Hz, 1H), 1,39 - 0,98 (m, 2H), 0,79 (t, J = 7,5 Hz, 3H).
- 33C. 1-Bencil-3-etil-1-metil-4-oxopiperidin-1-*io*, sal yoduro: A una solución de 33B (0,46 g, 2,1 mmol) en acetona (2,1 ml) se le añadió Mel (0,16 ml, 2,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Los disolventes se retiraron y el material en bruto se concentró para dar una espuma de color amarillo claro como 33C (0,58 g, 1,6 mmol, rendimiento del 76 %).
- 33D. 1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-etilpiperidin-4-ona: A una solución de 43E (100 mg, 0,644 mmol) en EtOH (1,3 ml) y agua (0,6 ml) se le añadieron 33C (301 mg, 0,838 mmol) y K₂CO₃ (13 mg, 0,097 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar un aceite incoloro como 33D (155 mg, 0,584 mmol, rendimiento del 91 %). Anal. CL-EM calc. para C₁₅H₂₀FNO₂: 265,1, encontrado [M+H] 266,0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,44 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,14 - 3,88 (m, 2H), 3,74 - 3,48 (m, 2H), 3,25 - 3,11 (m, 1H), 2,92 (dd, J = 11,8, 9,4 Hz, 1H), 2,69 (dddd, J = 14,2, 10,0, 5,8, 1,4 Hz, 1H), 2,60 - 2,40 (m, 2H), 2,07 - 1,77 (m, 1H), 1,46 - 1,29 (m, 4H), 1,04 - 0,83 (m, 3H).
- 33E. 1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-etilpiperidin-4-*ol*: A una solución de 33D (0,510 g, 1,92 mmol) en MeOH (7,7 ml) en un baño de hielo se le añadió NaBH₄ (0,084 g, 2,2 mmol). Después de 1 h, la reacción se interrumpió con K₂HPO₄ ac. 1,5 M y se concentró para retirar el MeOH. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en EtOAc y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para separar los diastereómeros en forma de aceites incoloro. (3,4-*cis*)-33E (180 mg, 0,673 mmol, rendimiento del 35 %). Anal. CL-EM calc. para C₁₅H₂₂FNO₂: 267,1, encontrado [M+H] 268,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,90 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 7,3, 3,0 Hz, 1H), 6,39 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,08-3,85 (m, 3H), 3,31 - 2,96 (m, 3H), 2,82 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 2,02 - 1,72 (m, 3H), 1,59-1,33 (m, 5H), 0,99 (t, J = 7,5 Hz, 3H). (3,4-*trans*)-33E (215 mg, 0,804 mmol, rendimiento del 42 %). Anal. CL-EM calc. para C₁₅H₂₂FNO₂: 267,1, encontrado [M+H] 268,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,91 (dd, J = 12,4, 8,8 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 7,3, 3,0 Hz, 1H), 6,40 (dt, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 3,98 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,59 - 3,31 (m, 3H), 2,73 (td, J = 11,6, 2,8 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 11,7, 10,2 Hz, 1H), 2,14 - 1,94 (m, 1H), 1,91 - 1,68 (m, 2H), 1,66 - 1,52 (m, 1H), 1,48 - 1,13 (m, 4H), 0,98 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

El Ejemplo 33, Isómero 1 e Isómero 2, se preparó como isómeros individuales a partir de (3,4-*cis*)-33E y 1O siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43. Los isómeros se separaron por SFC quiral. Ejemplo 33, Isómero 1 (sólido de color beige, 17,0 mg). Anal. CL-EM calc. para C₂₈H₃₄F₄N₂O₄: 538,6, encontrado [M+H] 539,0. RMN ¹H (500 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ 7,96 - 7,67 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 11,7, 9,2 Hz, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 2H), 7,05 (dt, J = 9,1, 3,4 Hz, 1H), 4,51 - 4,34 (m, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 4,06 (cd, J = 7,0, 1,1 Hz, 2H), 3,95 - 3,82 (m, 1H), 3,81 - 3,65 (m, 3H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 3,50 - 3,43 (m, 1H), 3,35-3,09 (m, 2H), 2,91 (dd, J = 16,8, 8,5 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 16,8, 4,7 Hz, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,31 (dd, J = 13,3, 5,9 Hz, 1H), 2,12 - 1,99 (m, 3H), 1,43-1,25 (m, 3H), 1,13 - 0,99 (m, 3H). TR de HPLC analítica = 12,9 min, HI: 100 %. CE₅₀ de hGPR40 = 1900 nM. Ejemplo 33, Isómero 2 (sólido de color beige, 18,0 mg). Anal. CL-EM calc. para C₂₈H₃₄F₄N₂O₄: 538,6, encontrado [M+H] 539,0. RMN ¹H (500 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ 7,89 - 7,67 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 11,8, 9,4 Hz, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 7,05 (dt, J = 9,2, 3,2 Hz, 1H), 4,51 - 4,38 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 13,1, 7,0 Hz, 1H), 4,06 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,88 (dt, J = 12,2, 7,8 Hz, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 2H), 3,70 (dd, J = 12,0, 2,9 Hz, 1H), 3,62-3,53 (m, 1H), 3,50 - 3,43 (m, 1H), 3,37 - 3,10 (m, 2H), 2,91 (dd, J = 16,8, 8,3 Hz, 1H), 2,81 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 16,8, 4,4 Hz, 1H), 2,46 - 2,35 (m, 2H), 2,31 (dd, J = 13,3, 5,9 Hz, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 3H), 1,43 - 1,28 (m, 3H), 1,13 - 1,03 (m, 3H). HPLC analítica: TR = 12,9 min, HI: 100 %. CE₅₀ de hGPR40 = 430 nM.

Ejemplo 34, Isómero 1 e Isómero 2

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

5



El Ejemplo 34, Isómero 1 e Isómero 2, se preparó como isómeros individuales a partir de bromuro de isopropilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 33. Ejemplo 34, Isómero 1 (sólido de color beige, 30,0 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{29}H_{36}F_4N_2O_4$: 552,3, encontrado $[M+H]^+$ 553,1. RMN 1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8,00 - 7,77 (m, 1H), 7,67 - 7,49 (m, 2H), 7,29-7,17 (m, 1H), 7,14 - 7,00 (m, 2H), 6,97 - 6,76 (m, 1H), 4,65 - 4,45 (m, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 1H), 4,12 - 3,97 (m, 3H), 3,74 - 3,49 (m, 5H), 3,43 - 3,24 (m, 1H), 2,98 - 2,90 (m, 1H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,74 - 2,57 (m, 2H), 2,46 - 2,30 (m, 2H), 2,28 - 2,16 (m, 2H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,04 - 0,95 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 - 0,82 (d, J = 7,1 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 13,2 min, HI: 100 %. CE_{50} de *hGPR40* = 6800 nM. Ejemplo 34, Isómero 2 (sólido de color beige, 26,0 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{29}H_{36}F_4N_2O_4$: 552,3, encontrado $[M+H]^+$ 553,1. RMN 1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 7,89 - 7,78 (m, 1H), 7,68 - 7,56 (m, 2H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 7,11 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,99 - 6,84 (m, 1H), 4,62 - 4,47 (m, 1H), 4,29 - 4,15 (m, 1H), 4,05 (c, J = 7,1 Hz, 3H), 3,74 - 3,53 (m, 5H), 3,45 - 3,30 (m, 1H), 3,04 - 2,90 (m, 1H), 2,86 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 2,77 - 2,62 (m, 2H), 2,45 - 2,32 (m, 2H), 2,29 - 2,17 (m, 2H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 7,1 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 13,2 min, HI: 100 %. CE_{50} de *hGPR40* = 2 90 nM.

10

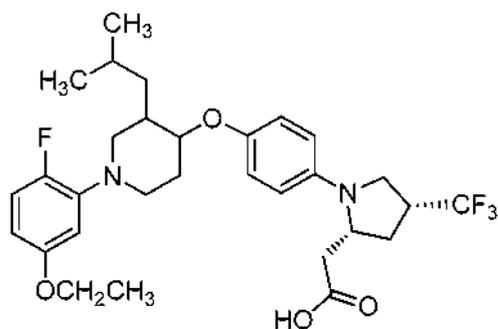
15

20

Ejemplo 35, Isómero 1 e Isómero 2

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

25



El Ejemplo 35, Isómero 1 e Isómero 2 se prepararon como isómeros individuales a partir de bromuro de isobutilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 33. Ejemplo 35, Isómero 1 (espuma incolora, 2,8 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{30}H_{38}F_4N_2O_4$: 566,6, encontrado $[M+H]^+$ 567,3. RMN 1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 6,99 - 6,91 (m, 1H), 6,91 - 6,85 (m, 2H), 6,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,52 (dd, J = 7,5, 3,1 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,22 - 4,07 (m, 1H), 3,98 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,48 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 2H), 3,45-3,38 (m, 1H), 3,35 - 3,26 (m, 1H), 3,22 - 3,06 (m, 1H), 2,88 - 2,70 (m, 3H), 2,58 (dd, J = 12,2, 8,7 Hz, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 2H), 1,71 (a, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,33 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,29 - 1,20 (m, 2H), 0,91 (dd, J = 6,5, 3,2 Hz, 6H). HPLC analítica: TR = 13,8 min, HI: 98,8 %. CE_{50} de *hGPR40* = 1800 nM. Ejemplo 35, Isómero 2 (espuma incolora, 3,4 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{30}H_{38}F_4N_2O_4$: 566,6, encontrado $[M+H]^+$ 567,3. RMN 1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 6,98 - 6,92 (m, 1H), 6,92 - 6,85 (m, 2H), 6,73 - 6,63 (m, 2H), 6,53 (dd, J = 7,5, 3,1 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 1H), 3,98 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,95 - 3,89 (m, 1H), 3,49 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 2H), 3,46 - 3,38 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,24 - 3,08 (m, 1H), 2,91 - 2,80 (m, 1H), 2,79 - 2,73 (m, 1H), 2,65 - 2,52 (m, 3H), 1,71 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 1,53 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,30-1,22 (m, 2H), 0,91 (dd, J = 6,5, 3,2 Hz, 6H). HPLC analítica: TR = 13,73 min, HI: 96,1 %. CE_{50} de *hGPR40* = 330 nM. CE_{50} de *hGPR40* IP1 = 17 nM.

30

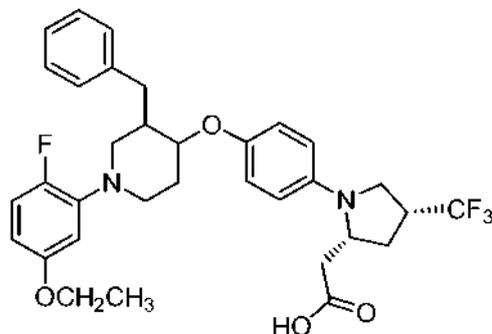
35

40

Ejemplo 36, Isómero 1 e Isómero 2

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

5



El Ejemplo 36, Isómero 1 e Isómero 2, HCl, se prepararon a partir de bromuro de bencilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 33. Ejemplo 36, Isómero 1 (sólido de color beige, 42 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{33}H_{36}F_4N_2O_4$: 600,3, encontrado $[M+H]^+$ 601,3. RMN 1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 7,39 (s a, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 3H), 7,11 - 7,00 (m, 3H), 6,69 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 4,36 - 4,25 (m, 1H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 4,02 - 3,93 (m, 2H), 3,92 - 3,81 (m, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,52 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,37 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,18 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,12 - 3,00 (m, 1H), 2,82 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 2,74 - 2,56 (m, 4H), 2,33 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 2,25 - 2,06 (m, 2H), 1,33 (t, J = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 10,9 min, HI: 97,2 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 6000 nM. Ejemplo 36, Isómero 2 (sólido de color beige, 28 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{33}H_{36}F_4N_2O_4$: 600,3, encontrado $[M+H]^+$ 601,3. RMN 1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,24 - 7,18 (m, 3H), 7,12 (s a, 2H), 7,02 - 6,94 (m, 3H), 6,93 - 6,81 (m, 1H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 8,5, 3,2 Hz, 2H), 3,95 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,59 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 3,48-3,25 (m, 3H), 3,22 - 3,04 (m, 2H), 2,95 - 2,75 (m, 2H), 2,72 - 2,54 (m, 3H), 2,48 (s a, 1H), 2,35 - 2,19 (m, 2H), 2,16 - 2,06 (m, 2H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 10,9 min, HI: 95,9 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 740 nM.

10

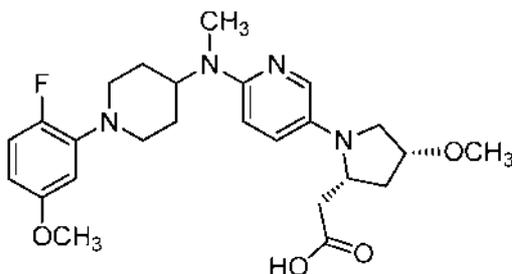
15

20

Ejemplo 37

Ácido 2-((2R,4R)-1-(6-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)(metil)amino)piridin-3-il)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, HCl

25



37A. N-(1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)-N-metil-5-nitropiridin-2-amina: A una solución de 9B (0,390 g, 1,64 mmol) y Cs_2CO_3 (1,60 g, 4,91 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió 2-fluoro-5-nitropiridina (0,465 g, 3,27 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 37A (430 mg, 1,19 mmol, rendimiento del 73 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $C_{18}H_{21}FN_4O_3$: 360,38, encontrado $[M+H]^+$ 361,0. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,05 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 11,9, 8,8 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 7,3, 3,0 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,43 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 5,02 - 4,78 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,64 - 3,48 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,86 (td, J = 12,0, 1,8 Hz, 2H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 2H).

30

35

El Ejemplo 37 (sólido de color amarillo, 14 mg) se preparó a partir de 37A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{25}H_{33}FN_4O_4$: 472,2, encontrado $[M+H]^+$ 473,0. RMN 1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8,06 (dd, J = 6,1,3,3 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 10,1,2,5 Hz, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,30 (dd, J = 12,0, 9,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,06 (dt, J = 9,1,3,3 Hz, 1H), 4,84 (s a, 2H), 4,23 - 4,04 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (d, J = 10,6 Hz, 3H), 3,52 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,42 - 3,29 (m, 3H), 3,20 - 2,97 (m, 5H), 2,79 - 2,56 (m, 2H), 2,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,15 - 1,99 (m, 3H). HPLC analítica: TR = 5,80 min, HI: 80,0 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 32 00 nM.

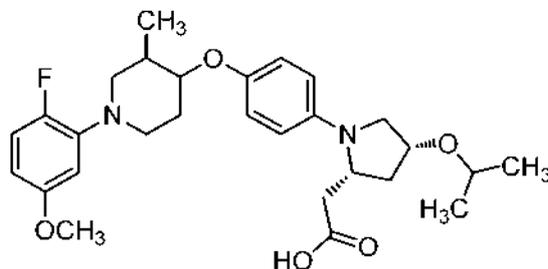
40

45

Ejemplo 38

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-isopropoxipirrolidin-2-il)acético, TFA

5



38A. 4-Isopropoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-bencil 2-metilo: A una suspensión de bromuro de bismuto (III) (0,022 g, 0,049 mmol) en CH₃CN (2,9 ml) a 0 °C se le añadió trietilsilano (0,12 ml, 0,73 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió una solución de 4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-bencil 2-metilo (0,192 g, 0,487 mmol) y acetona (0,18 ml, 2,4 mmol) en CH₃CN (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después se calentó a ta. La reacción se interrumpió con K₂HPO₄ ac. 1,5 M, se diluyó con EtOAc y se filtró. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 38A (0,111 g, 0,346 mmol, rendimiento del 71 %). Anal. CL-EM calc. para C₁₇H₂₃NO₅: 321,37, encontrado [M+H] 322,0.

38B. 2-(Hidroximetil)-4-isopropoxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo: A una solución de 38A (0,197 g, 0,614 mmol) en THF (3,1 ml) a 0 °C se le añadió una solución 2 M de LiBH₄ (0,31 ml, 0,61 mmol) en THF. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl ac. sat. y se diluyó con EtOAc/agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 38B (0,143 g, 0,488 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₆H₂₃NO₄: 293,36, encontrado [M+H] 294,0.

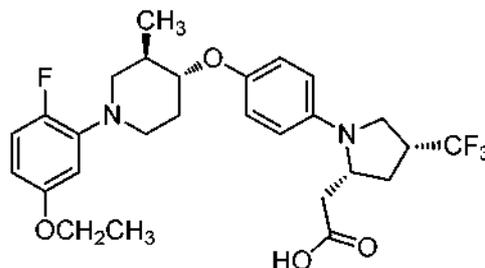
38C. ((2R,4R)-4-Isopropoxipirrolidin-2-il)metanol: A una solución de 38B (0,143 g, 0,488 mmol) en MeOH (4,9 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (0,026 g, 0,049 mmol). El recipiente de reacción se purgó con argón (3 x) y después con H₂ (3 x) y se agitó en una atmósfera de H₂ (1 atm) durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar 38C en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₈H₁₇NO₂: 159,23, encontrado [M+H] 160,0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 4,07 (ddt, J = 6,1, 4,7, 3,0 Hz, 1H), 3,68 - 3,58 (m, 2H), 3,57-3,49 (m, 1H), 3,39 (td, J = 9,1, 5,2 Hz, 1H), 3,30 (s a, 2H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,09 (ddd, J = 13,8, 8,8, 6,1 Hz, 1H), 1,61 - 1,51 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

El Ejemplo 38 se preparó como un isómero individual a partir de 38C siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18. Anal. CL-EM calc. para C₂₈H₃₇FN₂O₅: 500,60, encontrado [M+H] 501,3. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,03 - 6,89 (m, 3H), 6,83 (s a, 2H), 6,58 (dd, J = 7,3, 3,0 Hz, 1H), 6,48 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,35 (s a, 1H), 3,88 (s a, 1H), 3,78 - 3,64 (m, 4H), 3,53 - 3,33 (m, 4H), 2,90 - 2,80 (m, 1H), 2,80 - 2,70 (m, 1H), 2,70 - 2,55 (m, 2H), 2,37 (ddd, J = 13,6, 7,8, 5,8 Hz, 1H), 2,20 - 2,09 (m, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 3H), 1,77 - 1,63 (m, 1H), 1,14 (dd, J = 6,1, 4,8 Hz, 6H), 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 10,5 min, HI: 98,9 %. CE₅₀ de hGPR40 = 69 nM. CE₅₀ de hGPR40 IP1 = 73 nM.

Ejemplo 39

40

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



45

39A. 4-Fluoro-3-((3,4-*trans*)-4-(4-yodofenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)fenol, Isómero 2: A una solución de 18A, Isómero 2 (0,244 g, 0,552 mmol) en CH₂Cl₂ (1,1 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota BF₃SMe₂ (0,35 ml, 3,3 mmol). Después de 20 min, la mezcla de reacción se calentó a ta. Después de agitar durante 2,5 h, la mezcla de reacción se enfrió

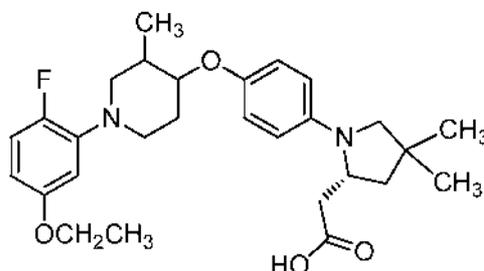
a 0 °C y se inactivó con MeOH, seguido de AcCl (0,1 ml), se calentó a ta, se agitó durante 1 h y se concentró. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc y se lavó con K₂HPO₄ ac. 1,5 M y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se disolvió en EtOAc y se filtró a través de un lecho de gel de sílice, aclarando con EtOAc para proporcionar 39A, Isómero 2 (0,246 g, 0,577 mmol, rendimiento del 104 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,60 - 7,52 (m, 2H), 6,86 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,75-6,68 (m, 2H), 6,44 (dd, J = 7,2, 2,9 Hz, 1H), 6,33 (dt, J = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,90 (td, J = 9,0, 4,0 Hz, 1H), 3,49 - 3,36 (m, 2H), 2,81 (td, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 12,1, 9,6 Hz, 1H), 2,22 - 2,09 (m, 2H), 1,88 - 1,75 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

39B. (3,4-*trans*)-1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-4-(4-yodofenoxi)-3-metilpiperidina, Isómero 2: A una solución de 39A, Isómero 2 (0,280 g, 0,654 mmol) en acetona (1,3 ml) se le añadieron yodoetano (0,10 ml, 1,2 mmol) y K₂CO₃ (0,226 g, 1,64 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. Una pequeña cantidad de K₂CO₃ precipitó tras la concentración, por lo que el material se disolvió de nuevo en CH₂Cl₂, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 39B, Isómero 2 (0,273 g, 0,600 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₂₀H₂₃FINO₂: 159,23, encontrado [M+H] 455,9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59 - 7,52 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,75 - 6,68 (m, 2H), 6,50 (dd, J = 7,5, 2,9 Hz, 1H), 6,40 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 3,98 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,89 (td, J = 9,0, 4,0 Hz, 1H), 3,49 - 3,37 (m, 2H), 2,81 (td, J = 11,5, 2,8 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 12,1, 9,6 Hz, 1H), 2,22 - 2,08 (m, 2H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,40 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

El Ejemplo 39 (sólido de color blanco, 32,1 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 39B, Isómero 2 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18. Anal. CL-EM calc. para C₂₇H₃₂F₄N₂O₄: 524,55, encontrado [M+H] 525,0. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 11,6, 9,1 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,92 (dt, J = 9,1, 3,4 Hz, 1H), 4,35 - 4,24 (m, 2H), 4,09 - 4,00 (m, 2H), 4,00 - 3,94 (m, 1H), 3,78 (dd, J = 12,1, 10,4 Hz, 1H), 3,72 - 3,55 (m, 4H), 3,34 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,83 - 2,71 (m, 3H), 2,59 - 2,45 (m, 1H), 2,36 (dc, J = 14,0, 3,5 Hz, 1H), 2,23 - 2,07 (m, 2H), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 12,3 min, HI: 96,8 %. CE₅₀ de hGPR40 = 180 nM. hGPR40 IP1 CE₅₀ = 32 nM.

Ejemplo 40

Ácido 2-((R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-il)acético, HCl



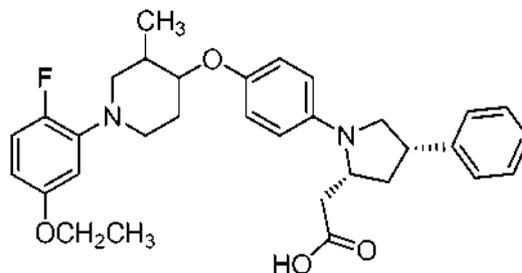
40A. (R)-4,4-Dimetilpirrolidin-2-il)metanol: A una solución de LAH (0,207 g, 5,45 mmol) en THF (2,2 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de (R)-5-(hidroximetil)-3,3-dimetilpirrolidin-2-ona (0,156 g, 1,09 mmol) en THF (2,2 ml). El matraz se aclaró con THF. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente con 0,21 ml de agua, 0,21 ml de NaOH ac. al 15 % y 0,63 ml de agua, se diluyó con EtOAc y se calentó a ta durante 30 min. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró para proporcionar 40A (0,114 g, 0,880 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₇H₁₅NO: 129,20, encontrado [M+H] 130,1.

El Ejemplo 40 (sólido de color beige, 21,3 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 40A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 39. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₈H₃₇FN₂O₄: 484,60, encontrado [M+H] 485,2. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,78 - 7,68 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 11,7, 9,2 Hz, 1H), 7,19 - 7,10 (m, 2H), 6,96 (dt, J = 9,0, 3,3 Hz, 1H), 4,37 (td, J = 9,8, 4,2 Hz, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 4,05 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,84 - 3,60 (m, 4H), 3,43 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,29 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 16,9, 8,3 Hz, 1H), 2,71 (dd, J = 16,7, 4,5 Hz, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,45 - 2,19 (m, 3H), 2,06 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 1,42 - 1,28 (m, 9H), 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 4,7 min, HI: 98,2 %. CE₅₀ de hGPR40 = 140 nM. CE₅₀ de hGPR40 IP1 = 36 nM.

Ejemplo 41

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

5



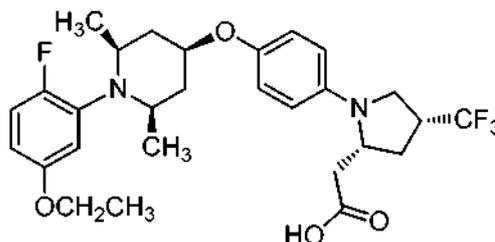
El Ejemplo 41 (sólido de color blanco, 24,2 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 3A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 39. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{32}H_{37}FN_2O_4$: 532,7, encontrado $[M+H]$ 533,1. RMN 1H (500 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,42 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,23 - 7,11 (m, 3H), 6,88 (dt, J = 9,1, 3,2 Hz, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 2H), 4,14 - 3,97 (m, 4H), 3,97 - 3,85 (m, 1H), 3,75 - 3,50 (m, 3H), 3,30 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 16,8, 8,5 Hz, 1H), 2,89 - 2,77 (m, 2H), 2,67 - 2,50 (m, 1H), 2,42 - 2,25 (m, 2H), 2,24-2,12 (m, 1H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 10,9 min, HI: 95,7 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 2 30 nM.

15

Ejemplo 42

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((2R,4R,6S)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-2,6-dimetilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético, HCl

20



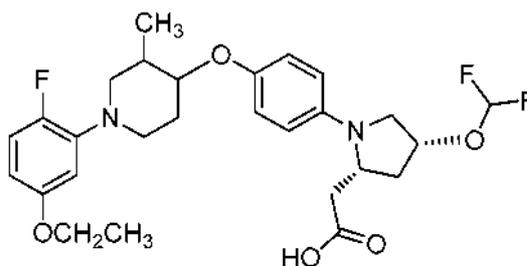
El Ejemplo 42 se preparó a partir de (2R,4R,6S)-2,6-dimetilpiperidin-4-ol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17. Anal. CL-EM calc. para $C_{28}H_{34}F_4N_2O_4$: 538,57, encontrado $[M+H]$ 539,0. RMN 1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 7,92 (s a, 1H), 7,49 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,31 (dd, J = 11,7, 9,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,00 (m, 3H), 4,78 (s a, 1H), 4,36-4,23 (m, 1H), 4,19 - 4,02 (m, 4H), 3,98 (dd, J = 12,0, 7,5 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 11,7, 10,2 Hz, 1H), 3,68 - 3,53 (m, 1H), 2,85 - 2,68 (m, 3H), 2,49 - 2,29 (m, 4H), 2,24 - 2,11 (m, 1H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,3 Hz, 6H). HPLC analítica: TR = 8,0 min, HI: 95,0 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 240 nM.

25

Ejemplo 43

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

30



35

43A. 4-(Difluorometoxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-bencil 2-metil: A una solución de 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-bencil 2-metil (2,94 g, 10,5 mmol) y CuI (0,400 g, 2,10 mmol) en CH_3CN (84 ml) a 45 °C se le añadió gota a gota una solución de ácido 2-(fluorosulfonil)difluoroacético (2,17 ml, 21,0 mmol) durante 60 min. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 60 min y después se concentró. La mezcla de reacción concentrada se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El

40

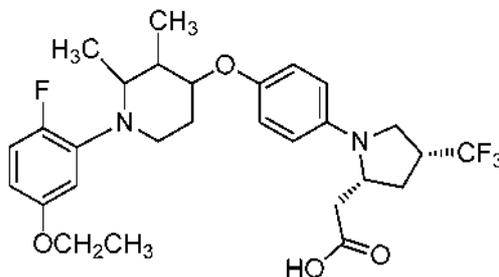
- producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 43A (2,50 g, 7,60 mmol, rendimiento del 72 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₅H₁₇F₂NO₅: 330,0, encontrado [M+H] 329,30. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,41 - 7,28 (m, 5H), 6,19 (t, J = 79,2 Hz, 1H), 5,29 - 4,99 (m, 2H), 4,84 (dd, J = 5,2, 2,8 Hz, 1H), 4,60 - 4,39 (m, 1H), 3,90 - 3,79 (m, 1H), 3,78 - 3,58 (m, 4H), 2,48 (tdd, J = 14,5, 9,0, 5,6 Hz, 1H), 2,40 - 2,31 (m, 1H).
- 5 43B. 4-(Difluorometoxi)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-bencilo: A una solución de 43A (2,50 g, 7,60 mmol) en THF (38,0 ml) a 0 °C se le añadió una solución 2 M de LiBH₄ (7,60 ml, 15,2 mmol) en THF. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl ac. sat. y se diluyó con EtOAc/agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 43B (1,96 g, 6,52 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₄H₁₇F₂NO₄: 301,29, encontrado [M+H] 302,0.
- 10 43C. ((2R,4R)-4-(Difluorometoxi)pirrolidin-2-il)metanol: A una solución de 43B (1,96, 6,52 mmol) en MeOH (65 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (0,173 g, 0,326 mmol). El recipiente de reacción se purgó con argón (3 x) y después con H₂ (3 x) y se agitó en una atmósfera de H₂ (1 atm) durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar 43C (1,06 g, 6,32 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₆H₁₁F₂NO₂: 167,15, encontrado [M+H] 168,1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,21 (t, J = 74,3 Hz, 1H), 4,75 (ddt, J = 7,3, 5,5, 3,7 Hz, 1H), 3,68 - 3,57 (m, 1H), 3,56 - 3,43 (m, 1H), 3,38 - 3,26 (m, 1H), 3,19 - 3,01 (m, 2H), 2,22 (dt, J = 14,3, 7,7 Hz, 1H), 1,69 (ddd, J = 14,0, 6,3, 4,0 Hz, 1H).
- 15 43D. 2-((2R,4R)-4-(Difluorometoxi)-1-(4-hidroxifenil)pirrolidin-2-il)acetato de metilo: 43D se preparó a partir de 43C siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Anal. de CL-EM Calc. para C₁₄H₁₇F₂NO₄: 301,29, encontrado [M+H] 302,1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,85 - 6,70 (m, 2H), 6,52 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 6,28 (t, J = 73,2 Hz, 1H), 4,97 (s a, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 1H), 4,24 - 4,13 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,60 - 3,44 (m, 2H), 2,94-2,80 (m, 1H), 2,58 (dd, J = 15,3, 10,6 Hz, 1H), 2,40 (ddd, J = 14,1, 7,9, 6,1 Hz, 1H), 2,16 (d, J = 14,0 Hz, 1H).
- 20 43E. 5-Etoxi-2-fluoroanilina: A una solución de ácido (5-etoxi-2-fluorofenil)borónico (10,1 g, 55,0 mmol) en MeOH (220 ml) se le añadió NH₄OH ac. 14,8 M (18,6 ml, 275 mmol) y óxido de cobre (1,57 g, 11,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó al aire durante 7 h. La mezcla de reacción se concentró. El producto en bruto se disolvió en EtOAc/hexanos (2:1). El material se filtró a través de CELITE® y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 43E (4,10 g, 26,4 mmol, rendimiento del 48 %) en forma de un aceite de color pardo. Anal. CL-EM calc. para C₈H₂₀FNO: 155,17, encontrado [M+H] 156,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,86 (dd, J = 10,9, 8,8 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 7,5, 2,9 Hz, 1H), 6,20 (dt, J = 8,8, 3,3 Hz, 1H), 3,94 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,68 (s a, 2H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
- 25 43F. 1-Bencil-1,3-dimetil-4-oxopiperidin-1-ío, sal yoduro: A una solución de 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ona (14,0 g, 68,9 mmol) en acetona (68,9 ml) a ta se le añadió gota a gota Mel (8,61 ml, 138 mmol). La mezcla de reacción se concentró para obtener 43F (24,0 g, 69,5 mmol, rendimiento del 101 %) en forma de una espuma de color amarillo clara. Anal. CL-EM calc. para C₁₄H₂₀NO: 218,15, encontrado [M+H] 219,2.
- 30 43G. 1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ona: A una solución de 43E (7,87 g, 50,7 mmol) en EtOH (103 ml) se le añadieron K₂CO₃ (1,05 g, 7,61 mmol), 43F (26,3 g, 76,0 mmol) y agua (46,6 ml). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc/agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 43G (10,12 g, 40,3 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un aceite incoloro, que solidificó durante una noche. Anal. CL-EM calc. para C₁₄H₁₈FNO₂: 251,13, encontrado [M+H] 252,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 7,5, 2,9 Hz, 1H), 6,44 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 3,98 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 2H), 3,12 (td, J = 11,7, 3,5 Hz, 1H), 2,85 - 2,69 (m, 3H), 2,49 (dt, J = 14,1, 3,3 Hz, 1H), 1,40 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
- 35 43H. (3,4-*cis*)-1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-etilpiperidin-4-ol: A una solución de 43G (4,920 g, 19,58 mmol) en THF (98 ml) a -78 °C se le añadió una solución 1 M de L-Selectride (23,5 ml, 23,5 mmol) en THF. Después de 1 h, la reacción se interrumpió con NaOH ac. 1 M (23,5 ml, 23,5 mmol) y se calentó a 0 °C. Se añadió gota a gota H₂O₂ ac. al 30 % (7,40 ml, 72,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 43H (4,453 g, 17,58 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₄H₂₀FNO₂: 253,31, encontrado [M+H] 254,0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,89 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 7,3, 2,9 Hz, 1H), 6,37 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 3,97 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,90 (s a, 1H), 3,13 - 3,02 (m, 2H), 3,02 - 2,95 (m, 1H), 2,84 (dd, J = 11,4, 9,8 Hz, 1H), 2,05 (dct, J = 10,1, 6,7, 3,6 Hz, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,50 (s a, 1H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
- 40 43I. (3,4-*cis*)-1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-ol, Isómero 2: 43H (29,2 g, 115 mmol) se purificó por SFC quiral. 43I, Isómero 2 (13,5 g, 53,5 mmol, rendimiento del 47 %) se obtuvo en forma de un aceite incoloro después de concentración. Anal. de CL-EM calc. para C₁₄H₁₈FNO₂: 251,13, encontrado [M+H] 252,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 7,5, 2,9 Hz, 1H), 6,44 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 3,98 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 2H), 3,12 (td, J = 11,7, 3,5 Hz, 1H), 2,85 - 2,69 (m, 3H), 2,49 (dt, J = 14,1, 3,3 Hz, 1H), 1,40 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
- 45 43J. 2-((2R,4R)-4-(difluorometoxi)-1-(4-((3,4-*cis*)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-2-il)acetato de metilo, Isómero 2: A 43I, Isómero 2 (0,065 g, 0,26 mmol), 43D (0,064 g, 0,21 mmol) y BusP
- 50
- 55
- 60
- 65

(0,084 ml, 0,34 mmol) en tolueno (2,1 ml) se les añadió ADDP (0,086 g, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 75 min. La mezcla de reacción se vertió en hexanos, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 43J, Isómero 2 (0,0713 g, 0,133 mmol, rendimiento del 63 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₂₈H₃₅F₃N₂O₅: 536,58, encontrado [M+H] 537,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,96 - 6,85 (m, 3H), 6,60 - 6,50 (m, 2H), 6,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,48 - 6,06 (m, 2H), 4,98 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,26 - 4,16 (m, 1H), 3,98 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,79 - 3,67 (m, 4H), 3,61 - 3,48 (m, 2H), 3,48 - 3,38 (m, 2H), 2,89 (dd, J = 15,7, 3,0 Hz, 1H), 2,84-2,70 (m, 1H), 2,66 - 2,50 (m, 2H), 2,40 (ddd, J = 14,2, 8,1, 5,8 Hz, 1H), 2,23 - 2,08 (m, 3H), 1,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

10 Ejemplo 43: A una solución de 43J (0,071 g, 0,13 mmol) en THF (2,4 ml) y agua (0,24 ml) se le añadió una solución ac. 1 M de LiOH (1,7 ml, 0,66 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para retirar el THF y se añadió hexanos. Se formó una emulsión. Las capas se separaron tanto como fue posible. Se añadió salmuera a la emulsión y las capas se separaron por completo. Las capas de salmuera y acuosa combinadas se acidificaron a pH 2 con HCl ac. 1 M. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. de FI para proporcionar el Ejemplo 43 (0,016 g, 0,025 mmol, rendimiento del 19 %) en forma de un sólido de color beige como un solo isómero. Anal. CL-EM calc. para C₂₇H₃₃F₃N₂O₅: 522,56, encontrado [M+H] 523,3. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,00 (dd, J = 12,3, 9,0 Hz, 1H), 6,96 - 6,89 (m, 2H), 6,72 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,68 - 6,61 (m, 1H), 6,54 (dt, J = 8,9, 3,3 Hz, 1H), 4,97 - 4,90 (m, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 3,99 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,89 (td, J = 9,2, 4,2 Hz, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 3,48 - 3,39 (m, 2H), 3,02 - 2,91 (m, 1H), 2,84 - 2,76 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 12,1, 10,1 Hz, 1H), 2,59 - 2,45 (m, 2H), 2,23 - 2,03 (m, 3H), 1,82 - 1,69 (m, 1H), 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 11,7 min, HI: 96,1 %. CE₅₀ de hGPR40 = 2 50 nM. CE₅₀ de hGPR40 IP1 = 36 nM.

25 Ejemplo 44, Isómero 1 e Isómero 2

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



30 44A. 1-Bencil-2,3-dimetilpiperidin-4-ona: Una mezcla de (E)-1-(dimetilamino)-4-metilhex-4-en-3-ona, HCl (3,008 g, 15,69 mmol), bencilamina (5,7 ml, 52 mmol), EtOH (11,2 ml) y agua (1,6 ml) se agitó durante una noche a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 44A (2,482 g, 11,42 mmol, rendimiento del 73 %) en forma de un aceite de color amarillo. Anal. CL-EM calc. para C₁₄H₁₉NO: 217,31, encontrado [M+H] 218,0.

35 44B. 1-Bencil-2,3-dimetilpiperidin-4-ol: Se añadió NaBH₄ (0,043 g, 1,1 mmol) a una solución de 44B (0,213 g, 0,981 mmol) en MeOH (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con K₂HPO₄ ac. 1,5 M y se concentró para retirar el MeOH. La mezcla se diluyó con agua y CH₂Cl₂, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para aislar dos fracciones en forma de aceites incoloros. Se determinó que la primera fracción que se separó era (2,3-cis,3,4-cis)-44B (0,100 g, 0,456 mmol, rendimiento del 47 %). La segunda fracción fue una mezcla de isómeros inseparable, que se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional (0,0852, 0,388 mmol, rendimiento del 40 %). Anal. CL-EM calc. para C₁₄H₂₁NO: 219,32, encontrado [M+H] 220,1.

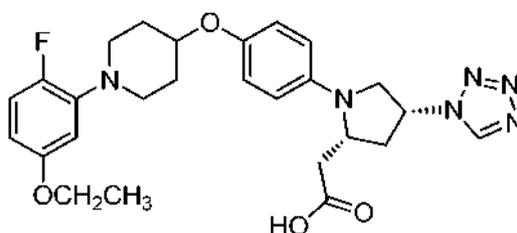
40 44C. Acetato de (2,3-trans,3,4-trans)-1-bencil-2,3-dimetilpiperidin-4-ilo: A una solución de la mezcla de isómeros inseparable de 44B (1,61 g, 7,32 mmol) en EtOAc (10 ml) en un vial a presión se le añadió AcCl (0,91 ml, 13 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con K₂HPO₄ ac. 1,5 M, se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El material se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 44C (0,988 g, 3,78 mmol, rendimiento del 52 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₆H₂₃NO₂: 261,36, encontrado [M+H] 262,1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,33 - 7,28 (m, 4H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 4,45 (td, J = 10,3, 4,7 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,81 (dt, J = 12,4, 3,9 Hz, 1H), 2,23 - 2,08 (m, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 3H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,64 - 1,47 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

55 El Ejemplo 44, Isómero 1 e Isómero 2 se prepararon como isómeros individuales a partir de 44C y 1K siguiendo el

procedimiento del Ejemplo 17. Ejemplo 44, Isómero 1 (sólido de color beige, 9,2 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{28}H_{34}F_4N_2O_4$: 538,57, encontrado $[M+H]$ 539,0. RMN 1H (500 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 14,18 (s a, 1H), 8,28 (s a, 1H), 7,58 (s a, 2H), 7,28 (dd, J = 12,1,9,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,04 (dt, J = 9,1, 3,4 Hz, 1H), 4,34 (td, J = 10,6, 4,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,16 (m, 1H), 4,11 - 4,01 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 11,3, 8,0 Hz, 1H), 3,90 - 3,73 (m, 2H), 3,72 - 3,64 (m, 2H), 3,64 - 3,49 (m, 1H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,79 - 2,59 (m, 3H), 2,35 - 2,17 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,3 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 4,7 min, HI: 97,1 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 500 nM. Ejemplo 44, Isómero 2 (sólido de color beige, 9,4 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{28}H_{34}F_4N_2O_4$: 538,57, encontrado $[M+H]$ 539,0. RMN 1H (500 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 7,94 (s a, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 12,0, 9,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,06 (dt, J = 9,3, 3,3 Hz, 1H), 4,35 (td, J = 10,6, 4,4 Hz, 1H), 4,30-4,22 (m, 1H), 4,06 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,98 (dd, J = 12,0, 7,6 Hz, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,83 - 3,77 (m, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,63 - 3,52 (m, 1H), 2,80 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,59 (s a, 1H), 2,51 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,33 (dd, J = 13,8, 3,9 Hz, 1H), 2,20 (dt, J = 12,9, 10,5 Hz, 1H), 1,41 - 1,34 (m, 3H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 4,7 min, HI: 96,5 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 505 nM.

15 Ejemplo 45

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(1H-tetrazol-1-il)pirrolidin-2-il)acético, HCl



20

45A. 2-((2S,4S)-4-(Benciloxi)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-2-il)acetonitrilo: 45A se preparó a partir de 125A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Anal. CL-EM calc. para $C_{32}H_{36}F_4N_3O_3$: 529,65, encontrado $[M+H]$ 530,3.

25

45B. 2-((2S,4S)-1-(4-((1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-hidroxipirrolidin-2-il)acetonitrilo: A una solución de 45A (0,145 g, 0,275 mmol) en MeOH (5,5 ml) se le añadieron formiato amónico (0,104 g, 1,65 mmol) y Pd al 10 %/C (0,058 g, 0,055 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 45B (0,0756 g, 0,172 mmol, rendimiento del 63 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{30}F_4N_3O_3$: 439,52, encontrado $[M+H]$ 440,2. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,96 - 6,86 (m, 3H), 6,60 - 6,50 (m, 3H), 6,40 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,29 (tt, J = 7,4, 3,6 Hz, 1H), 4,21 (ddt, J = 9,8, 6,8, 3,4 Hz, 1H), 3,98 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,81 (dd, J = 10,1,4,8 Hz, 1H), 3,39 - 3,28 (m, 2H), 3,26 - 3,19 (m, 1H), 2,99 - 2,88 (m, 2H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 2,02 - 1,88 (m, 2H), 1,82 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

30

35

45C. Acetato de 2-((2R,4S)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-hidroxipirrolidin-2-ilo): 45B (0,0957 g, 0,218 mmol) se disolvió en EtOH (2,2 ml) y se añadió KOH ac. 6 M (0,73 ml, 4,4 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar el EtOH y se añadió HCl ac. 3 N (0,75 ml) para acidificar la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. Solo se aislaron cantidades vestigiales de producto. La capa acuosa se liofilizó para proporcionar el producto en bruto. Se añadió gota a gota AcCl (0,47 ml, 6,5 mmol) a EtOH (4,4 ml) a 0 °C. La solución se calentó a ta y se agitó durante 30 min. La solución se añadió a la mezcla inseparable de producto/sal y se sometió a ultrasonidos para ayudar a la ruptura de los sólidos. La solución se agitó durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en CH_2Cl_2 y se basificó con K_2HPO_4 ac. 1,5 M. El producto se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 45C (0,0793 g, 0,163 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite de color pardo. Anal. CL-EM calc. para $C_{27}H_{35}FN_2O_5$: 486,58, encontrado $[M+H]$ 487,2. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,94 - 6,87 (m, 3H), 6,60 - 6,56 (m, 2H), 6,53 (dd, J = 7,3, 2,9 Hz, 1H), 6,39 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,60 (sext., J = 4,9 Hz, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 2H), 4,15 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,98 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (dd, J = 9,9, 5,2 Hz, 1H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 3,18 (dd, J = 9,6, 3,6 Hz, 1H), 2,93 (ddd, J = 11,8, 8,3, 3,0 Hz, 2H), 2,87 (dd, J = 15,0, 3,2 Hz, 1H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 2,19 - 2,11 (m, 2H), 2,08 (dddd, J = 7,6, 5,6, 3,6, 1,7 Hz, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 2H), 1,68 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

45

50

55

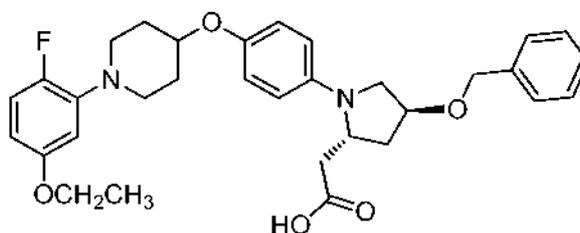
45D. 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(1H-tetrazol-1-il)pirrolidin-2-il)acetato de etilo: A una solución de 45C (0,047 g, 0,096 mmol), Ph_3P (0,038 g, 0,14 mmol) y 1,2,3,4-tetrazol (10,1 mg, 0,144 mmol) en THF (0,96 ml) se le añadió DEAD (0,023 ml, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. La mezcla de reacción se concentró y se purificó directamente por cromatografía de sílice para proporcionar 45D (0,016, 0,029 mmol, rendimiento del 31 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $C_{28}H_{35}FN_6O_4$: 538,61, encontrado $[M+H]$ 539,3. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 6,98 - 6,84 (m, 3H), 6,69 - 6,61 (m, 2H), 6,53 (dd, J = 7,3, 2,9 Hz, 1H), 6,40 (dt, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 5,57 - 5,48 (m, 1H), 4,40 - 4,26 (m,

2H), 4,21 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,06 (dd, J = 10,5, 5,0 Hz, 1H), 3,98 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,90 (dd, J = 10,2, 7,2 Hz, 1H), 3,40 - 3,27 (m, 2H), 3,06 - 2,84 (m, 4H), 2,71 (dt, J = 14,2, 4,3 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 16,1, 10,3 Hz, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 2H), 1,95 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

- 5 El Ejemplo 45 (sólido blanquecino, 9,2 mg) se preparó a partir de 45D siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₆H₃₁FN₆O₄: 510,56, encontrado [M+H] 511,2. RMN ¹H (500 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 8,71 (s, 1H), 7,84 (dd, J = 6,2, 2,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 11,8, 9,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,04 (dt, J = 9,4, 3,3 Hz, 1H), 5,93 (cd, J = 8,4, 5,4 Hz, 1H), 4,85 (s a, 1H), 4,56 (dd, J = 12,8, 5,1 Hz, 1H), 4,50 - 4,41 (m, 1H), 4,22 (dd, J = 12,7, 9,1 Hz, 1H), 4,05 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,97 - 3,86 (m, 2H), 3,72 - 3,58 (m, 2H), 3,29 (ddd, J = 13,8, 7,8, 6,2 Hz, 1H), 3,04 - 2,90 (m, 2H), 2,87 (dd, J = 16,9, 4,5 Hz, 1H), 2,61 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 2,33 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 9,9 min, HI: 96,2 %. CE₅₀ de hGPR40 = 1900 nM.

Ejemplo 46

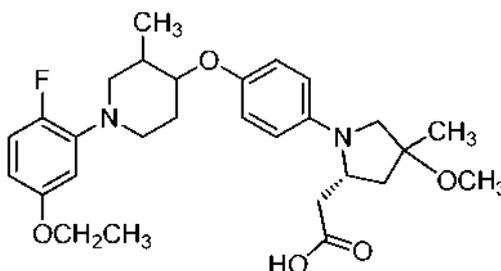
- 15 Ácido 2-((2R,4S)-4-(benciloxi)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-2-il)acético, HCl



- 20 El Ejemplo 46 (sólido de color beige, 29,3 mg) se preparó a partir de 45B siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Anal. de CL-EM Calc. para C₃₂H₃₇FN₂O₅: 548,65, encontrado [M+H] 539,0. RMN ¹H (500 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,72 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,45 - 7,36 (m, 3H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 12,2, 9,2 Hz, 1H), 7,17 - 7,06 (m, 3H), 6,95 - 6,84 (m, 1H), 4,81 - 4,73 (m, 1H), 4,67 - 4,55 (m, 2H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 2H), 4,02 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,53 - 3,42 (m, 3H), 3,07 (dd, J = 16,8, 8,8 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 16,9, 4,8 Hz, 1H), 2,64 (dd, J = 14,0, 5,5 Hz, 1H), 2,53 (s a, 2H), 2,24 (s a, 2H), 2,16 (ddd, J = 14,0, 12,4, 4,7 Hz, 1H), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 10,4 min, HI: 96,1 %. CE₅₀ de hGPR40 = 650 nM.

Ejemplo 47

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



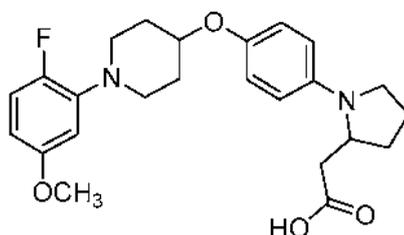
- 35 47A. 2-(Hidroxiacetil)-4-metoxi-4-metilpirrolidin-1-carboxilato de (2R)-*tert*-butilo: A una solución de ácido (R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-oxopirrolidin-2-carboxílico (1,20 g, 5,23 mmol) en THF (18,7 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota una solución 1 M de bromuro de metilmagnesio (13,1 ml, 13,1 mmol) en THF durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y después se calentó a ta y se agitó durante el fin de semana. La reacción se interrumpió con NH₄Cl ac. sat. y se acidificó con KH₂SO₄ ac. 2 M. La solución se extrajo con EtOAc (3 x), se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto se purificó por filtración a través de gel de sílice para proporcionar ácido (2R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-carboxílico en forma de un aceite de color pardo, que se llevó hacia adelante sin purificación adicional. A una solución de ácido (2R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-2-carboxílico en THF (27 ml) a 0 °C se le añadió en varias porciones NaH al 60 % (0,822 g, 20,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 15 min. Se añadió en una porción MeI (2,57 ml, 41,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con NaH₂SO₄ ac. 1 M y se acidificó a pH 2. El producto se extrajo con EtOAc (3 x), se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar ácido (2R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metoxi-4-metilpirrolidin-2-carboxílico en forma de un aceite de color pardo, que se usó sin purificación adicional. Se disolvió ácido (2R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metoxi-4-metilpirrolidin-2-carboxílico en THF seco (26 ml) y se enfrió a -10 °C. Después se añadieron 4-metilmorfolina (0,73 ml, 6,7 mmol) y cloroformiato de isobutilo (0,87 ml, 6,7 mmol) y la mezcla se agitó a -10 °C durante 45 min. Después, la mezcla se filtró y se añadió gota a gota a una solución de NaBH₄ (0,479 g,

12,7 mmol) en agua (3,4 ml) enfriada a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h y se calentó lentamente a ta. La reacción se interrumpió con NH₄Cl sat. y el producto se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 47A (0,657 g, 2,68 mmol, rendimiento del 42 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₂H₂₃NO₄: 245,32, encontrado [M+H] 246,0.

El Ejemplo 47 (sólido de color rosa, 31,5 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 47A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₈H₃₇N₂O₅: 500,60, encontrado [M+H] 501,4. RMN ¹H (500 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,67 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 6,5, 2,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 12,1,9,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,89 (dt, J = 9,1,3,3 Hz, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 2H), 4,03 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,71 - 3,57 (m, 3H), 3,47 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,33 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,53 (dd, J = 113,9, 8,4 Hz, 1H), 2,38 - 2,30 (m, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 10,5 min, HI: 96,0 %. CE₅₀ de hGPR40 = 170 nM. CE₅₀ de hGPR40 IP1 = 18 nM.

Ejemplo 48, Isómero 1 e Isómero 2

Ácido 2-(1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-2-il)acético



48A. 4-(Tosiloxi)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: A una solución enfriada con hielo de *terc*-butil-4-hidroxi-piperidina (3,00 g, 14,9 mmol) en CHCl₃ (30 ml) se le añadieron piridina (3,6 ml, 45 mmol) y TsCl (5,68 g, 29,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃, se lavó con HCl ac. 1,5 N y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice dio 48A (sólido blanquecino, 2,70 g, 7,61 mmol, rendimiento del 51 %). Anal. de CL-EM calc. para C₁₇H₂₅NO₅S: 355,15, encontrado [M+Na] 377,9. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,69 (tt, J = 8,0, 3,8 Hz, 1H), 3,49 (ddd, J = 13,4, 6,5, 4,1 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,67-1,75 (m, 2H), 1,45 - 1,54 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

48B. (S)-2-(1-(4-Hidroxifenil)pirrolidin-2-il)acetoniitrilo: 48B se preparó a partir de (S)-pirrolidin-2-ilmetanol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, Anal. de CL-EM calc. para C₁₂H₁₄N₂O: 202,25, encontrado [M+H] 203,0. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 6,80 - 6,65 (m, 2H), 6,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,07 - 3,87 (m, 1H), 3,57-3,42 (m, 1H), 3,16 - 3,05 (m, 1H), 2,75 - 2,65 (m, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 1H), 2,28 - 2,11 (m, 2H), 2,09 - 1,94 (m, 2H).

48C. (4-(4-(2-(cianometil)pirrolidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de S)-*terc*-butilo: A una solución de 48B (1,42 g, 7,03 mmol) en DMF (30 ml), se le añadió NaH al 60 % (0,281 g, 7,03 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después se añadió 48A (2,50 g, 7,03 mmol) en DMF (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con una solución ac. sat. de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. La purificación por cromatografía de sílice dio 48C (0,700 g, 1,82 mmol, rendimiento del 25 %) en forma de un sólido de color pardo. Anal. de CL-EM calc. para C₂₂H₃₁N₃O₃: 385,500, encontrado [M+23] 408,9. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,58 (d, J=9,0 Hz, 2H), 4,28 - 4,35 (m, 1H), 3,95-4,01 (m, 1H), 3,59 - 3,67 (m, 2H), 3,39 - 3,44 (m, 1H), 3,12 - 3,19 (m, 2H), 3,04 - 3,09 (m, 1H), 2,66 - 2,73 (m, 3H), 2,08 - 2,16 (m, 2H), 1,90-2,01 (m, 2H), 1,80 - 1,87 (m, 1H), 1,43 - 1,52 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

48D. (S)-2-(1-(4-(Piperidin-4-iloxi)fenil)pirrolidin-2-il)acetoniitrilo: A una solución enfriada con hielo de 48C (500 mg, 1,30 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) se le añadió TFA (0,30 ml, 3,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ ac. sat., se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar 48D (250 mg, aceite de color pardo, 0,841 mmol, rendimiento del 65 %). Anal. de CL-EM calc. para C₁₇H₂₃N₃O: 285,384, encontrado [M+H] 286,9. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,80 - 6,86 (m, 2H), 6,49 - 6,59 (m, 2H), 4,14 - 4,22 (m, 1H), 3,93 - 4,00 (m, 1H), 3,41 - 3,53 (m, 1H), 2,94 - 3,09 (m, 2H), 2,57 - 2,80 (m, 2H), 2,32-2,41 (m, 1H), 2,09 - 2,22 (m, 2H), 1,76 - 2,06 (m, 6H), 1,40 - 1,59 (m, 2H).

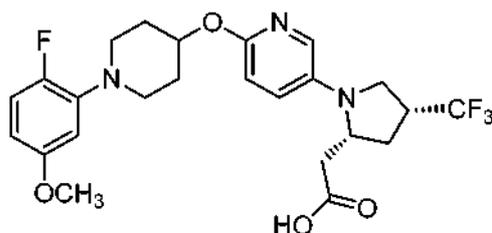
48E. (S)-2-(1-(4-((1-(2-Fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-2-il)acetoniitrilo: A una solución de 48D (110 mg, 0,385 mmol) en DMF (5 ml), se le añadieron 2-bromo-1-fluoro-4-metoxibenceno (87 mg, 0,42 mmol), NaOtBu (111 mg, 1,16 mmol) y XPhos (22 mg, 0,039 mmol) y el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno durante 20 min. Se añadió Pd₂(dba)₃ (35 mg, 0,039 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en un microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice dio 48E (45 mg, 0,071 mmol, rendimiento del 19 %) en forma de un aceite de color pardo pálido. Anal. de CL-EM calc. para C₂₄H₂₈FN₃O₂: 409,22, encontrado [M+H] 410,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,03 (dd, J = 12,6, 9,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J =

9,0 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 7,5, 3,0 Hz, 1H), 6,45 - 6,51 (m, 1H), 4,27-4,35 (m, 1H), 3,94 - 4,02 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,39 - 3,45 (m, 1H), 3,22 - 3,29 (m, 2H), 3,02 - 3,11 (m, 1H), 2,90 (ddd, J = 11,7, 8,9, 3,0 Hz, 2H), 2,64 - 2,79 (m, 2H), 2,06 - 2,19 (m, 2H), 1,89 - 2,06 (m, 4H), 1,68 - 1,79 (m, 2H).

- 5 Ejemplo 48, Isómero 1 e Isómero 2: A una solución de 48E (45 mg, 0,11 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió una solución ac. 6 N de KOH (0,92 ml, 5,5 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante una noche. El EtOH se retiró a presión reducida, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl ac. 1,5 N y el producto se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para dar el producto en bruto. La purificación por HPLC Prep. de FI seguido de SFC quiral produjo los productos en forma de isómeros individuales. Ejemplo 48, Isómero 1 (aceite de color pardo, 4,5 mg). Anal. de CL-EM calc. para C₂₄H₂₉FN₂O₄: 428,21, encontrado [M+H] 429,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,03 (dd, J = 12,6, 8,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 7,5, 3,0 Hz, 1H), 6,44 - 6,52 (m, 3H), 4,21 - 4,34 (m, 1H), 3,88 - 4,02 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,43 - 3,50 (m, 1H), 3,14-3,21 (m, 2H), 2,99 - 3,06 (m, 1H), 2,84 - 2,94 (m, 2H), 2,54 - 2,65 (m, 1H), 1,91 - 2,07 (m, 6H), 1,79 - 1,87 (m, 1H), 1,69 - 1,78 (m, 2H). HPLC analítica: TR = 8,6 min, HI: 91,7 %. CE₅₀ de hGPR40 = 4 1 00 nM. Ejemplo 48, Isómero 2 (aceite de color pardo, 1,5 mg). Anal. de CL-EM calc. para C₂₄H₂₉FN₂O₄: 428,21, encontrado [M+H] 429,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,04 (dd, J = 12,6, 8,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,45 - 6,58 (m, 4H), 4,25 - 4,33 (m, 1H), 3,92 - 4,00 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,43 - 3,50 (m, 1H), 3,14 - 3,21 (m, 2H), 2,99 - 3,06 (m, 1H), 2,85 - 2,93 (m, 2H), 2,54 - 2,65 (m, 1H), 1,88 - 2,13 (m, 6H), 1,66 - 1,87 (m, 3H). HPLC analítica: TR = 8,6 min, HI: 91,0 %. CE₅₀ de hGPR40 = 1400 nM. CE₅₀ de hGPR40 IP1 = 2 5 00 nM.

20 Ejemplo 49

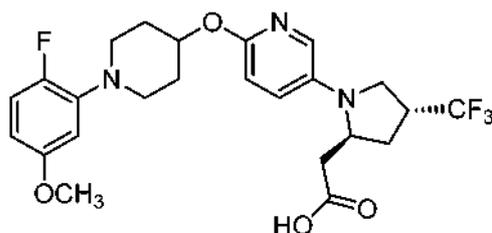
Ácido 2-((2R,4R)-1-(6-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético



25 y

Ejemplo 50

30 Ácido 2-((2S,4R)-1-(6-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético



- 35 49A. 2-((1-(2-Fluoro-5-metoxifenil) piperidin-4-il)oxi)-5-yodopiridina: A una suspensión de NaH al 60 % (0,128 g, 5,33 mmol) en DMF anhidra (5 ml) a 0 °C se le añadió una solución de 1A (0,400 g, 1,78 mmol) en DMF anhidra (5 ml). Después de agitar a 0 °C durante 10 min, se añadió 2-cloro-5-yodopiridina (0,850 g, 3,55 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 20 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de sílice dio 49A (0,340 g, 0,794 mmol, rendimiento del 45 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Anal. de CG-EM calc. para C₁₇H₁₈FIN₂O₂: 428,04, encontrado [M] 428. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,38 (dd, J = 2,4, 0,6 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 12,6, 8,8 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 7,5, 3,0 Hz, 1H), 6,44 - 6,49 (m, 1H), 5,01 - 5,20 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,24 - 3,31 (m, 2H), 2,92 (ddd, J = 12,0, 9,4, 3,0 Hz, 2H), 2,05 - 2,15 (m, 2H), 1,74 - 1,85 (m, 2H).

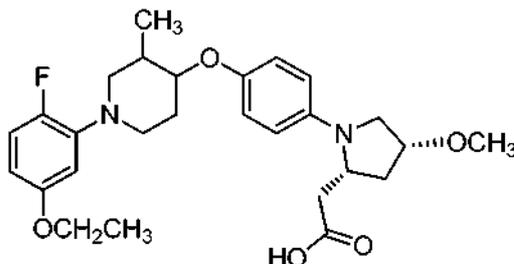
- 45 El Ejemplo 49 y el Ejemplo 50 se prepararon a partir de 49A y 1K siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17. El residuo se purificó mediante SFC quiral para dar los productos en forma de isómeros individuales. Ejemplo 49 (aceite de color pardo, 12 mg). Anal. CL-EM calc. para C₂₄H₂₇F₄N₃O₄: 497,19, encontrado [M+H] 498,6. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,30 (s a, 1H), 7,59 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 12,6, 8,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 7,4, 2,9 Hz, 1H), 6,45 - 6,52 (m, 1H), 4,97-5,06 (m, 1H), 4,09 - 4,17 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,36 - 3,53 (m, 4H), 2,87 - 2,96 (m, 2H), 2,54 - 2,66 (m, 3H), 2,15 (dd, J = 15,4, 9,9 Hz, 1H), 2,04 - 2,11 (m, 2H), 1,90 (ddd, J = 13,1,7,1,5,9 Hz, 1H), 1,72 - 1,83 (m, 2H). HPLC analítica: TR = 10,6 min, HI: 99,2 %. CE₅₀ de hGPR40 = 280 nM.

50

Ejemplo 50 (aceite de color pardo, 3,0 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{24}H_{27}F_4N_3O_4$: 497,19, encontrado $[M+H]$ 498,6. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,3 (s a, 1H), 7,53 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 12,6, 8,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 7,5, 3,0 Hz, 1H), 6,45 - 6,51 (m, 1H), 4,93 - 5,07 (m, 1H), 4,16 - 4,24 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,50 - 3,61 (m, 2H), 3,19 - 3,26 (m, 2H), 2,87 - 2,96 (m, 2H), 2,53 - 2,57 (m, 2 H), 2,15 - 2,32 (m, 2H), 2,03 - 2,14 (m, 3H), 1,71 - 1,83 (m, 2H). HPLC analítica (gradiente de 25 min, parada de 30 min): TR = 16,5 min, HI: 98,1 %. CE_{50} de hGPR40 = 1500 nM.

Ejemplo 51, Isómero 1 e Isómero 2

10 Ácido 2-((trans)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético

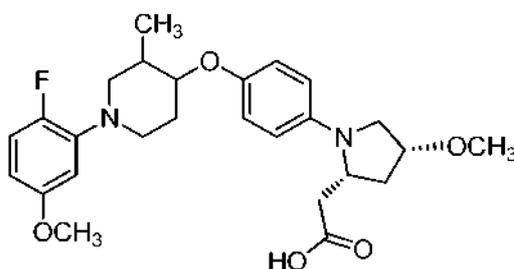


El Ejemplo 51, Isómero 1 e Isómero 2 se prepararon a partir de 43G y 4A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17.

15 Ejemplo 51, Isómero 1 (aceite de color pardo, 12,5 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{27}H_{35}FN_2O_5$: 486,25, encontrado $[M+H]$ 487,2. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,20 (s a, 1H), 7,01 (dd, J = 12,5, 8,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,48 - 6,55 (m, 3H), 6,44 - 6,48 (m, 1H), 4,04 - 4,09 (m, 1H), 3,97-4,03 (m, 1H), 3,97 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,81 (td, J = 8,8, 4,1 Hz, 1H), 3,34 - 3,41 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,25 - 3,28 (m, 1H), 2,73 - 2,83 (m, 1H), 2,54 - 2,70 (m, 3H), 2,39 (dd, J = 15,2, 10,4 Hz, 1H), 2,11 - 2,20 (m, 1H), 1,98 - 2,10 (m, 2H), 1,92 - 1,98 (m, 1H), 1,53 - 1,65 (m, 1H), 1,30 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 3H). HPLC analítica (gradiente de 25 min, parada de 30 min): TR = 19,5 min, HI: 99,4 %. CE_{50} de hGPR40 = 1600 nM. Ejemplo 51, Isómero 2 (aceite de color pardo, 9,5 mg). Anal. de CL-EM calc. para: $C_{27}H_{35}FN_2O_5$: 486,25, encontrado $[M+H]$ 487,4. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,20 (s a, 1H), 7,01 (dd, J = 12,5, 8,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,49 - 6,54 (m, 3H), 6,44 - 6,48 (m, 1H), 4,04 - 4,10 (m, 1H), 3,97- 4,03 (m, 1H), 3,97 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,81 (td, J = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 3,34 - 3,41 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,24 - 3,28 (m, 1H), 2,73 - 2,83 (m, 1H), 2,54 - 2,69 (m, 3H), 2,39 (dd, J = 15,2, 10,4 Hz, 1H), 2,11 - 2,21 (m, 1H), 1,87 - 2,11 (m, 3H), 1,53 - 1,66 (m, 1H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica (gradiente de 25 min, parada de 30 min): TR = 19,6 min, HI: 98,4 %. CE_{50} de hGPR40 = 160 nM. CE_{50} de hGPR40 IP1 = 63 nM.

Ejemplo 52, Isómero 2

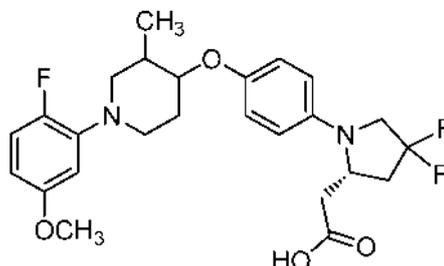
30 Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((3,4-cis)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético



35 El Ejemplo 52, Isómero 2 (sólido de color pardo, 8,8 mg) se preparó como un isómero individual a partir de (3,4-cis)-17^a, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17. Anal. de CL-EM calc. para $C_{26}H_{33}FN_2O_5$: 472,24, encontrado: $[M+H]$ 471,2. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,02 (dd, J = 12,6, 8,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,45 - 6,59 (m, 4H), 4,26 - 4,32 (m, 1H), 4,04 - 4,09 (m, 1H), 3,95 - 4,02 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,26 - 3,29 (m, 4H), 2,94 - 3,10 (m, 5H), 2,60 - 2,69 (m, 1H), 2,32 - 2,43 (m, 1H), 2,11 - 2,20 (m, 2H), 1,98 - 2,02 (m, 1H), 1,89 - 1,96 (m, 1H), 1,74 - 1,82 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 10,8 min, HI: 93,5 %. CE_{50} de hGPR40 = 600 nM. CE_{50} de hGPR40 IP1 = 140 nM.

Ejemplo 53, Isómero 1 e Isómero 2

Ácido 2-((2S)-4,4-difluoro-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-2-il)acético, HCl



5

El Ejemplo 53, Isómero 1 (sólido de color rosa, 22,5 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 5A y 18A, Isómero 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18. Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{29}F_3N_2O_4$: 478,51, encontrado [M+H] 479,1. RMN 1H (500 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8,05 (dd, J = 6,1,3,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 12,0, 9,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,06 (dt, J = 9,4, 3,3 Hz, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 4,33 (td, J = 10,1,4,3 Hz, 1H), 4,20 (c, J = 12,4 Hz, 1H), 3,89 - 3,81 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,76 - 3,69 (m, 1H), 3,69 - 3,63 (m, 1H), 3,52 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 3,03 - 2,88 (m, 3H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,79 - 2,64 (m, 1H), 2,60 - 2,45 (m, 1H), 2,36 (dd, J = 13,9, 3,4 Hz, 1H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 11,5 min, HI: 94,5 %. CE_{50} de hGPR40 = 410 nM. El Ejemplo 53, Isómero 2 (sólido de color rosa, 22,2 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 5A y 18A, Isómero 2 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{25}H_{29}F_3N_2O_4$: 478,51, encontrado [M+H] 479,1. RMN 1H (500 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8,05 (s a, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 12,0, 9,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 4,35 (s a, 1H), 4,23 (c, J = 12,2 Hz, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 2H), 3,81 - 3,77 (m, 3H), 3,77 - 3,60 (m, 2H), 3,53 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 3,07 - 2,89 (m, 3H), 2,85 (dd, J = 16,9, 4,0 Hz, 1H), 2,80 - 2,65 (m, 1H), 2,52 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 2,36 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 1,10 (d, J = 6,1 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 11,5 min, HI: 97,7 %. CE_{50} de hGPR40 = 49 nM. CE_{50} de hGPR40 IP1 = 49 nM.

10

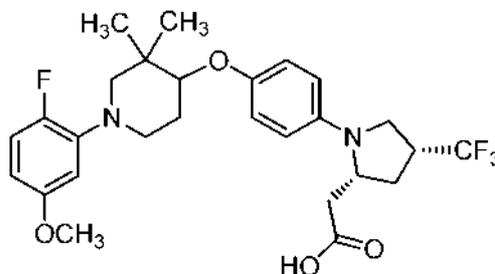
15

20

Ejemplo 54, Isómero 1 e Isómero 2

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-3,3-dimetilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético, sal de dietilamonio

25



El Ejemplo 54, Isómero 1 e Isómero 2 se prepararon como isómeros individuales a partir de 3,3-dimetilpiperidin-4-ol y 1K siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17. Ejemplo 54, Isómero 1 (sólido de color beige, 7,9 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{27}H_{32}F_4N_2O_4$: 524,55, encontrado [M+H] 525,2. RMN 1H (500 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8,54 (s a, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,17 - 7,08 (m, 3H), 6,75 (dt, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 2H), 4,13 - 4,03 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,75 - 3,61 (m, 2H), 3,58 - 3,46 (m, 1H), 3,36 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 1H), 3,14 - 3,00 (m, 2H), 2,99 - 2,89 (m, 4H), 2,84 (dd, J = 17,1,4,4 Hz, 1H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,41 - 2,24 (m, 2H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 1,34 - 1,24 (m, 9H), 1,20 (s, 3H). HPLC analítica: TR = 13,1 min, HI: 95,0 %. CE_{50} de hGPR40 = 370 nM. Ejemplo 54, Isómero 2 (sólido de color beige, 6,4 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{27}H_{32}F_4N_2O_4$: 524,55, encontrado [M+H] 525,2. RMN 1H (500 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8,53 (s a, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,18 - 7,09 (m, 4H), 6,72 (dt, J = 5,9, 3,1 Hz, 1H), 4,35 - 4,21 (m, 2H), 4,13 - 4,03 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,77 - 3,63 (m, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,33 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,22 (ddd, J = 11,1, 7,7, 3,4 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 16,8, 8,8 Hz, 1H), 3,03 - 2,93 (m, 5H), 2,87 (dd, J = 16,8, 4,4 Hz, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 2,38-2,24 (m, 2H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,33 (t, J = 7,3 Hz, 6H), 1,26 (s, 3H), 1,22 (s, 3H). HPLC analítica: TR = 13,1 min, HI: 96,7 %. CE_{50} de hGPR40 = 1100 nM.

30

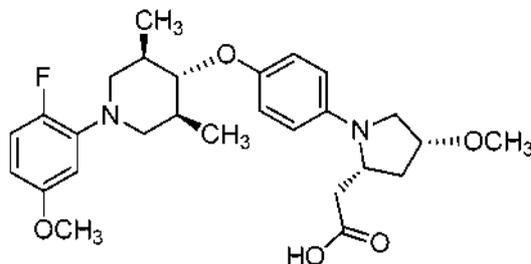
35

40

Ejemplo 55

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((3S,4R,5R)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, HCl

5

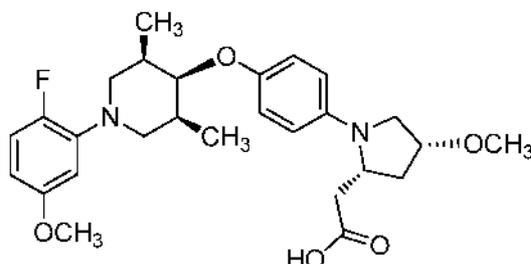


El Ejemplo 55 (sólido de color blanco, 8,2 mg) se preparó a partir de (3S,4R,SR)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{27}H_{35}FN_2O_5$: 486,58, encontrado $[M+H]$ 487,1. RMN 1H (500 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 7,48 (s a, 2H), 7,22 - 7,01 (m, 4H), 6,74 - 6,61 (m, 1H), 4,36 - 4,25 (m, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 3,94 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,76 - 3,73 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 12,0, 6,5 Hz, 1H), 3,50 (dd, J = 11,7, 2,3 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,99 - 2,81 (m, 4H), 2,73 - 2,61 (m, 1H), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 2,10 (ddd, J = 13,4, 8,2, 5,1 Hz, 2H), 0,99 - 0,91 (m, 6H). HPLC analítica: TR = 9,7 min, HI: 95,5 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 980 nM.

10

15 Ejemplo 56

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((3S,4S,5R)-1-(2-fluoro-5-metoxifenil)-3,5-dimetilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, HCl



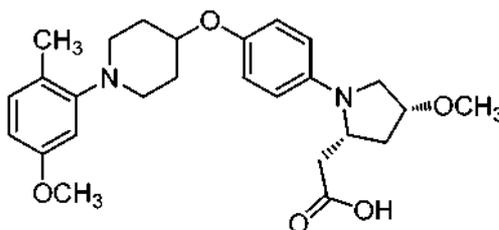
20

El Ejemplo 56 (sólido de color beige, 7,2 mg) se preparó a partir de (3S,4S,5R)-3,5-dimetilpiperidin-4-ol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{27}H_{35}FN_2O_5$: 486,58, encontrado $[M+H]$ 487,2. RMN 1H (500 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 7,80 (s a, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,27 (dd, J = 12,0, 9,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,99 (dt, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 4,20 - 4,12 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,66 (dd, J = 12,4, 6,9 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,38 (dd, J = 11,7, 3,7 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,93 - 2,72 (m, 5H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 0,95 (d, J = 6,9 Hz, 6H). HPLC analítica: TR = 8,9 min, HI: 96,6 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 2 500 nM.

25

30 Ejemplo 57

Ácido 2-((2R,4R)-4-metoxi-1-(4-((1-(5-metoxi-2-metilfenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-2-il)acético, TFA



35

57A. 1-(5-Metoxi-2-metilfenil)piperidin-4-ona: En un matraz de fondo redondo se añadieron 5-metoxi-2-metilfenilamina (265 mg, 1,93 mmol), K_2CO_3 (40 mg, 0,29 mmol) y EtOH (2,5 ml). Después, a esta mezcla a 100 °C se le añadió una suspensión de 1-bencil-1-metil-4-oxopiperidin-1-ilo, sal yoduro (960 mg, 2,90 mmol) en agua (1 ml) durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice para dar 57A (120 mg,

40

0,550 mmol, rendimiento del 28 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $C_{13}H_{17}NO_2$: 219,1, encontrado $[M+H]$ 220,1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,69 - 6,54 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,23 (t, J = 6,1 Hz, 4H), 2,63 (t, J = 6,1 Hz, 4H), 2,33 (s, 3H).

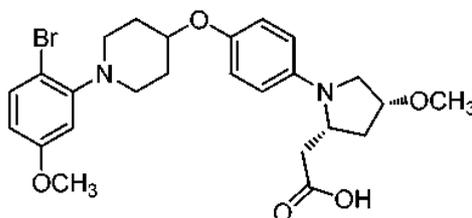
5 57B. 1-(5-Metoxi-2-metilfenil)piperidin-4-ol: En un matraz de fondo redondo se añadió 57A (110 mg, 0,49 mmol), THF (2 ml) y $NaBH_4$ (19 mg, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. La reacción se interrumpió con agua (1 ml). Después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 57B (95 mg, 0,43 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $C_{13}H_{19}NO_2$: 221,3, encontrado $[M+H]$ 222,2. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 3,3 Hz, 4H), 3,18 - 3,06 (m, 2H), 2,79 - 2,65 (m, 2H), 2,27 - 2,23 (m, 3H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,75 (dtd, J = 12,7, 9,3, 3,7 Hz, 2H), 1,48 (s a, 1H).

15 57C. 2-((2S,4R)-4-Metoxi-1-(4-(1-(5-metoxi-2-metilfenil)piperidin-4-iloxi)fenil)pirrolidin-2-il)acetonitrilo: En un matraz de fondo redondo se añadieron 57B (38,1 mg, 0,172 mmol), 23D (40 mg, 0,17 mmol), tolueno (1 ml), Bu_3P (0,068 ml, 0,28 mmol) y ADDP (70 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con heptano y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de sílice para dar 57C (35 mg, 0,080 mmol, rendimiento del 47 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $C_{26}H_{33}N_3O_3$: 435,3, encontrado $[M+H]$ 436,1.

20 Ejemplo 57: En un vial de 1 dracma se añadieron 57C (35 mg, 0,080 mmol), EtOH (0,5 ml) y KOH ac. 6 N (0,27 ml, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se tapó y se agitó a 130 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con HCl ac. 1 N hasta que el pH fue <4. Después, la solución se extrajo con EtOAc (30 ml). La solución de EtOAc se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por RP- Prep. HPLC para dar Ejemplo 57 (27 mg, 0,055 mmol, rendimiento del 71 %). Anal. CL-EM calc. para $C_{26}H_{34}N_2O_5$: 454,2, encontrado $[M+H]$ 455,1. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,60 (s a, 1H), 6,58 - 6,48 (m, 3H), 4,36 - 4,25 (m, 1H), 4,07 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,40 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,33 - 3,27 (m, 4H), 3,06 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 2,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,63 (dd, J = 15,1, 2,8 Hz, 1H), 2,56 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 15,4, 10,5 Hz, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 4H), 2,03 (s a, 2H), 1,81 - 1,70 (m, 2H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,2 min, HI: 100 %. CE_{50} de hGPR40 = 160 nM. CE_{50} de hGPR40 IP1 = 83 nM.

30 Ejemplo 58

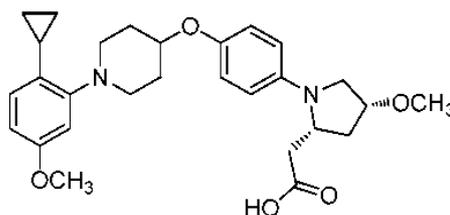
Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(1-(2-bromo-5-metoxifenil)piperidin-4-iloxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, TFA



35 El Ejemplo 58 (5 mg) se preparó a partir de 2-bromo-5-metoxianilina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 57, Anal. de CL-EM calc. para $C_{25}H_{31}BrN_2O_5$: 518,1, encontrado $[M+H]$ 519,2, 521,2. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 4,07 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,39 (s a, 1H), 3,32 - 3,27 (m, 4H), 3,18 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,41 (dd, J = 15,1, 10,5 Hz, 1H), 2,25 - 2,13 (m, 1H), 2,02 (d, J = 13,2 Hz, 3H), 1,82 - 1,71 (m, 2H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,7 min, HI: 100 %. CE_{50} de hGPR40 = 140 nM.

45 Ejemplo 59

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(1-(2-ciclopropil-5-metoxifenil)piperidin-4-iloxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, TFA



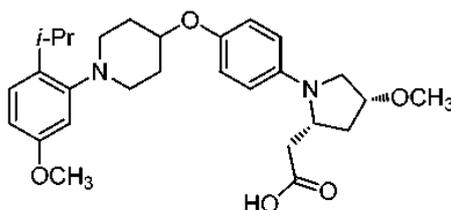
50 59A. 1-Ciclopropil-4-metoxi-2-nitrobenzato: En un vial se añadieron 1-bromo-4-metoxi-2-nitrobenzato (700 mg, 3,02 mmol), ciclopropiltrifluoroborato potásico (536 mg, 3,62 mmol), K_3PO_4 (2,01 ml, 6,03 mmol), $PdCl_2(dtbpf)$

(98 mg, 0,15 mmol) y THF (10 ml). El recipiente de reacción se purgó con argón y después se cerró herméticamente y se agitó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (25 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice para dar 59A (60 mg, 0,31 mmol, rendimiento del 10 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 6,98 - 6,94 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 0,96 - 0,87 (m, 2H), 0,58 - 0,49 (m, 2H). 59B. 2-Ciclopropil-5-metoxianilina. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas se añadieron 59A (60 mg, 0,31 mmol), EtOH (2 ml) y PtO₂ (18 mg, 0,078 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ (1 atm) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®. El filtrado se concentró para dar 59B (50 mg, 0,31 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite de color pardo. Anal. CL-EM calc. para C₁₀H₁₃NO: 163,1, encontrado [M+H] 164,1.

El Ejemplo 59 (3 mg) se preparó a partir de 59B siguiendo el procedimiento del Ejemplo 57. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₈H₃₆N₂O₅: 480,3, encontrado [M+H] 481,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,52 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 4,29 (s a, 1H), 4,06 (s a, 1H), 3,99 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,22 - 3,17 (m, 3H), 2,94 - 2,71 (m, 3H), 2,58 (s a, 1H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,13 (td, J = 14,6, 6,9 Hz, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 3H), 1,77 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 0,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 0,60 (d, J = 5,0 Hz, 2H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,5 min, HI: 99,2 %. CE₅₀ de hGPR40 = 290 nM. CE₅₀ de hGPR40 IP1 = 38 nM.

20 Ejemplo 60

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(1-(2-Isopropil-5-metoxifenil)piperidin-4-iloxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, TFA



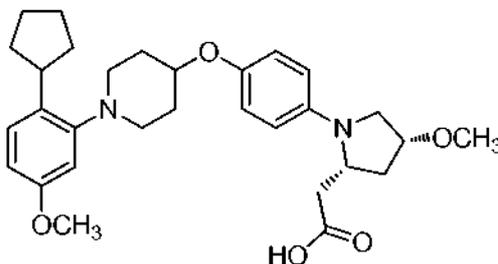
60A. 4-Metoxi-2-nitro-1-(prop-1-en-2-il)benceno: En un tubo cerrado herméticamente se añadieron 1-bromo-4-metoxi-2-nitrobenceno (800 mg, 3,45 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,78 ml, 4,1 mmol), PdCl₂(dtbpf) (110 mg, 0,17 mmol), K₃PO₄ ac. 3 M (2,3 ml, 6,9 mmol) y THF (10 ml). El recipiente de reacción se purgó con argón y después se cerró herméticamente y se agitó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice para dar 60A (460 mg, 2,38 mmol, rendimiento del 69 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 5,25 - 5,10 (m, 1H), 4,93 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 3,90 - 3,86 (m, 3H), 2,12 - 2,03 (m, 3H).

60B. 2-Isopropil-5-metoxianilina: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas se añadieron 60A (450 mg, 2,33 mmol), EtOH (3 ml) y PtO₂ (130 mg, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ (1 atm) a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®. El filtrado se concentró para dar 60B (370 mg, 2,24 mmol, rendimiento del 96 %). Anal. de CLEM calc. para C₁₀H₁₅NO: 165,1, encontrado [M+H] 166,1.

El Ejemplo 60 (18 mg) se preparó a partir de 60B siguiendo el procedimiento del Ejemplo 57. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₈H₃₈N₂O₅: 482,3, encontrado [M+H] 483,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 (s, 1H), 7,17 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,67 (s, 2H), 6,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,07 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,00 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,41 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,35 - 3,24 (m, 5H), 2,99 (s, 2H), 2,81 - 2,76 (m, 1H), 2,63 (dd, J = 15,3, 2,9 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 15,1, 10,5 Hz, 1H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 2,07 - 1,95 (m, 3H), 1,77 (s, 2H), 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 6H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,6 min, HI: 97,0 %. CE₅₀ de hGPR40 = 190 nM.

Ejemplo 61

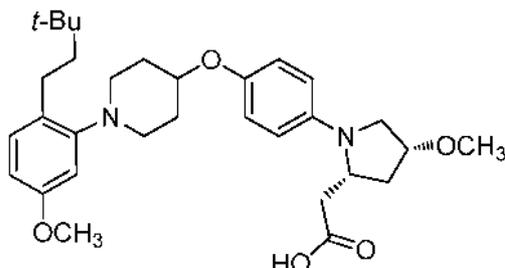
Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(1-(2-ciclopentil-5-metoxifenil)piperidin-4-iloxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético



El Ejemplo 61 (10 mg) se preparó a partir de ácido ciclopent-1-en-1-ilborónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 60. Anal. CL-EM calc. para $C_{30}H_{40}N_2O_5$: 508,3, encontrado $[M+H]$ 509,3. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,71 - 6,60 (m, 2H), 6,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,27 (s a, 1H), 4,06 (s a, 1H), 3,99 (s a, 1H), 3,72 (s a, 3H), 3,42 - 3,37 (m, 3H), 3,29 (s a, 4H), 2,99 (s a, 2H), 2,75 - 2,71 (m, 1H), 2,62 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,38 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,15 (s a, 1H), 2,06 - 1,89 (m, 5H), 1,77 (d, J = 18,2 Hz, 4H), 1,64 (s a, 2H), 1,45 (s a, 2H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,9 min, HI: 97,4 %. CE_{50} de hGPR40 = 120 nM. CE_{50} de hGPR40 IP1 = 16 nM.

Ejemplo 62

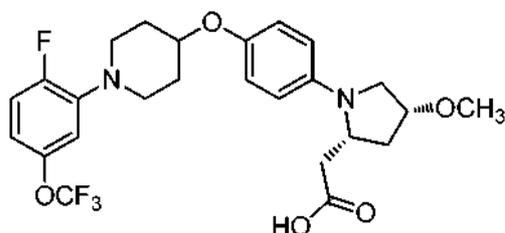
- 10 Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(1-(2-(3,3-dimetilbutil)-5-metoxifenil)piperidin-4-iloxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético



- 15 El Ejemplo 62 (27 mg) se preparó a partir de ácido (3,3-dimetilbut-1-en-1-il)borónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 60. Anal. CL-EM calc. para $C_{31}H_{44}N_2O_5$: 524,3, encontrado $[M+H]$ 525,3. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,63 (s a, 1H), 6,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,28 (s a, 1H), 4,06 (s a, 1H), 3,99 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,71 (s a, 3H), 3,42 - 3,40 (m, 2H), 3,29 (s a, 5H), 2,98 (s a, 2H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,62 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,49 (s a, 1H), 2,39 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 1H), 2,14 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 12,4 Hz, 3H), 1,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 1,47 - 1,33 (m, 2H), 0,96 (s a, 9H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,1 min, HI: 96,9 %. CE_{50} de hGPR40 = 89 nM. CE_{50} de hGPR40 IP1 = 13 nM.

Ejemplo 63

- 25 Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(1-(2-Fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-iloxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, TFA



- 30 63A. 1-(2-Fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-ol: En un vial se añadieron 2-bromo-1-fluoro-4-(trifluorometoxi)benceno (2,36 g, 9,12 mmol), una solución de 1 M LHMDS en THF (18,2 ml, 18,2 mmol), piperidin-4-ol (0,92 g, 9,1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,17 g, 0,18 mmol) y SPhos (0,15 g, 0,37 mmol). El recipiente de reacción se purgó con argón, se cerró y se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice para dar 63A (350 mg, 1,25 mmol, rendimiento del 14 %). Anal. CL-EM calc. para $C_{12}H_{13}F_4NO_2$: 279,1, encontrado $[M+H]$ 280,0. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,99 - 6,84 (m, 1H), 6,79 - 6,59 (m, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,37 - 3,21 (m, 2H), 2,80 (ddd, J = 12,2, 9,4, 3,1 Hz, 2H), 2,04 - 1,86 (m, 2H), 1,68 (dtd, J = 12,9, 9,0, 3,7 Hz, 2H).

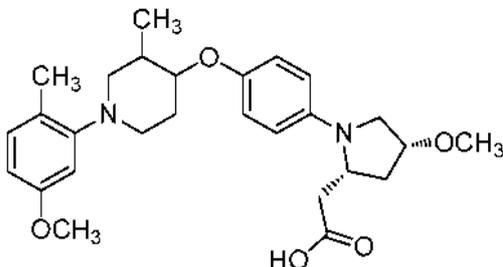
- 40 El Ejemplo 63 (18 mg) se preparó a partir de 63A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 57. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{25}H_{28}F_4N_2O_5$: 512,2, encontrado $[M+H]$ 513,3. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,26 (dd, J = 12,4, 8,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,96 - 6,85 (m, 3H), 6,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,32 (dt, J = 7,4, 3,9 Hz, 1H), 4,10 - 4,04 (m, 1H), 3,99 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 3,30 - 3,24 (m, 4H), 2,96 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 2,63 (dd, J = 15,4, 2,2 Hz, 1H), 2,56 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 15,1, 10,5 Hz, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 2,02 (d, J = 13,5 Hz, 3H), 1,83 - 1,64 (m, 2H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,0 min, HI: 96,9 %. CE_{50} de hGPR40 = 2 6 00 nM.

45

Ejemplo 64, Isómero 1 e Isómero 2

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(2-metil-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético

5



64A. 1-Bencil-1,3-dimetil-4-oxopiperidin-1-ilo, sal yoduro: A una solución de 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ona (5,00 g, 24,6 mmol) en acetona (24,60 ml) a la que se le añadió gota a gota MeI (2,00 ml, 32,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró para obtener 64A (8,49 g, 24,6 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de una espuma de color amarillo claro, que era fácilmente raspable. Anal. CL-EM calc. para C₁₄H₂₀NO: 218,31, encontrado [M+H] 219,1.

10

15

20

64B. 1-(5-Metoxi-2-metilfenil)-3-metilpiperidin-4-ona: En un matraz de fondo redondo se añadieron 5-metoxi-2-metilfenilamina (840 mg, 6,12 mmol) y EtOH (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después se disolvió 64A (2000 mg, 9,19 mmol) en agua (5 ml) y esta solución se añadió a la reacción durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (200 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice para dar 64B (670 mg, 2,87 mmol, rendimiento del 47 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₄H₁₉NO₂: 233,1, encontrado [M+H] 234,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,62 - 6,53 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,44 - 3,30 (m, 2H), 3,03 (td, J = 11,7, 3,4 Hz, 1H), 2,85 - 2,65 (m, 3H), 2,55 - 2,44 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

25

30

64C. (3,4-*cis*)-1-(5-Metoxi-2-metilfenil)-3-metilpiperidin-4-ol: En un matraz de fondo redondo se añadió 64B (670 mg, 2,87 mmol) y THF (12 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C. Después se añadió una solución 1 M de L-Selectride en THF (4,3 ml, 4,3 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con NaOH ac. 1 N (4,3 ml, 4,3 mmol). La mezcla de reacción se llevó a ta, se añadió H₂O₂ ac. al 30 % (4,3 ml, 42,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Los diastereómeros se separaron por SFC quiral para proporcionar los productos en forma de isómeros individuales. 64C, Isómero 1 (270 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 39 %) se recuperó en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₄H₂₁NO₂: 235,3, encontrado [M+H] 236,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,7, 15 - 6,97 (m, 1H), 6,63 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,1, 2,6 Hz, 1H), 4,00 - 3,86 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,06 - 2,91 (m, 1H), 2,88 - 2,72 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,06 (dt, J = 6,2, 3,3 Hz, 1H), 1,97 - 1,83 (m, 2H), 1,40 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 1,06 (d, J = 7,0 Hz, 3H). 64C, Isómero 2 (270 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 39 %) se recuperó en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₄H₂₁NO₂: 235,3, encontrado [M+H] 236,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,1, 2,6 Hz, 1H), 3,95 - 3,86 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,04 - 2,91 (m, 1H), 2,86 - 2,72 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (dt, J = 6,3, 3,2 Hz, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,36 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 1,05 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

35

Ejemplo 64, Isómero 1 e Isómero 2: El Ejemplo 64, Isómero 1 (63 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 64C, Isómero 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₇H₃₆N₂O₅: 468,6, encontrado [M+H] 469,4. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,65 - 6,47 (m, 4H), 4,08 (s a, 1H), 4,00 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,83 (s a, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,41 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,35 - 3,26 (m, 4H), 3,07 (s a, 2H), 2,72 (s a, 1H), 2,63 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,56 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 15,0, 10,6 Hz, 1H), 2,19 (s, 4H), 2,10 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 1,64 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,06 (d, J = 6,3 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,5 min, HI: 99,0 %. CE₅₀ de hGPR40 = 240 nM. El Ejemplo 64, Isómero 2 (7 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 64C, Isómero 2 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₇H₃₆N₂O₅: 468,6, encontrado [M+H] 469,4. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,06 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,65 - 6,37 (m, 4H), 4,07 (s a, 1H), 4,03 - 3,96 (m, 1H), 3,82 (s a, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,41 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,32 - 3,24 (m, 4H), 3,07 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,70 (s a, 1H), 2,63 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 2,56 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 14,9, 10,7 Hz, 1H), 2,25 - 2,13 (m, 4H), 2,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,63 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,06 (d, J = 6,3 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,5 min, HI: 100 %. CE₅₀ de hGPR40 = 120 nM.

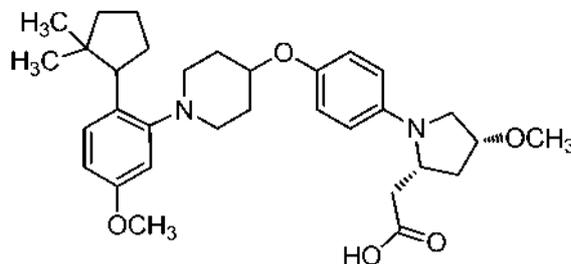
40

45

50

Ejemplo 65, Isómero 1 e Isómero 2

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(1-(2-(2,2-dimetilciclopentil)-5-metoxifenil)piperidin-4-iloxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético



5

65A. Trifluorometanosulfonato de 5,5-dimetilciclopent-1-enilo: A una solución de 2,2-dimetilciclopentanona (3,36 ml, 26,7 mmol) en THF (70 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, se le añadió gota a gota una solución 2 M de LDA en THF/n-heptano (15,8 ml, 28,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y después se añadió una solución de N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (10,0 g, 28,1 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, se calentó lentamente a rt y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con hexanos (200 ml), se lavó con NaHCO_3 ac. sat. (30 ml) y salmuera (20 ml), se secó (MgSO_4) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 65A (6,00 g, 24,6 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 5,54 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 2,35 (td, J = 7,0, 2,5 Hz, 2H), 1,84 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,14 (s, 6H).

10

65B. 2-(5,5-Dimetilciclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano: Una mezcla de 65A (7,57 g, 31,0 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (8,66 g, 34,1 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,653 g, 0,930 mmol), Ph_3P (0,732 g, 2,79 mmol) y fenato de sodio (5,40 g, 46,5 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de argón durante 2 h 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 65B (5,47 g, 24,6 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un líquido incoloro. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 6,37 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 2,36 (td, J = 7,4, 2,2 Hz, 2H), 1,64 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,25 (s, 12H), 1,11 (s, 6H).

20

65C. 2-(2,2-Dimetilciclopentil)-5-metoxianilina: 65C (219,2 mg, 2,01 mmol) se preparó a partir de 65B siguiendo el procedimiento del Ejemplo 60. Anal. de CL-EM Calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$: 219,3, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 220,2.

25

65D. 2-(2,2-Dimetilciclopentil)-5-metoxianilina, Isómero 1 e Isómero 2: 65C se sometió a SFC quiral para dar dos isómeros individuales. 65D, Isómero 1: Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_2$: 303,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 304,3. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 3,80 - 3,76 (m, 3H), 3,10 - 2,98 (m, 1H), 2,95 - 2,80 (m, 2H), 2,76 - 2,66 (m, 1H), 2,59 - 2,46 (m, 1H), 2,03 - 1,56 (m, 12H), 0,96 (s, 3H), 0,65 (s, 3H). 65D, Isómero 2: Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_2$: 303,2, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 304,2. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,6, 2,9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,15 - 2,98 (m, 1H), 2,96 - 2,80 (m, 2H), 2,59 - 2,41 (m, 1H), 2,07 - 1,55 (m, 11H), 1,55 - 1,51 (m, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,65 (s, 3H).

30

Ejemplo 65, Isómero 1 e Isómero 2: El Ejemplo 65, Isómero 1 (22 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 65D, Isómero 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43. Anal. de CL-EM Calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5$: 536,3, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 537,4. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,12 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,40 (s a, 1H), 4,07 (s a, 1H), 3,99 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,73 (s a, 4H), 3,46 (s a, 1H), 3,40 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 3,29 (s a, 4H), 2,84 (s a, 1H), 2,63 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 2,56 (s a, 1H), 2,46 - 2,34 (m, 1H), 2,16 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 2H), 1,90 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 1,82 - 1,62 (m, 4H), 1,56 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 0,95 (s a, 3H), 0,62 (s a, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,2 min, HI: 100 %. CE_{50} de hGPR40 = 33 nM. CE_{50} de hGPR40 IP1 = 10 nM. El Ejemplo 65, Isómero 2 (13 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 65B, Isómero 2 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43. Anal. de CL-EM Calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5$: 536,3, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 537,4. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,69 (s a, 1H), 6,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,07 (s a, 1H), 3,99 (s a, 1H), 3,73 (s a, 3H), 3,43 - 3,32 (m, 6H), 3,29 (s a, 4H), 2,84 (s a, 1H), 2,63 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,52 (s a, 1H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 2,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 1,90 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 1,83 - 1,60 (m, 4H), 1,59 - 1,51 (m, 2H), 0,95 (s a, 3H), 0,62 (s a, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,2 min, HI: 98,9 %. CE_{50} de hGPR40 = 120 nM.

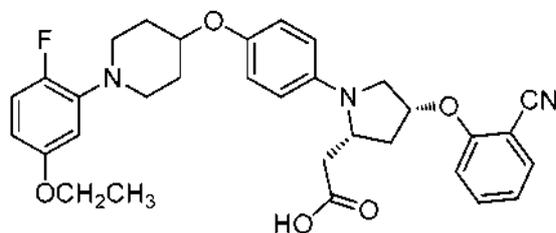
35

40

45

Ejemplo 66

Ácido 2-((2R,4R)-4-(2-cianofenoxi)-1-(4-(1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-iloxi)fenil)pirrolidin-2-il)acético



5

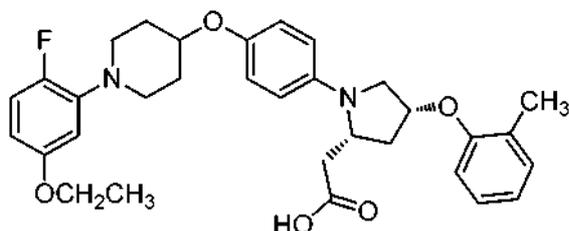
Una solución 0,1 M de 45C (1,0 ml, 0,10 mmol) en THF se combinó con 2-hidroxibenzonitrilo (1,5 equiv., 0,150 mmol), Ph₃P enlazado a poliestireno (1,5 equiv., 0,150 mmol, carga = 3 mmol/g, 50 mg) y DIAD (1,5 equiv., 0,15 mmol, 0,029 ml) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a ta durante 16 h. La mezcla se diluyó con THF, se filtró a través de un filtro de jeringa 45 µM y se secó en una corriente de nitrógeno. Después, la mezcla en bruto se disolvió en THF (1,8 ml) y se añadió LiOH ac. 1 M (180 µl, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. El material en bruto se purificó por HPLC Prep. de FI para dar Ejemplo 66 (23 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 40 %). Anal. CL-EM calc. para C₃₂H₃₄FN₃O₅: 559,25, encontrado [M+H] 560,3. RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de metanol-d₄:CDCl₃) δ 7,49 - 7,48 (m, 2H), 7,12 - 7,03 (m, 2H), 6,93 - 6,84 (m, 3H), 6,57 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 6,54 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,42 (dt, J = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 5,24 (s a, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 2H), 3,96 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 3,28 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 2,95 - 2,86 (m, 3H), 2,84 - 2,75 (m, 1H), 2,53 (ddd, J = 14,1, 8,2, 5,4 Hz, 1H), 2,37 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,07 (s a, 2H), 1,97 - 1,85 (m, 2H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,0 min, HI: 95,2 %. CE₅₀ de hGPR40 = 1400 nM.

10

15

20 Ejemplo 67

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-iloxi)fenil)-4-(o-toliloxi)pirrolidin-2-il)acético



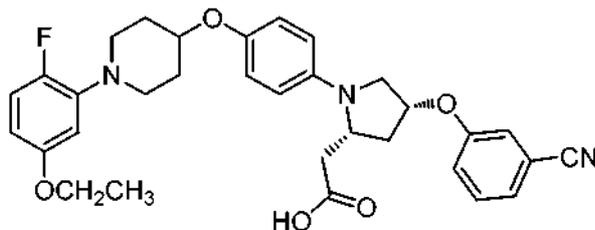
25

El Ejemplo 67 (22,6 mg, 0,019 mmol rendimiento del 19 %) se preparó a partir de o-cresol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 66. Anal. CL-EM calc. para C₃₂H₃₇FN₂O₅: 548,27, encontrado [M+H] 549,28. RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de metanol-d₄:CDCl₃) δ 7,17 - 7,08 (m, 2H), 6,92 - 6,86 (m, 3H), 6,86 - 6,79 (m, 2H), 6,56 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,55 - 6,52 (m, 1H), 6,42 (dt, J = 8,5, 3,2 Hz, 1H), 5,12 - 5,05 (m, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 3H), 3,96 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,30 - 3,26 (m, 2H), 2,94 - 2,87 (m, 3H), 2,80 - 2,71 (m, 1H), 2,47 (ddd, J = 14,0, 8,1, 5,7 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,18 - 2,15 (m, 1H), 2,06 (s a, 2H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,1 min, HI: 96,7 %. CE₅₀ de hGPR40 = 950 nM.

30

Ejemplo 68

Ácido 2-((2R,4R)-4-(3-cianofenoxi)-1-(4-(1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-iloxi)fenil)pirrolidin-2-il)acético



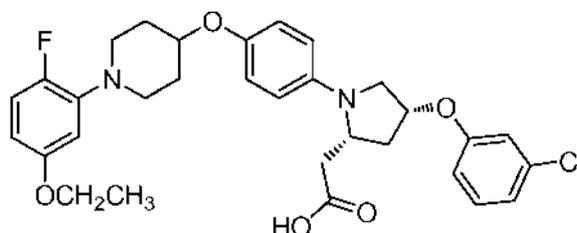
40

El Ejemplo 68 (23 mg, 0,04 mmol, rendimiento del 41 %) se preparó a partir de 3-hidroxibenzonitrilo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 66. Anal. CL-EM calc. para C₃₂H₃₄FN₃O₅: 559,25, encontrado [M+H] 560,26. RMN ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 7,49 - 7,42 (m, 2H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 2H), 6,96 - 6,87 (m, 3H), 6,64 - 6,53 (m, 3H), 6,45 (dt, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 4,36 - 4,21 (m, 3H), 3,99 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,98 - 2,86 (m, 4H), 2,64 (dd, J = 15,6, 10,7 Hz, 1H), 2,57 - 2,45 (m, 1H), 2,30 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,09 (s a, 2H), 1,99 - 1,88

(m, 2H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,3 min, HI: 98,5 %. CE₅₀ de hGPR40 = 310 nM.

Ejemplo 69

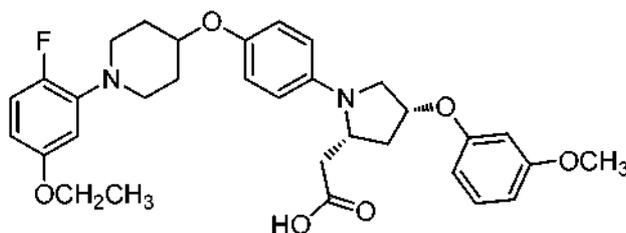
5 Ácido 2-((2R,4R)-4-(3-clorofenoxi)-1-(4-(1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-iloxi)fenil)pirrolidin-2-il)acético



10 El Ejemplo 69 (21 mg, 0,036 mmol, rendimiento del 36 %) se preparó a partir de 3-clorofenol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 66. Anal. CL-EM calc. para C₃₁H₃₄ClFN₂O₅: 568,2, encontrado [M+H] 569,22. RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de metanol- d₄:CDCl₃) δ 7,22 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 5H), 6,85 - 6,79 (m, 1H), 6,58 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,54 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,43 (dt, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 5,07 (s a, 1H), 4,44 - 4,30 (m, 2H), 4,30 - 4,19 (m, 2H), 3,97 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,29 (s a, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 3H), 2,64 (dd, J = 15,9, 10,9 Hz, 1H), 2,46 (ddd, J = 14,0, 8,1,5,7 Hz, 1H), 2,27 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,07 (s a, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 2H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,1 min, HI: 98,7 %. CE₅₀ de hGPR40 = 160 nM.

Ejemplo 70

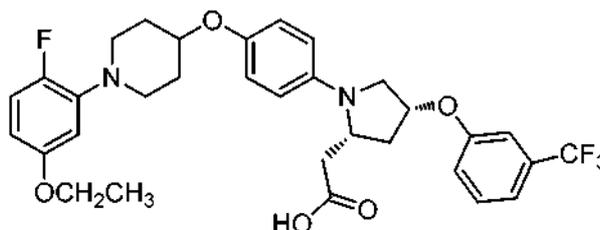
20 Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-iloxi)fenil)-4-(3-metoxifenoxi)pirrolidin-2-il)acético



25 El Ejemplo 70 (20,6 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 37 %) se preparó a partir de 3-metoxifenol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 66. Anal. CL-EM calc. para C₃₂H₃₇FN₂O₆: 564,26, encontrado [M+H] 566,27. RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de metanol- d₄:CDCl₃) δ 7,17 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,93 - 6,85 (m, 3H), 6,57 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,54 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,51 (dt, J = 8,2, 2,8 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,42 (dt, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 5,06 (t, J = 4,2 Hz, 1H), 4,30 - 4,19 (m, 2H), 3,96 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,58 - 3,54 (m, 2H), 3,28 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 2,95 - 2,82 (m, 3H), 2,69 (dd, J = 15,9, 10,4 Hz, 1H), 2,44 (ddd, J = 13,9, 8,2, 5,7 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,11 - 2,03 (m, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 2H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,0 min, HI: 94,6 %. CE₅₀ de hGPR40 = 110 nM. CE₅₀ de hGPR40 IP1 = 8 nM.

Ejemplo 71

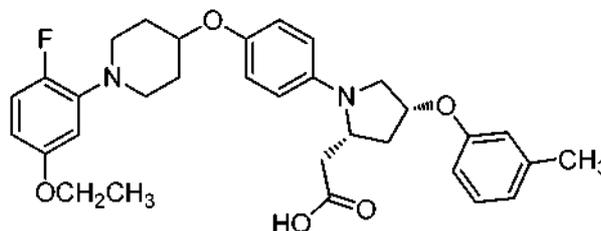
35 Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-iloxi)fenil)-4-(3-(trifluorometil)fenoxi)pirrolidin-2-il)acético



40 El Ejemplo 71 (23,9 mg, 0,040 mmol, rendimiento del 40 %) se preparó a partir de 3-(trifluorometil)fenol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 66. Anal. CL-EM calc. para C₃₂H₃₄F₄N₂O₅: 602,24, encontrado [M+H] 603,25. RMN ¹H (500 MHz, 1:1 de metanol-d₄:CDCl₃) δ 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 2H), 6,93 - 6,85 (m, 3H), 6,58 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 6,54 (dd, J = 6,9, 3,0 Hz, 1H), 6,42 (dt, J = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 5,17 - 5,12 (m, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 2H), 3,96 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 3,64 - 3,61 (m, 3H), 3,30 - 3,27 (m, 2H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,65 (dd, J = 15,9, 10,4 Hz, 1H), 2,49 (ddd, J = 14,1,8,2, 5,4 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 2H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,1 min, HI: 96,2 %. CE₅₀ de hGPR40 = 2 50 nM.

Ejemplo 72

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-iloxi)fenil)-4-(m-toliloxi)pirrolidin-2-il)acético



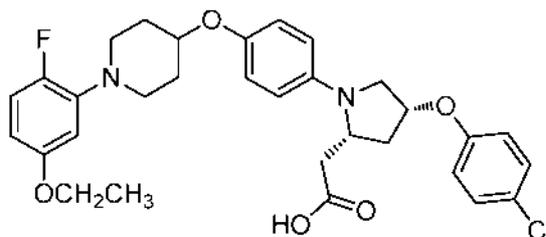
5

El Ejemplo 72 (13,5 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 24 %) se preparó a partir de m-cresol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 66. Anal. CL-EM calc. para $C_{32}H_{37}FN_2O_5$: 548,27, encontrado [M+H] 549,27. RMN 1H (500 MHz, 1:1 de metanol- d_4 : $CDCl_3$) δ 7,15 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,93 - 6,85 (m, 3H), 6,76 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,54 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,42 (dt, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 5,07 (s a, 1H), 4,30 - 4,19 (m, 3H), 3,97 (c, J = 6,9 Hz, 3H), 3,31 - 3,27 (m, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 3H), 2,70 (dd, J = 15,9, 10,4 Hz, 1H), 2,43 (ddd, J = 13,9, 8,2, 5,7 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,29 - 2,23 (m, 1H), 2,11 - 2,03 (m, 2H), 1,95 - 1,87 (m, 2H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,3 min, HI: 92,0 %. CE_{50} de hGPR40 = 170 nM.

10

Ejemplo 73

Ácido 2-((2R,4R)-4-(4-clorofenoxi)-1-(4-(1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-iloxi)fenil)pirrolidin-2-il)acético



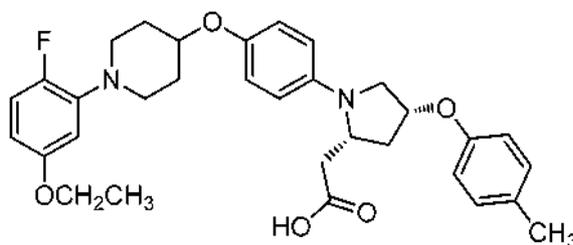
20

El Ejemplo 73 (18,1 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 32 %) se preparó a partir de 4-clorofenol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 66. Anal. CL-EM calc. para $C_{31}H_{34}ClFN_2O_5$: 568,21, encontrado [M+H] 569,22. RMN 1H (500 MHz, 1:1 de metanol- d_4 : $CDCl_3$) δ 7,26 - 7,20 (m, 2H), 6,93 - 6,83 (m, 5H), 6,57 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,54 (dd, J = 6,9, 3,0 Hz, 1H), 6,43 (dt, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 5,08 - 5,03 (m, 1H), 4,30 - 4,19 (m, 2H), 3,96 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,58 - 3,55 (m, 2H), 3,30 - 3,26 (m, 2H), 2,95 - 2,82 (m, 3H), 2,64 (dd, J = 15,9, 10,9 Hz, 1H), 2,44 (ddd, J = 14,0, 8,3, 5,4 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,07 (s a, 2H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,1 min, HI: 98,7 %. CE_{50} de hGPR40 = 1600 nM.

25

Ejemplo 74

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-iloxi)fenil)-4-(p-toliloxi)pirrolidin-2-il)acético



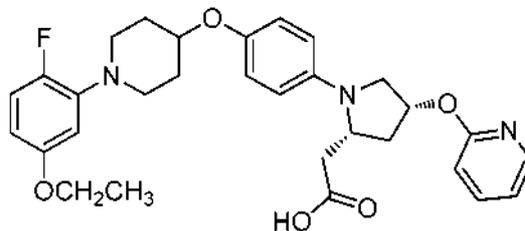
35

El Ejemplo 74 (18,7 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 34 %) se preparó a partir de p-cresol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 66. Anal. CL-EM calc. para $C_{32}H_{37}FN_2O_5$: 548,27, encontrado [M+H] 549,27. RMN 1H (500 MHz, 1:1 de metanol- d_4 : $CDCl_3$) δ 7,07 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,93 - 6,86 (m, 3H), 6,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,58 - 6,52 (m, 3H), 6,43 (dt, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 5,04 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,32 (s a, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 2H), 3,96 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,58 - 3,52 (m, 2H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 2,94 - 2,82 (m, 3H), 2,69 (dd, J = 15,9, 10,4 Hz, 1H), 2,42 (ddd, J = 13,9, 8,2, 5,7 Hz, 1H), 2,29 - 2,24 (m, 4H), 2,11 - 2,04 (m, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 2H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,3 min, HI: 98,2 %. CE_{50} de hGPR40 = 12 00 nM.

40

Ejemplo 75

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



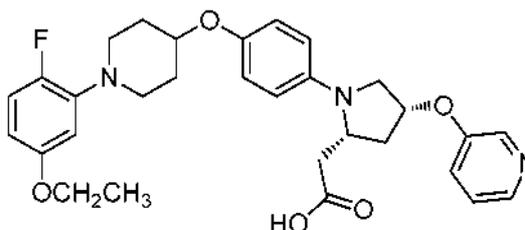
5

El Ejemplo 75 (23,1 mg, 0,043 mmol, rendimiento del 43 %) se preparó a partir de piridin-2-ol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 66. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{30}H_{34}FN_3O_5$: 535,25, encontrado [M+H] 536,26. RMN 1H (500 MHz, 1:1 de metanol- d_4 : $CDCl_3$) δ 7,79 (dd, J = 6,9, 1,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,46 (m, 1H), 6,99 - 6,93 (m, 2H), 6,93 - 6,85 (m, 3H), 6,61 - 6,56 (m, 2H), 6,46 (dt, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 6,42 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 5,41 - 5,35 (m, 1H), 4,40 (tt, J = 7,2, 3,4 Hz, 1H), 4,17 - 4,10 (m, J = 7,9 Hz, 1H), 3,97 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,81 - 3,76 (m, 1H), 3,75 - 3,65 (m, 1H), 3,37 - 3,33 (m, 2H), 2,99 - 2,87 (m, 4H), 2,32 (dd, J = 15,9, 9,9 Hz, 1H), 2,18 - 2,07 (m, 3H), 1,99 - 1,90 (m, 2H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,0 min, HI: 95,1 %. CE_{50} de *hGPR40* = 420 nM.

10

Ejemplo 76

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-iloxi)fenil)-4-(piridin-3-iloxi)pirrolidin-2-il)acético



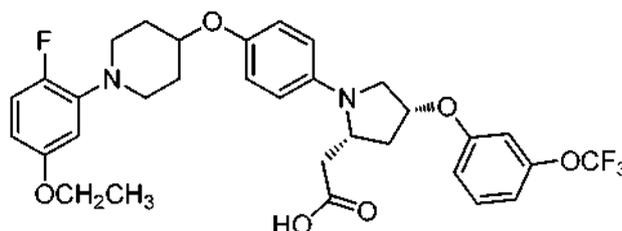
20

El Ejemplo 76 (13,4 mg, 0,025 mmol, rendimiento del 25 %) se preparó a partir de piridin-3-ol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 66. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{30}H_{34}FN_3O_5$: 535,25, encontrado [M+H] 536,25. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,20 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,4, 4,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 12,4, 8,9 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,60 - 6,49 (m, 3H), 6,46 (dt, J = 8,7, 3,3 Hz, 1H), 5,26 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,30 (dt, J = 7,6, 3,9 Hz, 1H), 3,97 (c, J = 6,9 Hz, 3H), 3,62 - 3,49 (m, 3H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 2,93 - 2,84 (m, 3H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,12 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,00 (s a, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,30 (t, J = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,5 min, HI: 95,9 %. CE_{50} de *hGPR40* = 860 nM.

25

Ejemplo 77

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-iloxi)fenil)-4-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)pirrolidin-2-il)acético



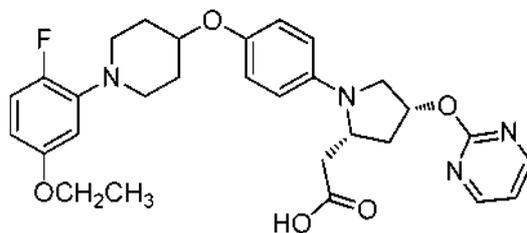
35

El Ejemplo 77 (11,2 mg, 0,018 mmol, rendimiento del 18 %) se preparó a partir de 3-(trifluorometoxi)fenol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 66. Anal. CL-EM calc. para $C_{32}H_{34}F_4N_2O_6$: 618,24, encontrado [M+H] 619,24. RMN 1H (500 MHz, 1:1 de metanol- d_4 : $CDCl_3$) δ 7,32 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,94 - 6,85 (m, 4H), 6,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,58 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,54 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,43 (dt, J = 8,7, 3,3 Hz, 1H), 5,13 - 5,07 (m, 1H), 4,35 (s a, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,96 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,61 - 3,60 (m, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 3H), 2,63 (dd, J = 115,9, 10,4 Hz, 1H), 2,47 (ddd, J = 14,0, 8,3, 5,9 Hz, 1H), 2,28 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,96 - 1,85 (m, 2H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,2 min, HI: 95,6 %. CE_{50} de *hGPR40* = 140 nM.

40

Ejemplo 78

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



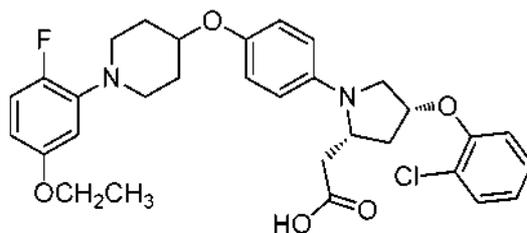
5

El Ejemplo 78 (6,8 mg, 0,013 mmol, rendimiento del 12 %) se preparó a partir de pirimidin-2-ol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 66. Anal. CL-EM calc. para $C_{29}H_{33}FN_4O_5$: 536,24, encontrado $[M+H]$ 537,25. RMN 1H (500 MHz, metanol- d_4) δ 7,10 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 3H), 6,66 - 6,57 (m, 3H), 6,47 (dt, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 5,73 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,37 - 4,24 (m, 2H), 3,99 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,78 - 3,65 (m, 4H), 3,01 - 2,85 (m, 5H), 2,81 - 2,68 (m, 1H), 2,58 (ddd, J = 14,5, 8,3, 5,9 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,10 (s a, 2H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,7 min, HI: 95,6 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 1600 nM.

10

Ejemplo 79

Ácido 2-((2R,4R)-4-(2-clorofenoxi)-1-(4-(1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-iloxi)fenil)pirrolidin-2-il)acético



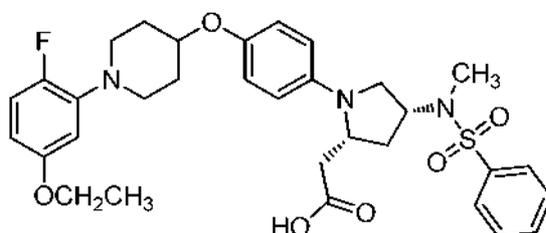
15

El Ejemplo 79 (16,8 mg, 0,030 mmol, rendimiento del 30 %) se preparó a partir de 2-clorofenol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 66. Anal. CL-EM calc. para $C_{31}H_{34}ClFN_2O_5$: 568,21, encontrado $[M+H]$ 569,22. RMN 1H (500 MHz, metanol- d_4) δ 7,37 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,25 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,98 - 6,86 (m, 4H), 6,61 - 6,54 (m, 3H), 6,45 (dt, J = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 5,18 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,34 - 4,24 (m, 3H), 3,99 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,03 - 2,85 (m, 6H), 2,49 (ddd, J = 14,1, 8,2, 5,4 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 2H), 1,98 - 1,87 (m, 2H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,1 min, HI: 96,9 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 740 nM.

20

Ejemplo 80

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-iloxi)fenil)-4-(N-metilfenilsulfonamido)pirrolidin-2-il)acético, TFA



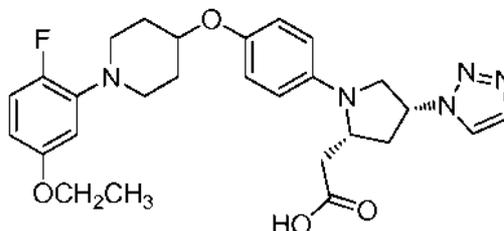
El Ejemplo 80 (8,5 mg, 0,014 mmol, rendimiento del 14 %) se preparó a partir de N-metilbenceno sulfonamida siguiendo el procedimiento del Ejemplo 66. Anal. CL-EM calc. para $C_{32}H_{38}FN_3O_6S$: 611,25, encontrado $[M+H]$ 612,25. RMN 1H (500 MHz, 1:1 de metanol- d_4 : $CDCl_3$) δ 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 4H), 6,91 (dd, J = 12,1, 8,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 6,64 - 6,53 (m, 3H), 6,45 (dt, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 4,49 (quint., J = 8,4 Hz, 1H), 4,32 (dt, J = 7,3, 3,5 Hz, 1H), 3,97 (c, J = 6,9 Hz, 3H), 3,36 - 3,33 (m, 2H), 3,29 - 3,18 (m, 2H), 2,98 - 2,91 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 2,34 (dt, J = 13,0, 7,6 Hz, 1H), 2,18 - 2,04 (m, 3H), 1,97 - 1,87 (m, 2H), 1,79 (dt, J = 12,9, 8,7 Hz, 1H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 4H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,9 min, HI: 96,9 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 46 00 nM.

35

40

Ejemplo 81

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-iloxi)fenil)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-2-il)acético



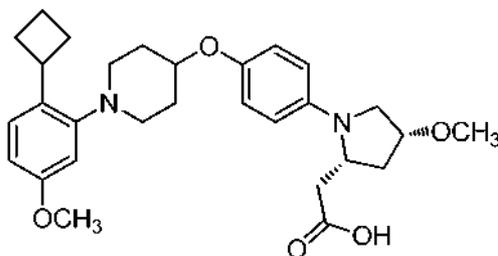
5

El Ejemplo 81 (13,7 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 27 %) se preparó a partir de 1H-1,2,3-triazol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 66. Anal. CL-EM calc. para $C_{27}H_{32}FN_5O_4$: 509,24, encontrado $[M+H]$ 510,29. RMN 1H (500 MHz, 1:1 de metanol- d_4 : $CDCl_3$) δ 7,66 - 7,63 (m, 2H), 6,94 - 6,85 (m, 3H), 6,64 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,55 (dd, $J = 7,2, 2,7$ Hz, 1H), 6,43 (dt, $J = 8,8, 3,0$ Hz, 1H), 5,33 - 5,26 (m, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 3H), 4,06 (dd, $J = 10,2, 4,7$ Hz, 1H), 3,97 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,79 (dd, $J = 10,2, 7,2$ Hz, 1H), 3,28 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 2,96 - 2,86 (m, 3H), 2,81 (dd, $J = 16,1, 2,7$ Hz, 1H), 2,66 (dt, $J = 13,9, 4,0$ Hz, 1H), 2,28 (dd, $J = 15,9, 10,4$ Hz, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 2H), 1,96 - 1,86 (m, 2H), 1,36 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,9 min, HI: 96,4 %. CE_{50} de $hGPR40 = 1000$ nM.

10

15 Ejemplo 82

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(2-ciclobutil-5-metoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, HCl



20

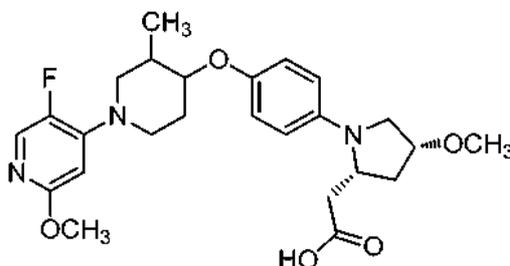
El Ejemplo 82 (sólido de color beige, 13 mg) se preparó a partir de ciclobutiltrifluoroborato potásico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 59. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{29}H_{38}N_2O_5$: 494,3, encontrado $[M+H]$ 495,3. RMN 1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 7,54 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,21 - 6,68 (m, 6H), 4,61 (s a, 1H), 4,26 - 3,96 (m, 1H), 3,84 - 3,67 (m, 3H), 3,65 - 3,56 (m, 2H), 3,54 - 3,44 (m, 1H), 3,40 - 3,16 (m, 12H), 2,75 - 2,48 (m, 2H), 2,44 - 2,20 (m, 4H), 2,10 (s a, 3H), 1,97 (s a, 1H). HPLC analítica: TR = 8,4 min, HI: 95,0 %. CE_{50} de $hGPR40 = 310$ nM.

25

Ejemplo 83, Isómero 1 e Isómero 2

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, Isómero 1 e Isómero 2

30



35

83A. (3,4-*trans*)-1-Bencil-3-metilpiperidin-4-ol: A una solución de 1-bencil-3-metilpiperidin-4-ona (1,00 g, 4,92 mmol) en MeOH (3 ml) y agua (7 ml), se le añadió ácido fosfórico ac. al 85 % (0,33 ml, 5,7 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a -10 °C. Se añadió en tres porciones $NaBH_4$ (373 mg, 9,86 mmol) durante 1 h y la mezcla de reacción se calentó lentamente a ta y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con agua, se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar 83A (1,00 g, 4,87 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. Anal. CL-EM calc. para $C_{13}H_{19}NO$: 205,30, encontrado $[M+H]$ 206,0. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 - 7,32 (m, 5H), 3,48 (s, 2H), 3,11 - 3,18 (m, 1H), 2,76 - 2,89 (m, 2H), 1,99 - 2,06 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,54 - 1,67 (m, 4H), 0,94 (d, $J = 5,2$ Hz, 3H).

40

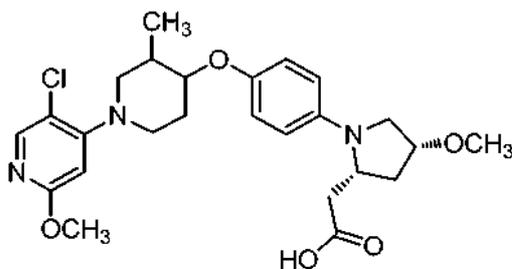
83B. (3,4-*trans*)-3-Metilpiperidin-4-ol: A una solución de 83A (1,0 g, 4,9 mmol) en MeOH (5 ml) y THF (5 ml), se le añadió Pd al 10 %/C (0,259 g, 0,244 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta en una atmósfera de H₂ (1 atm) durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para proporcionar 83B (0,47 g, 4,1 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un aceite de color pardo. Anal. CL-EM calc. para C₆H₁₃NO: 115,1, encontrado [M+H] 116,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,72 - 2,97 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,03 (dd, J = 12,24, 10,86 Hz, 1H), 1,67 - 1,76 (m, 1H), 1,15 - 1,28 (m, 2H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

83C. (3,4-*trans*)-1-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol: A una solución de 83B (0,45 g, 3,9 mmol) en DMSO (1,3 ml), se le añadieron 4-bromo-5-fluoro-2-metoxipiridina (0,805 g, 3,91 mmol) y K₂CO₃ (0,810 g, 5,86 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 83C (0,57 g, 2,4 mmol, rendimiento del 61 %) en forma de un sólido de color blanco. Anal. CL-EM calc. para C₁₂H₁₇FN₂O₂: 240,1, encontrado [M+H] 241,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26 - 7,77 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,66 - 3,70 (m, 2H), 3,32 - 3,36 (m, 1H), 2,82 - 2,89 (m, 1H), 2,49 - 2,55 (m, 1H), 2,00 - 2,04 (m, 1H), 1,65 - 1,74 (m, 2H), 1,51 - 1,57 (m, 1H), 1,03 (d, J = 7,00 Hz, 3H).

El Ejemplo 83, Isómero 1 e Isómero 2 se prepararon a partir de 83C en forma de isómeros individuales siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17, Ejemplo 83, Isómero 1 (sólido blanquecino, 15,4 mg). Anal. CL-EM calc. para C₂₅H₃₂FN₃O₅: 473,2, encontrado [M+H] 474,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (d, J = 5,46 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,04 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 9,10 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 6,71 Hz, 1H), 4,04 - 4,09 (m, 1H), 3,96 - 4,02 (m, 1H), 3,85 - 3,93 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 - 3,63 (m, 2H), 3,38 - 3,41 (m, 1H), 3,29 - 3,37 (m, 4H), 2,94 - 3,02 (m, 1H), 2,72 - 2,79 (m, 1H), 2,58 - 2,64 (m, 1H), 2,32 - 2,43 (m, 1H), 1,99 - 2,19 (m, 3H), 1,86 - 1,94 (m, 1H), 1,47 - 1,59 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,65 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 7,5 min, HI: 97,2 %. CE₅₀ de hGPR40 = 48 00 nM. Ejemplo 83, Isómero 2 (sólido blanquecino, 12,2 mg). Anal. CL-EM calc. para C₂₅H₃₂FN₃O₅: 473,2, encontrado [M+H] 474,2. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (d, J = 5,46 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,97 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 8,97 Hz, 2H), 6,28 (d, J = 6,65 Hz, 1H), 4,04 - 4,08 (m, 1H), 3,85 - 4,02 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,55 - 3,62 (m, 2H), 3,38 - 3,41 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,26 - 3,28 (m, 1H), 2,94 - 3,02 (m, 1H), 2,71 - 2,79 (m, 1H), 2,56 - 2,63 (m, 1H), 2,32 - 2,40 (m, 1H), 1,99 - 2,19 (m, 3H), 1,85 - 1,92 (m, 1H), 1,48 - 1,59 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,65 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 7,6 min, HI: 94,9 %. CE₅₀ de hGPR40 = 370 nM.

Ejemplo 84, Isómero 1 e Isómero 2

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



84A. 4-Hidroxi-3-metilpiperidin-1-carboxilato de (3,4-*trans*)-*tert*-butilo: A una solución de 83B (2,8 g, 24 mmol) en NaOH ac. 1 M (73 ml, 73 mmol) y THF (8 ml) a 0 °C, se le añadió Boc₂O (6,21 ml, 26,7 mmol) seguido de agua (80 ml) y THF (22 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se calentó a ta y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 84A (3,7 g, 17 mmol, rendimiento del 71 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,10 - 4,18 (m, 2H), 3,25 - 3,37 (m, 1H), 2,79 - 2,90 (m, 1H), 1,88 - 1,97 (m, 1H), 1,38 - 1,56 (m, 12H), 1,02 (d, J = 6,56 Hz, 3H).

84B. 4-(4-((2S,4R)-2-(Cianometil)-4-metoxipirrolidin-1-il)fenoxi)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de (3,4-*trans*)-*tert*-butilo: 84B (aceite de color amarillo pálido, 300 mg) se preparó a partir de 84A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₄H₃₅N₃O₄: 429,2, encontrado [M+H] 430,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,50 (d, J = 9,04 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 9,04 Hz, 2H), 4,05 - 4,12 (m, 2H), 3,84 - 3,92 (m, 2H), 3,72 - 3,79 (m, 1H), 3,48 - 3,52 (m, 1H), 3,36 - 3,40 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,96 - 3,06 (m, 1H), 2,67 - 2,83 (m, 3H), 2,31 - 2,37 (m, 1H), 2,15 - 2,24 (m, 1H), 1,80 - 2,02 (m, 2H), 1,49 - 1,53 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,05 (d, J = 6,65 Hz, 3H).

84C. 2-((2S,4R)-4-Metoxi-1-(4-(((3,4-*trans*)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-2-il)acetónitrilo, HCl: A una solución de 84B (150 mg, 0,349 mmol) en dioxano (0,5 ml), se le añadió una solución 4 M de HCl en dioxano (0,20 ml, 0,80 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó lentamente a ta y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró para dar 84C (120 mg, 0,328 mmol, rendimiento del 94 %) en forma de un semisólido.

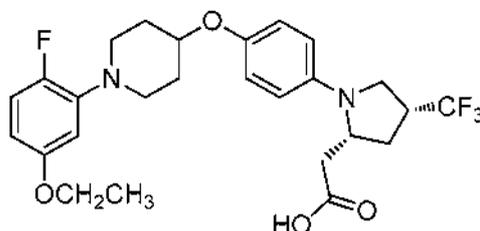
84D. 2-((2S,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acetónitrilo, Isómero 1 e Isómero 2: A una solución de 84C (100 mg, 0,273 mmol) en DMSO (91 µl), se le

- añadió K_2CO_3 (189 mg, 1,37 mmol) seguido de 27B (60,8 mg, 0,273 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. de FI seguido de SFC quiral para recuperar 84D, Isómero 1 e Isómero 2 en forma de isómeros individuales. 84D, Isómero 1 (22 mg, 0,047 mmol, rendimiento del 17 %) se aisló en forma de un aceite de color amarillo pálido. Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{31}ClN_4O_3$: 470,99, encontrado [M+H] 471,0. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 6,89 - 6,91 (m, 2H), 6,50 - 6,54 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,05 - 4,13 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (td, J = 8,66, 4,08 Hz, 1H), 3,58 - 3,65 (m, 2H), 3,51 (d, J = 10,60 Hz, 1H), 3,36 - 3,41 (m, 4H), 2,88 - 2,96 (m, 1H), 2,68 - 2,79 (m, 3H), 2,31 - 2,37 (m, 1H), 2,15 - 2,25 (m, 1H), 2,01 - 2,15 (m, 2H), 1,69 - 1,80 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,71 Hz, 3H). 84D, Isómero 2 (24 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 19 %) aceite de color amarillo pálido. Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{31}ClN_4O_3$: 470,99, encontrado [M+H] 471,0. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 6,89 - 6,91 (m, 2H), 6,50 - 6,54 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,06 - 4,13 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (td, J = 8,64, 4,17 Hz, 1H), 3,58 - 3,65 (m, 2H), 3,48 - 3,53 (m, 1H), 3,35 - 3,41 (m, 4H), 2,89 - 2,96 (m, 1H), 2,68 - 2,79 (m, 3H), 2,31 - 2,37 (m, 1H), 2,02 - 2,25 (m, 3H), 1,70 - 1,80 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,71 Hz, 3H).
- 15 El Ejemplo 84, Isómero 1 e Isómero 2 se prepararon como isómeros individuales a partir de 84D, Isómero 1 e Isómero 2 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, Ejemplo 84, Isómero 1 (sólido de color pardo, 12 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{32}ClN_3O_5$: 489,2, encontrado [M+H] 490,3. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,03 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 8,01 Hz, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,04 - 4,09 (m, 1H), 3,96 - 4,02 (m, 1H), 3,85 - 3,93 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 - 3,63 (m, 2H), 3,38 - 3,41 (m, 1H), 3,29 - 3,37 (m, 4H), 2,94 - 3,02 (m, 1H), 2,72 - 2,79 (m, 1H), 2,58 - 2,64 (m, 1H), 2,32 - 2,43 (m, 1H), 1,99 - 2,19 (m, 3H), 1,86 - 1,94 (m, 1H), 1,47 - 1,59 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,68 Hz, 3H). HPLC analítica (gradiente de 12 min, parada de 15 min): TR = 10,8 min, HI: 95,7 %. CE_{50} de hGPR40 = 730 nM. Ejemplo 84, Isómero 2 (sólido de color pardo, 10 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{32}ClN_3O_5$: 489,2, encontrado [M+H] 490,3. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,31 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,97 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 8,97 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,04 - 4,08 (m, 1H), 3,85 - 4,02 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,55 - 3,62 (m, 2H), 3,38 - 3,41 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,26 - 3,28 (m, 1H), 2,94 - 3,02 (m, 1H), 2,71 - 2,79 (m, 1H), 2,56 - 2,63 (m, 1H), 2,32 - 2,40 (m, 1H), 1,99 - 2,19 (m, 3H), 1,85 - 1,92 (m, 1H), 1,48 - 1,59 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,65 Hz, 3H). HPLC analítica (gradiente de 25 min, parada de 30 min): TR = 17,4 min, HI: 98,3 %. CE_{50} de hGPR40 = 180 nM.

Ejemplo 85

30

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



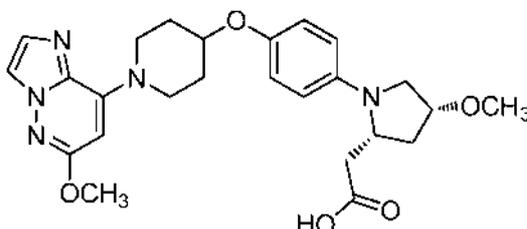
- 35 85A. 1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-ol: Una mezcla de 4-etoxi-1,2-difluorobenceno (17,5 ml, 126 mmol), piperidin-4-ol (39,2 g, 379 mmol), DMSO (42 ml) y piridina (21,1 ml) en un matraz equipado con un condensador de reflujo en una atmósfera de nitrógeno se calentó a 140 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con 4/1 de hexanos/EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. al 2 %, agua y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 85A (10,6 g, 44,2 mmol, rendimiento del 35 %) en forma de un aceite de color amarillo. Anal. CL-EM calc. para $C_{13}H_{18}FNO_2$: 239,29, encontrado [M+H] 240,1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,90 (dd, J = 12,3, 8,8 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,39 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 3,97 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,89 - 3,78 (m, 1H), 3,41 - 3,30 (m, 2H), 2,82 (ddd, J = 12,2, 9,5, 3,0 Hz, 2H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,74 (dtd, J = 12,9, 9,2, 3,7 Hz, 2H), 1,53 - 1,46 (m, 1H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
- 45 85B. 4-Metilbencenosulfonato de 1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-ilo: A una solución de 85A (10,4 g, 43,4 mmol) y TsCl (12,4 g, 65,1 mmol) en CH_2Cl_2 (108 ml), se le añadió gota a gota piridina (35,1 ml, 434 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 85B (13,4 g, 34,1 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $C_{20}H_{24}FNO_4S$: 393,47, encontrado [M+H] 394,1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 6,88 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,39 (dt, J = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 4,69 (tt, J = 7,4, 3,8 Hz, 1H), 3,96 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,22 (ddd, J = 11,8, 7,3, 4,0 Hz, 2H), 2,90 (ddd, J = 11,8, 7,6, 3,9 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,03 - 1,86 (m, 4H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
- 50 85C. 1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-4-(4-yodofenoxi)piperidina: Una solución de 4-yodofenol (5,62 g, 25,6 mmol), 85B (6,704 g, 17,04 mmol) y Cs_2CO_3 (16,7 g, 51,1 mmol) en DMF anhidra (43 ml) se calentó a 55 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua, y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 85C (3,99 g, 9,04 mmol, rendimiento del 53 %) en forma de un sólido de color blanco. Anal.

CL-EM calc. para $C_{19}H_{21}FINO_2$: 441,28, encontrado $[M+H]$ 442,0. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 - 7,51 (m, 2H), 6,91 (dd, $J = 12,1,8,8$ Hz, 1H), 6,76 - 6,67 (m, 2H), 6,53 (dd, $J = 7,4, 3,0$ Hz, 1H), 6,40 (dt, $J = 8,8, 3,2$ Hz, 1H), 4,42 (tt, $J = 7,2, 3,6$ Hz, 1H), 3,98 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,31 (ddd, $J = 11,6, 7,8, 3,5$ Hz, 2H), 2,98 (ddd, $J = 11,8, 8,0, 3,5$ Hz, 2H), 2,17 - 2,05 (m, 2H), 2,02 - 1,90 (m, 2H), 1,39 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

5 El Ejemplo 85 (aceite de color pardo, 28 mg) se preparó a partir de 1K y 85C siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{26}H_{30}F_4N_2O_4$: 510,52, encontrado $[M+H]$ 511,2. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,01 (dd, $J = 8,8, 12,5$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,54 (dd, $J = 2,9, 7,5$ Hz, 1H), 6,47 (td, $J = 3,2, 8,8$ Hz, 1H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 4,15 - 4,06 (m, 1H), 3,98 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,52 - 3,45 (m, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 4H), 2,93 - 2,85 (m, 4H), 2,13 - 1,97 (m, 3H), 1,93 - 1,85 (m, 1H), 1,79 - 1,69 (m, 2H), 1,34 - 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). HPLC analítica (gradiente de 25 min, parada de 30 min): TR = 18,6 min, HI: 95,0 %. CE_{50} de hGPR40 = 32 0 nM. CE_{50} de hGPR40 IP1 = 70 nM.

Ejemplo 86

15 Ácido 2-((2R,4R)-4-metoxi-1-(4-((1-(6-metoximidazo[1,2-b]piridazin-8-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-2-il)acético, TFA



20 86A. 4-(4-((2S,4R)-2-(Cianometil)-4-metoxipirrolidin-1-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo: 86A se preparó a partir de piperidin-4-ol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 84. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{23}H_{33}N_3O_4$: 415,53, encontrado $[M+H]$ 416,4.

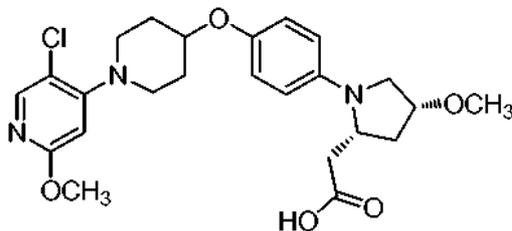
25 86B. 2-((2R,4R)-4-Metoxi-1-(4-(piperidin-4-iloxi)fenil)pirrolidin-2-il)acetato de metilo: A una solución de MeOH (15 ml) y CH_2Cl_2 (20 ml) a 0 °C se le añadió AcCl (10,0 ml, 141 mmol). La mezcla de reacción se calentó a *ta* y se agitó durante 30 min. Esta solución se añadió a 86A (0,500 g, 1,203 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a *ta* durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar 86B (0,320 g, 0,918 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un aceite gomoso de color pardo claro. Anal. CL-EM calc. para $C_{19}H_{28}N_2O_4$: 348,44, encontrado $[M+H]$ 349,2.

30 86C. 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(6-Cloroimidazo[1,2-b]piridazin-8-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acetato de metilo: A una solución de 86B (0,150 g, 0,430 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió a 8-bromo-6-cloroimidazo[1,2-b]piridazina (0,150 g, 0,646 mmol) y K_2CO_3 (0,178 g, 1,29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 86C (0,060 g, 0,120 mmol, rendimiento del 28 %) en forma de un aceite gomoso de color pardo claro. Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{30}ClN_5O_4$: 499,99, encontrado $[M+H]$ 500. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,57 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 2H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,54 - 3,48 (m, 1H), 3,41 - 3,39 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,69 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 4H), 2,03 - 1,95 (m, 2H).

45 Ejemplo 86: A una solución de 86C (0,025 g, 0,050 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió metóxido sódico (0,027 g, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se acidificó con HCl ac. 1,5 M a pH 2 y el producto se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. de FI para proporcionar el Ejemplo 86 (0,010 g, 0,020 mmol, rendimiento del 40 %) en forma de un aceite gomoso de color pardo claro. Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{31}N_5O_5$: 481,54, encontrado $[M+]$ 482,6. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,88 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,51 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 5,92 (s, 1H), 4,45 - 4,39 (m, 3H), 4,06 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,74 - 3,68 (m, 2H), 3,30 - 3,29 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,67 (td, $J = 1,9, 3,7$ Hz, 1H), 2,63 (dd, $J = 2,6, 15,2$ Hz, 1H), 2,33 - 2,30 (m, 1H), 2,19 - 2,11 (m, 3H), 1,72 - 1,62 (m, 2H). HPLC analítica (columna XBridge Phenil, gradiente de 12 min, parada de 15 min): TR = 7,0 min, HI: 95,0 %. CE_{50} de hGPR40 = 4700 nM.

Ejemplo 87

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, TFA



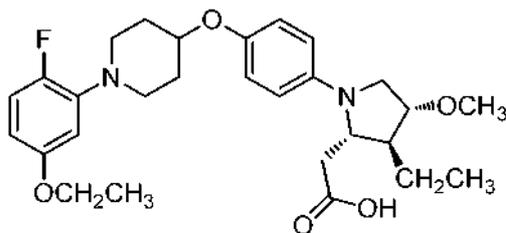
5

El Ejemplo 87 (sólido de color pardo, 5,8 mg) se preparó a partir de 112A y 4A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, Anal. de CL-EM calc. para $C_{24}H_{30}ClN_3O_5$: 475,97, encontrado $[M+]$ 476,2. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,97 (s, 1H), 6,94 - 6,88 (m, 2H), 6,86 - 6,70 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 3,2, 7,1 Hz, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,43 - 3,35 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 2,98 - 2,16 (m, 2H), 2,65 - 2,60 (m, 1H), 2,51 - 2,50 (m, 1H), 2,44 - 2,40 (m, 1H), 2,10 - 2,04 (m, 3H), 2,02 - 1,80 - 1,74 (m, 2H). HPLC analítica (columna XBridge Phenil, gradiente de 12 min, parada de 15 min): TR = 8,9 min, HI: 95,0 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 350 nM.

10

Ejemplo 88

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-etil-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, TFA



20

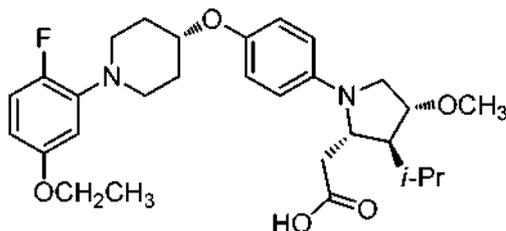
El Ejemplo 88 (espuma incolora, 44 mg) se preparó a partir de bromuro de etilmagnesio siguiendo el procedimiento del Ejemplo 118. Anal. CL-EM calc. para $C_{28}H_{37}FN_2O_5$: 500,2, encontrado $[M+H]$ 501,2. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,01 (dd, J = 12,4, 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,54 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 3H), 6,47 (dt, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 4,39 - 4,22 (m, 1H), 3,98 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,82 - 3,61 (m, 2H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 3,31 - 3,22 (m, 5H), 2,97 - 2,81 (m, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,49 - 2,38 (m, 1H), 2,07 - 1,94 (m, 3H), 1,81 - 1,67 (m, 2H), 1,36 - 1,14 (m, 5H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 10,4 min, HI: 97,2 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 2 50 nM.

25

Ejemplo 89

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-isopropil-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, TFA

30



35

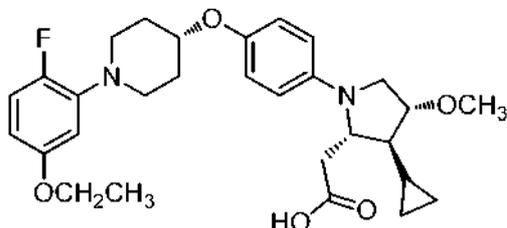
El Ejemplo 89 (47 mg, rendimiento del 31 %) se preparó a partir de bromuro de isopropilmagnesio siguiendo el procedimiento del Ejemplo 118. Anal. CL-EM calc. para $C_{29}H_{39}FN_2O_5$: 514,2, encontrado $[M+H]$ 515,2. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,00 (dd, J = 12,4, 8,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,58 - 6,49 (m, 3H), 6,46 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,35 - 4,23 (m, 1H), 3,97 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,91 - 3,80 (m, 2H), 3,42 - 3,29 (m, 2H), 3,29 - 3,20 (m, 5H), 2,96 - 2,83 (m, 2H), 2,56 (dd, J = 14,9, 3,0 Hz, 1H), 2,40 (dd, J = 14,7, 10,3 Hz, 1H), 2,06 - 1,93 (m, 3H), 1,78 - 1,67 (m, 2H), 1,61 - 1,49 (m, 1H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,85 (dd, J = 6,9, 4,7 Hz, 6H). HPLC analítica: TR = 10,9 min, HI: 97,7 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 320 nM.

40

Ejemplo 90

Ácido 2-((2S,3S,4R)-3-ciclopropil-1-(4-(((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, TFA

5



El Ejemplo 90 (62 mg, rendimiento del 22 %) se preparó a partir de bromuro de ciclopropilmagnesio siguiendo el procedimiento del Ejemplo 118. Anal. CL-EM calc. para $C_{29}H_{37}FN_2O_5$: 512,2, encontrado $[M+H]$ 513,1. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,01 (dd, J = 12,5, 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,60 - 6,51 (m, 3H), 6,47 (dt, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 4,29 (dt, J = 7,7, 3,9 Hz, 1H), 3,97 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,52 - 3,36 (m, 2H), 3,27 (s, 5H), 2,89 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 2,58 (dd, J = 15,2, 3,1 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 15,2, 10,6 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,82 - 1,64 (m, 2H), 1,54 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,64 - 0,53 (m, 1H), 0,44 (ddd, J = 16,4, 8,4, 4,3 Hz, 2H), 0,30 - 0,11 (m, 2H). HPLC analítica: TR = 10,8 min, HI: 98,9 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 190 nM.

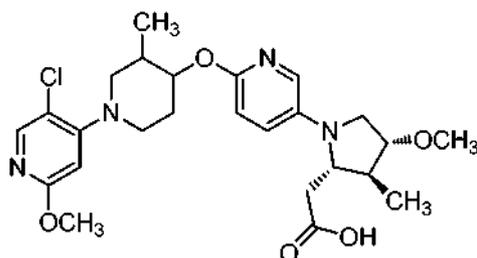
10

15

Ejemplo 91

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

20



El Ejemplo 91 (polvo de color verde, 17 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 132A y 118F siguiendo el procedimiento del Ejemplo 118. Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{33}ClN_4O_5$: 504,2, encontrado $[M+H]$ 505,1. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (s, 1H), 7,64 - 7,38 (m, 1H), 7,27 - 7,07 (m, 1H), 6,95 - 6,71 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,79 - 4,53 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,73 - 3,58 (m, 2H), 3,55 - 3,47 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,01 - 2,88 (m, 1H), 2,76 - 2,56 (m, 2H), 2,39 - 2,26 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 2,06 - 1,93 (m, 1H), 1,71 - 1,55 (m, 1H), 0,97 (dd, J = 13,8, 6,9 Hz, 6H). HPLC analítica: TR = 7,64 min, HI: 96,5 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 190 nM. CE_{50} de $hGPR40$ IP1 = 18 nM.

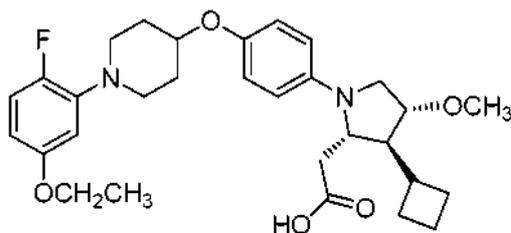
25

30

Ejemplo 92

Ácido 2-((2S,3S,4R)-3-ciclobutil-1-(4-(((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, TFA

35



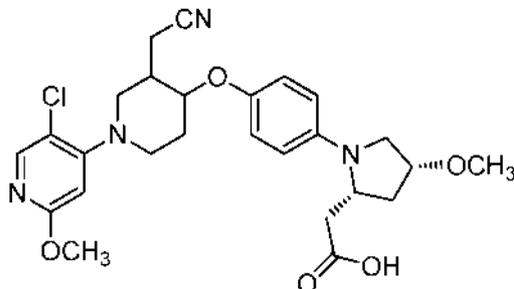
El Ejemplo 92 (23 mg) se preparó a partir de bromuro de ciclobutilmagnesio siguiendo el procedimiento del Ejemplo 118. Anal. CL-EM calc. para $C_{30}H_{39}FN_2O_5$: 526,2, encontrado $[M+H]$ 527,3. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,06 - 6,82 (m, 3H), 6,63 - 6,35 (m, 3H), 4,40 - 4,18 (m, 1H), 3,98 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 3,37 - 3,16 (m, 8H), 2,95 - 2,79 (m, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,25 - 1,87 (m, 5H), 1,83 - 1,56 (m, 5H), 1,31 (t, J = 6,9 Hz, 3H). CE_{50} de $hGPR40$ = 37 00 nM.

40

Ejemplo 93

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(cianometil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, TFA

5



93A. 2-((2R,4R)-1-(4-Hidroxifenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acetato de metilo: 93A se preparó a partir de 23D siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Anal. CL-EM calc. para $C_{14}H_{19}NO_4$: 265,31, encontrado: [M+H] 266,1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,90 - 6,69 (m, 2H), 6,50 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 1H), 4,09 - 4,01 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,52 - 3,40 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,35 - 3,33 (m, 1H), 2,82 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,61 (dd, J = 15,3, 10,5 Hz, 1H), 2,24 - 2,08 (m, 2H).

10

93B. 4-Hidroxipiperidin-1,3-dicarboxilato de (3,4-cis)-1-*terc*-butil 3-etilo: En un matraz de 1 l con agua corriente (240 ml) se añadió sacarosa (24,0 g, 11,1 mmol) y levadura de panadería (24,0 g, 11,1 mmol). La mezcla se agitó a 32 °C durante 30 min y después se añadió 4-oxopiperidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butil 3-etilo (3,00 g, 11,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 32 °C durante 60 h. La mezcla de reacción se filtró a través de CELITE® y la pasta se lavó con CH_2Cl_2 (3 x). El filtrado se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 93B (2,22 g, 8,12 mmol, rendimiento del 74 %) en forma de un sólido de color blanco. Anal. CL-EM calc. para $C_{13}H_{23}NO_5$: 273,33, encontrado [M+Na] 296,1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,27 (s a, 1H), 4,18 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,00 (s a, 1H), 3,76 - 3,63 (m, 1H), 3,39 (s a, 1H), 3,27 (ddd, J = 13,5, 11,3, 3,2 Hz, 1H), 2,98 (s a, 1H), 2,67 - 2,55 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 1H), 1,69 - 1,63 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

15

20

93C. 4-Hidroxil-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de (3,4-cis)-*terc*-butilo: A una solución de 93B (1,48 g, 5,41 mmol) en THF (54 ml) a 0 °C se le añadió en porciones LAH (0,247 g, 6,50 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente a ta. La mezcla de reacción se agitó durante 7 h y después se enfrió a 0 °C. Se añadieron secuencialmente agua (0,2 ml), NaOH ac. al 15 % (0,2 ml) y agua (0,6 ml) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 0,5 h, la mezcla se filtró a través de CELITE® y se concentró. El material en bruto se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 93C (1,00 g, 4,32 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $C_{11}H_{21}NO_4$: 231,29, encontrado [M+H] 176,1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,21 - 4,14 (m, 1H), 3,83 - 3,70 (m, 2H), 3,52 (dd, J = 13,2, 4,0 Hz, 2H), 3,44 - 3,32 (m, 2H), 3,23 (s a, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,69 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

25

30

93D. (3,4-cis)-3-(Hidroximetil)piperidin-4-ol, TFA: A una solución de 93C (1,00 g, 4,32 mmol) en CH_2Cl_2 (22 ml) se le añadió TFA (3,33 ml, 43,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta y se concentró para dar 93D (1,70 g, 4,73 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de una espuma incolora. Anal. CL-EM calc. para $C_6H_{13}NO_2$: 131,1, encontrado: [M+H] 132,0.

35

93E. (3,4-cis)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(hidroximetil)piperidin-4-ol: A una solución de 93D (1,55 g, 4,32 mmol) y K_2CO_3 (2,69 g, 19,4 mmol) en DMSO (14,4 ml) se le añadió 27B (1,01 g, 4,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 93E (0,680 g, 2,49 mmol, rendimiento del 58 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $C_{12}H_{17}ClN_2O_3$: 272,1, encontrado: [M+H] 273,1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 1H), 3,93 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,23 - 3,14 (m, 4H), 2,97 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,71 (s a, 1H), 2,13 - 2,06 (m, 1H), 1,98 - 1,88 (m, 2H).

40

45

93F. (3,4-cis)-3-(((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)metil)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-ol, Isómero 1: A una solución de 93E (0,68 g, 2,5 mmol) en DMF (13 ml) se le añadieron imidazol (0,25 g, 3,7 mmol) y TBDPS-Cl (0,71 ml, 2,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 93F (0,90 g, 1,8 mmol, rendimiento del 71 %) en forma de un aceite incoloro. El material racémico se purificó por SFC quiral. 93F, Isómero 1 (0,99 g, 1,9 mmol, rendimiento del 36 %) se obtuvo en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $C_{28}H_{35}ClN_2O_3Si$: 510,2, encontrado: [M+H] 511,1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (s, 1H), 7,72 - 7,59 (m, 4H), 7,49 - 7,32 (m, 6H), 6,24 (s, 1H), 4,22 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 3,99 (dt, J = 12,3, 6,1 Hz, 2H), 3,89 - 3,84 (m, 4H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 3,18 - 3,14 (m, 1H), 3,13 - 3,04 (m, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,91 - 1,82 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

50

55

93G. 2-((2R,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-3-(((*terc*-Butildifenilsilil)oxi)metil)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acetato de metilo: A una solución de 93A (96 mg, 0,19 mmol), 93F (52 mg,

0,20 mmol) y Bu₃P (74 µl, 0,30 mmol) en tolueno (2,3 ml) se le añadió ADDP (76 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se sometió a ultrasonidos durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en hexanos (5 ml), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 93G (73 mg, 0,096 mmol, rendimiento del 51 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₄₂H₅₂ClN₃O₆Si: 757,3, encontrado:

5 [M+H] 758,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 2H), 7,60 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 2H), 7,45 - 7,33 (m, 4H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,24 (td, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 4,08 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,98 - 3,84 (m, 5H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (dd, J = 12,0, 1,9 Hz, 1H), 3,53 - 3,44 (m, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 4H), 2,95 - 2,78 (m, 3H), 2,63 (dd, J = 15,4, 10,6 Hz, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 3H), 1,86 - 1,72 (m, 1H), 1,06 (s, 9H).

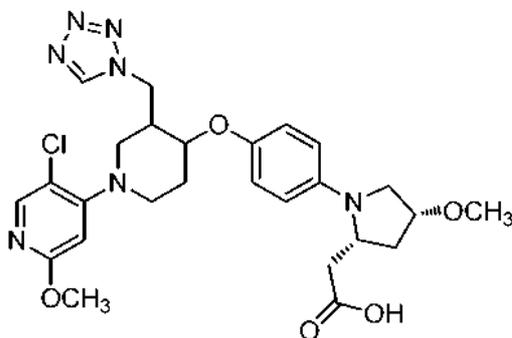
10 93H. 2-((2R,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(hidroximetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acetato de metilo. Isómero 1: A una solución de 93G (500 mg, 0,659 mmol) en THF (3,3 ml) se le añadió una solución 1 M de TBAF (989 µl, 0,989 mmol) en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 93H (313 mg, 0,602 mmol, rendimiento del 91 %). Anal. CL-EM calc. para C₂₆H₃₄ClN₃O₆: 519,2, encontrado [M+H] 520,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 7,00 - 6,84 (m, 2H), 6,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,28 - 4,08 (m, 3H), 3,99 - 3,80 (m, 4H), 3,76 - 3,67 (m, 3H), 3,59 (dd, J = 12,0, 2,1 Hz, 1H), 3,53 - 3,43 (m, 2H), 3,41 - 3,32 (m, 4H), 2,91 - 2,76 (m, 3H), 2,65 (dd, J = 15,5, 10,5 Hz, 1H), 2,33 - 2,10 (m, 4H), 1,95 - 1,81 (m, 1H), 1,61 (s, 1H).

15 93I. 2-((2R,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(cianometil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acetato de metilo: A una solución de 93H (54 mg, 0,10 mmol) en CH₂Cl₂ (1,3 ml) a 0 °C se le añadieron TEA (43 µl, 0,31 mmol) y MsCl (16 µl, 0,21 mmol). Después de 0,5 h, la reacción se interrumpió con agua y se diluyó con CH₂Cl₂. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl ac. 1 N, K₂HPO₄ ac. 1,5 M y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El material en bruto se disolvió en DMSO (0,6 ml) y se añadió NaCN (9,8 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante una noche. La reacción se interrumpió con agua, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 93I (27 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₂₇H₃₃ClN₄O₅: 528,2, encontrado [M+H]: 529,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 6,98 - 6,82 (m, 2H), 6,63 - 6,47 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,24 - 4,00 (m, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,76 - 3,60 (m, 4H), 3,57 - 3,45 (m, 2H), 3,41 - 3,29 (m, 4H), 2,98 - 2,56 (m, 6H), 2,48 - 2,34 (m, 1H), 2,24 - 2,09 (m, 3H), 1,86 (d, J = 9,9 Hz, 1H).

El Ejemplo 93 (23 mg, rendimiento del 71 %) se preparó como un isómero individual a partir de 93I siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₆H₃₁ClN₄O₅: 514,2, encontrado [M+H] 515,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,05 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,54 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,11 - 4,03 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,48 - 3,35 (m, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 4H), 2,95 - 2,90 (m, 1H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,62 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,40 (dd, J = 15,0, 10,6 Hz, 1H), 2,24 - 2,07 (m, 2H), 2,01 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,63 (d, J = 9,9 Hz, 1H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,5 min, HI: 99,2 %. CE₅₀ de hGPR40 = 2300 nM.

Ejemplo 94

40 Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-3-((1H-tetrazol-1-il)metil)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, TFA



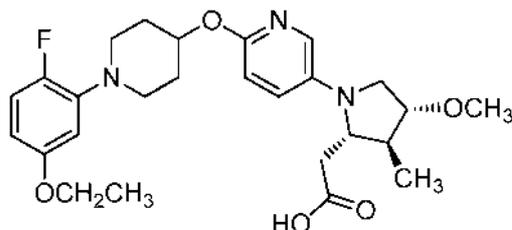
45 94A. 2-((2R,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-3-((1H-tetrazol-1-il)metil)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acetato de metilo: A una solución de 93H (25 mg, 0,048 mmol), 1,2,3,4-tetrazol (3,7 mg, 0,053 mmol) y Ph₃P (19 mg, 0,072 mmol) en THF (0,48 ml) se le añadió DEAD (11 µl, 0,072 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se lavó con HCl ac. 0,5 N, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 94A (20 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 73 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₂₇H₃₄ClN₇O₅: 571,2, encontrado [M+H] 572,2.

55 El Ejemplo 94 (5,6 mg, rendimiento del 23 %) se preparó como un isómero individual a partir de 94A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₆H₃₂ClN₇O₅: 557,2, encontrado [M+H] 558,2. RMN ¹H

(500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,01 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,07 - 4,98 (m, 1H), 4,96 - 4,88 (m, 1H), 4,15 (s a, 1H), 4,06 (s a, 1H), 3,99 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,38 (t, J = 9,9 Hz, 2H), 3,32 - 3,22 (m, 4H), 2,93 (s a, 1H), 2,77 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 2,55 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 2,01 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 1,65 (d, J = 10,5 Hz, 1H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,5 min, HI: 98,0 %. CE_{50} de hGPR40 = 34 00 nM.

Ejemplo 95

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

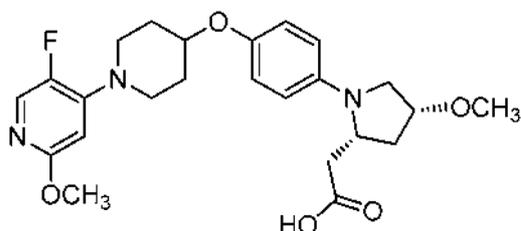


95A. 2-((1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)-5-yodopiridina: A una solución de 85A (1,00 g, 4,18 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (10 ml) se le añadió K_2CO_3 (1,73 g, 12,5 mmol). Después de 10 minutos de agitación, se añadió 2-fluoro-5-yodopiridina (1,86 g, 8,36 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas a 200 °C durante 90 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 96B (0,190 g, 0,421 mmol, rendimiento del 10 %). Anal. CL-EM calc. para $C_{18}H_{20}FN_2O_2$: 442,27, encontrado $[M+H]$ 443,0. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (dd, J = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 7,3, 2,9 Hz, 1H), 6,44 - 6,39 (m, J = 8,9, 3,2, 3,2 Hz, 1H), 5,21 - 5,11 (m, J = 8,0, 4,0, 4,0 Hz, 1H), 4,00 (c, J = 1,0 Hz, 2H), 3,42 - 3,30 (m, 2H), 3,05 - 2,94 (m, J = 12,0, 8,7, 3,3 Hz, 2H), 2,22 - 2,09 (m, J = 9,3, 6,5, 3,3 Hz, 2H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 95: Ejemplo 95 se preparó a partir de 95A y 118F siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. El compuesto final se convirtió desde una sal de TFA a una base libre ajustando a un pH de 8 con $NaHCO_3$ ac. sat., extrayendo con CH_2Cl_2 (3 x), secando ($MgSO_4$), concentrando a sequedad y liofilizando para producir el Ejemplo 95 (0,017 g, 0,035 mmol, rendimiento del 15 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Anal. CL-EM calc. para $C_{26}H_{34}FN_3O_5$: 487,56, encontrado $[M+H]$ 488,2. RMN 1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 7,70 (dd, J = 9,7, 3,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 11,9, 9,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 6,8, 3,1 Hz, 1H), 6,76 (dt, J = 8,9, 3,4 Hz, 1H), 5,03 - 4,90 (m, 1H), 4,03 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,82 - 3,70 (m, 2H), 3,62 (ddd, J = 12,3, 9,0, 3,4 Hz, 2H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 3,42 - 3,27 (m, 5H), 2,74 - 2,62 (m, 2H), 2,52 - 2,41 (m, J = 7,3 Hz, 1H), 2,39 - 2,26 (m, 2H), 2,20 - 2,05 (m, 2H), 1,35 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 7,3 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 7,8 min, HI: 97,2 %. CE_{50} de hGPR40 = 510 nM.

Ejemplo 96

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, sal de dietilamonio

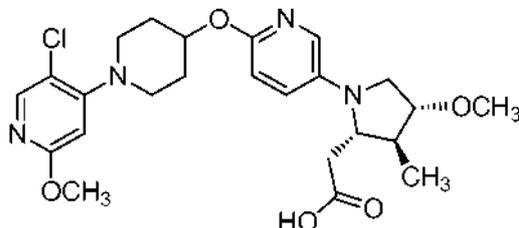


El Ejemplo 96 se preparó a partir de piperidin-4-ol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 83. Anal. CL-EM calc. para $C_{24}H_{30}FN_3O_5$: 459,51, encontrado $[M+H]$ 460,2. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,07 - 3,93 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 3,30 (m, 3H), 3,26 (m, 3H), 2,77 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,38 - 2,33 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,0 - 1,93 (m, 4H). HPLC analítica (XBridge Phenil): TR = 6,8 min, HI: 96,0 %. CE_{50} de hGPR40 = 840 nM. CE_{50} de hGPR40 IP1 = 520 nM.

Ejemplo 97

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

5

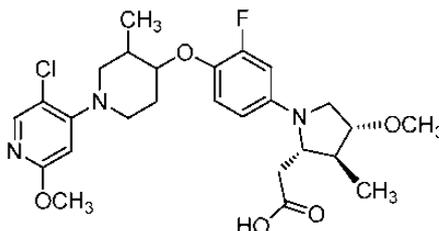


97A. 5-Cloro-4-(4-((5-yodopiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-2-metoxipiridina: A una solución de 112A (0,331 g, 1,36 mmol) en DMF (4 ml) a 0 °C se le añadió NaH al 60 % (0,163 g, 4,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min. Se añadió 2-fluoro-5-yodopiridina (0,606 g, 2,72 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó a ta durante 15 min. El disolvente se retiró a presión reducida y la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 97A (0,460 g, 0,929 mmol, rendimiento del 68 %) en forma de un sólido de color blanco. Anal. CL-EM calc. para C₁₆H₁₇ClIN₃O₂: 445,68, encontrado [M+H] 445,9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (dd, J = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,26 - 5,15 (m, J = 7,6, 3,8, 3,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,47 - 3,34 (m, 2H), 3,13 - 3,01 (m, J = 11,9, 8,3, 3,3 Hz, 2H), 2,22 - 2,10 (m, 2H), 2,03 - 1,90 (m, J = 12,6, 8,3, 4,0, 4,0 Hz, 2H).

El Ejemplo 97 se preparó a partir de 97A y 118F siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. El compuesto final se convirtió en un compuesto neutro siguiendo el procedimiento del Ejemplo 95 para producir el Ejemplo 97 (0,015 g, 0,030 mmol, rendimiento del 20 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Anal. CL-EM calc. para C₂₄H₃₁ClIN₄O₅: 490,98, encontrado [M+H] 491,2. RMN ¹H (400 MHz, acetónitrilo-d₃) δ 7,95 (s, 1H), 7,46 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,9, 3,2 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,08 - 4,95 (m, J = 7,8, 7,8, 3,9, 3,9 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,70 - 3,59 (m, 2H), 3,44 - 3,32 (m, 5H), 3,30 (s, 3H), 3,08 - 2,96 (m, J = 12,2, 8,7, 3,1 Hz, 2H), 2,70 - 2,48 (m, 2H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 2H), 1,88 - 1,73 (m, 2H), 0,97 (d, J = 1,0 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 6,8 min, HI: 97,6 %. CE₅₀ de hGPR40 = 110 nM.

Ejemplo 98

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



98A. 5-Cloro-4-((3,4-trans)-4-(2-fluoro-4-yodofenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-2-metoxipiridina: A una solución de 119A, Isómero 1 (220 mg, 0,857 mmol) y 2-fluoro-4-yodofenol (204 mg, 0,857 mmol) en tolueno (6 ml) se le añadió Bu₃P (0,317 ml, 1,29 mmol). Mientras se agitaba, se añadió en tres porciones ADDP (324 mg, 1,29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h y después se agitó a ta durante 16 h. Se añadieron hexanos (50 ml) a la mezcla y se formó un sólido de color blanco. La mezcla se filtró y el filtrado se recogió, se concentró y se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 98A (286 mg, 0,600 mmol, rendimiento del 70 %) en forma de un aceite de color blanco. Anal. CL-EM calc. para C₁₈H₁₉ClFIN₂O₂: 476, encontrado [M+H] 477,0. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,95 (s, 1H), 7,38 - 7,47 (m, 2H), 6,77 - 6,88 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,48 - 3,60 (m, 2H), 2,79 - 2,94 (m, 1H), 2,65 (dd, J = 9,24, 12,54 Hz, 1H), 2,16 (tdd, J = 2,26, 4,40, 13,09 Hz, 2H), 1,84 (d, J = 10,34 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 6,60 Hz, 3H).

98B. ((2R,3S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)metanol: Una mezcla de 98A (180 mg, 0,378 mmol), 118F (54,8 mg, 0,378 mmol), Cul (10 mg, 0,057 mmol) y NaOH (52 mg, 1,3 mmol) se purgó con argón. Se añadió n-BuOH (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 h. La reacción se interrumpió con agua (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se purificaron por cromatografía de sílice para proporcionar 98B (447 mg, 0,142 mmol, rendimiento del 72 %) en forma de un aceite de color amarillo. Anal. CL-EM calc. para C₂₅H₃₃ClFN₃O₄: 493,0, encontrado [M+H] 494,1. RMN ¹H (400 MHz,

CD₂Cl₂) δ 7,94 (s, 1H), 6,93 (t, J = 9,24 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 2,97, 14,20 Hz, 1H), 6,32 (ddd, J = 0,99, 2,92, 8,86 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,84 - 3,86 (m, 4H), 3,66 - 3,75 (m, 2H), 3,61 - 3,65 (m, 2H), 3,48 - 3,56 (m, 3H), 3,41 - 3,48 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 2,78 (d, J = 1,98 Hz, 1H), 2,56 - 2,65 (m, 2H), 2,44 (d, J = 7,26 Hz, 1H), 2,06 - 2,16 (m, 2H), 1,81 (d, J = 10,34 Hz, 1H), 1,16 (d, J = 6,60 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 7,26 Hz, 3H).

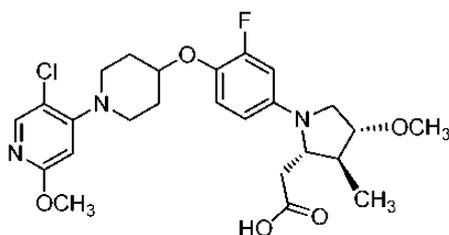
5 98C. Metanosulfonato de ((2R,3S,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)metilo: A una solución de 98B (70 mg, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0 °C se le añadieron NEt₃ (0,054 ml, 0,38 mmol) y MsCl (0,024 ml, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min. La reacción se interrumpió con agua (5 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl ac. 0,5 N, KH₂PO₄ ac. 1,5 M y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para obtener 98C (65 mg, 0,11 mmol, rendimiento del 80 %). Anal. CL-EM calc. para C₂₆H₃₅ClFN₃O₅S: 571,1, encontrado [M+H] 572,0.

10 98D. 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acetonitrilo: A una mezcla de 98C (65 mg, 0,11 mmol) y NaCN (45 mg, 0,91 mmol) se le añadió DMSO (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 12 h. La reacción se interrumpió con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se purificaron por cromatografía de sílice para proporcionar 98D (43 mg, 0,085 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₂₆H₃₂ClFN₄O₃: 502,2, encontrado [M+H] 503,2. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,89 - 7,99 (m, 1H), 6,96 (t, J = 9,13 Hz, 1H), 6,18 - 6,40 (m, 3H), 3,84 (s, 4H), 3,63 - 3,76 (m, 3H), 3,43 - 3,56 (m, 5H), 3,36 (s, 3H), 2,73 - 2,83 (m, 2H), 2,51 - 2,66 (m, 2H), 2,03 - 2,18 (m, 2H), 1,11 - 1,18 (m, 3H), 1,04 (d, J = 7,26 Hz, 3H).

Ejemplo 98: A una solución de 98D (40 mg, 0,080 mmol) en EtOH (0,5 ml) se le añadió 6 M KOH ac. (0,27 ml, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 125 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se acidificó a pH 2 con HCl ac. 1 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. de FI para dar Ejemplo 98 (15 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 36 %) en forma de un aceite de color blanquecino como un solo isómero. Anal. CL-EM calc. para C₂₆H₃₃ClFN₃O₅: 521,2, encontrado [M+H] 522,2. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,93 (s, 1H), 6,95 (t, J = 9,24 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 2,86, 13,86 Hz, 1H), 6,20 - 6,29 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62 - 3,76 (m, 3H), 3,48 - 3,56 (m, 2H), 3,38 - 3,45 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,73 - 2,87 (m, 3H), 2,59 (dd, J = 9,46, 12,32 Hz, 1H), 2,41 (d, J = 7,48 Hz, 1H), 2,00 - 2,18 (m, 2H), 1,80 (d, J = 10,34 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,60 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 7,26 Hz, 3H). HPLC analítica (método ZORBAX®, partida de Disolvente B al 0 %): TR = 8,33 min, HI: 100 %. CE₅₀ de hGPR40 = 102 nM. CE₅₀ de hGPR40 IP1 = 100 nM.

Ejemplo 99

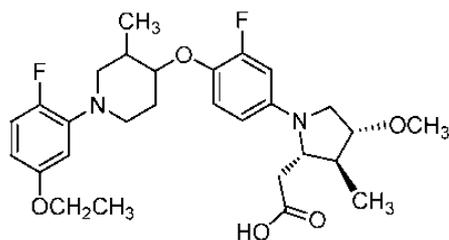
35 Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acético



40 El Ejemplo 99 (sólido de color amarillo, 23 mg) se preparó a partir de 112A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 98. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₅H₃₁ClFN₃O₅: 507,2, encontrado [M+H] 508,2. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,95 (s, 1H), 6,96 (t, J = 9,13 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 13,86 Hz, 1H), 6,23 - 6,31 (m, 2H), 4,21 (td, J = 3,71, 7,32 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,60 - 3,78 (m, 2H), 3,39 - 3,50 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,99 (ddd, J = 3,30, 8,14, 11,88 Hz, 2H), 2,78 (s a, 2H), 2,42 (d, J = 6,38 Hz, 1H), 2,00 - 2,11 (m, 2H), 1,85 - 1,99 (m, 2H), 1,01 (d, J = 7,04 Hz, 3H). HPLC analítica (método ZORBAX®, partida de Disolvente B al 0 %): TR = 8,1 min, HI: 96 %. CE₅₀ de hGPR40 = 289 nM. CE₅₀ de hGPR40 IP1 = 2 90 nM.

Ejemplo 100

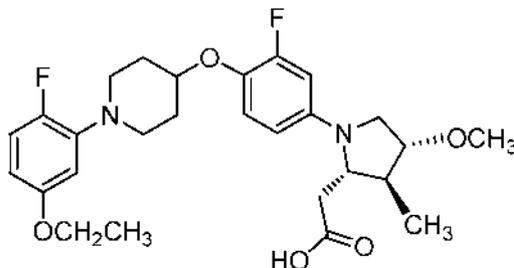
50 Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acético



El Ejemplo 100 (aceite de color amarillo, 9 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 43I, Isómero 2 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 98. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{28}H_{36}F_2N_2O_5$: 518,2, encontrado [M+H] 519,2.
 5 RMN 1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,91 - 7,00 (m, 1H), 6,85 - 6,90 (m, 1H), 6,48 (dd, J = 2,97, 7,37 Hz, 1H), 6,38 (td, J = 3,16, 8,86 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 3,96 (c, J = 7,04 Hz, 2H), 3,61 - 3,76 (m, 3H), 3,30 - 3,49 (m, 7H), 2,69 (t, J = 10,34 Hz, 3H), 2,46 - 2,57 (m, 1H), 2,34 - 2,45 (m, 1H), 2,01 - 2,16 (m, 2H), 1,78 (d, J = 10,56 Hz, 1H), 1,36 (t, J = 7,04 Hz, 3H), 1,24 - 1,31 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,60 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 5,28 Hz, 2H). HPLC analítica (método ZORBAX®, partida de Disolvente B al 0 %): TR = 8,4 min, HI: 100 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 110 nM.

Ejemplo 101

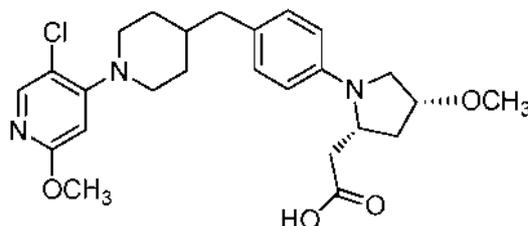
Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acético



El Ejemplo 101 (aceite de color amarillo, 35 mg) se preparó a partir de 85C siguiendo el procedimiento del Ejemplo 98. Anal. CL-EM calc. para $C_{27}H_{34}F_2N_2O_5$ 504,2, encontrado [M+H] 505,2. RMN 1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 6,80 - 6,97 (m, 2H), 6,48 (dd, J = 2,86, 7,26 Hz, 1H), 6,17 - 6,42 (m, 3H), 4,07 (s a, 1H), 3,94 (c, J = 7,04 Hz, 2H), 3,70 (d, J = 15,41 Hz, 1H), 3,60 (s a, 1H), 3,36 - 3,46 (m, 2H), 3,21 - 3,35 (m, 5H), 2,82 (t, J = 9,35 Hz, 3H), 2,49 - 2,68 (m, 1H), 2,39 (s a, 1H), 1,97 (s a, 2H), 1,76 - 1,91 (m, 2H), 1,35 (t, J = 7,04 Hz, 3H), 0,89 - 1,02 (m, 3H). HPLC analítica (método ZORBAX®, partida de Disolvente B al 0 %): TR = 8,0 min, HI: 100 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 180 nM.

Ejemplo 102

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)metil)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético



102A. 2-((2S,4R)-1-(4-Bromofenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acetónitrilo: 102A se preparó a partir de 4A y 1-bromo-4-yodobenceno siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. CL-EM calc. para $C_{13}H_{15}BrN_2O$: 295,18, encontrado [M+H] 295,0, 297,0. RMN 1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,35 - 7,29 (m, 2H), 6,53 - 6,41 (m, 2H), 4,18 - 4,05 (m, 2H), 3,50 (dt, J = 10,8, 1,1 Hz, 1H), 3,41 - 3,34 (m, 4H), 2,80 - 2,73 (m, 2H), 2,38 - 2,28 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 1H).

102B. 4-(4-((2S,4R)-2-(Cianometil)-4-metoxipirrolidin-1-il)encil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo: A una solución de 4-metilenopiperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (178 mg, 0,901 mmol) en THF (3 ml) se le añadió una solución 0,5 M de 9-BBN en THF (1,80 ml, 0,901 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 68 °C durante 1,5 h. La solución resultante se añadió a una mezcla en agitación de 102A (266 mg, 0,901 mmol), K_2CO_3 (249 mg, 1,80 mmol) y $PdCl_2(dppf)$ (33 mg, 0,045 mmol) en DMF/agua (2 ml/0,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 5 h. La reacción se interrumpió con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por

5 cromatografía de sílice para proporcionar 102B (120 mg, 0,290 mmol, rendimiento del 32 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $C_{24}H_{35}N_3O_3$: 413,2, encontrado [M+H] 414,0. RMN 1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,03 (d, J = 8,58 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 8,58 Hz, 2H), 3,95 - 4,16 (m, 4H), 3,50 (s, 1H), 3,33 - 3,42 (m, 4H), 2,74 (d, J = 9,68 Hz, 2H), 2,43 (d, J = 6,60 Hz, 2H), 2,29 (d, J = 0,88 Hz, 2H), 2,16 - 2,24 (m, 1H), 1,49 - 1,63 (m, 6H), 1,42 (s, 9H).

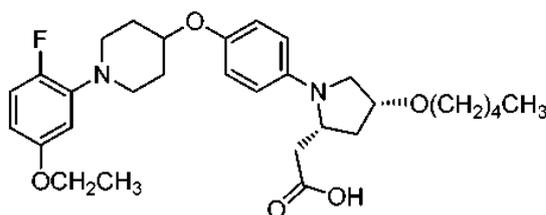
10 102C. 2-((2R,4R)-4-Metoxi-1-(4-(piperidin-4-ilmetil)fenil)pirrolidin-2-il)acetato de metilo: 102B (120 mg, 0,290 mmol) se disolvió en una solución de HCl ~3,0 M en $CH_2Cl_2/MeOH$ [10 ml, preparada mediante la adición de AcCl (2,6 ml) a 3/2 de $CH_2Cl_2/MeOH$ (10 ml) a 0 °C y después agitando a ta durante 30 min]. La solución resultante se agitó a ta durante una noche y después se evaporó. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 (15 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para producir 102C (99 mg, 0,286 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un aceite de color pardo. Anal. CL-EM calc. para $C_{20}H_{30}N_2O_3$: 346,2, encontrado [M+H] 347,0.

15 102D. 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)metil)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acetato de metilo: Una solución de 102C (48 mg, 0,14 mmol), 27B (37 mg, 0,17 mmol) y K_2CO_3 (57,4 mg, 0,416 mmol) en DMSO (1,5 ml) se calentó a 90 °C durante una noche. La reacción se interrumpió con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 102D (25 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 37 %) en forma de un aceite de color amarillo. Anal. CL-EM calc. para $C_{26}H_{34}ClN_3O_4$: 487,1, encontrado [M+H] 488,2.

20 El Ejemplo 102 (aceite de color blanco, 4 mg) se preparó a partir de 102D siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{25}H_{32}ClN_3O_4$: 473,9, encontrado [M+H] 474,1. RMN 1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,92 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,58 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 8,58 Hz, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,08 (s a, 2H), 3,75 - 3,91 (m, 4H), 3,49 - 3,61 (m, 3H), 3,30 - 3,46 (m, 4H), 2,78 - 2,94 (m, 1H), 2,43 - 2,68 (m, 5H), 2,13 - 2,24 (m, 1H), 1,73 (d, J = 12,54 Hz, 3H), 1,34 - 1,51 (m, 2H). HPLC analítica (método ZORBAX®, partida de Disolvente B al 0 %): TR = 8,3 min, HI: 94 %. CE_{50} de hGPR40 = 952 nM. CE_{50} de hGPR40 IP1 = 950 nM.

Ejemplo 103

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



35 103A. 4-Hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-*tert*-butilo: Se disolvió ácido (2R,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (6,98 g, 30,2 mmol) en THF anhidro (123 ml) y se enfrió a -10 °C. Después se añadieron 4-metilmorfolina (3,5 ml, 32 mmol) y cloroforniato de isobutilo (4,2 ml, 32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se filtró y se añadió gota a gota a una solución de $NaBH_4$ (2,28 g, 60,4 mmol) en agua (16 ml) enfriada a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se calentó lentamente a ta. La reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. sat. y el producto se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 103A (5,98 g, 27,5 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite incoloro, que se solidificó para dar un sólido de color blanco después de un periodo de reposo. Anal. CL-EM calc. para $C_{10}H_{19}NO_4$: 217,26, encontrado [M+H] 218,0. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4,35 - 4,09 (m, 2H), 4,09 - 3,88 (m, 2H), 3,67 - 3,33 (m, 3H), 2,44 - 2,24 (m, 1H), 2,07 - 1,71 (m, 2H), 1,53 - 1,40 (m, 9H).

40 103B. 2-(((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)metil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-*tert*-butilo: A una solución de 103A (3,00 g, 13,8 mmol) en DMF (69 ml) se le añadió TBDPS-Cl (3,9 ml, 15 mmol) e imidazol (1,41 g, 20,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (5x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 103B (2,58 g, 5,66 mmol, rendimiento del 41 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $C_{26}H_{37}NO_4Si$: 455,66, encontrado [M+H] 456,1. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 - 7,60 (m, 4H), 7,48 - 7,34 (m, 6H), 4,78 (d, J = 11,0 Hz, 0,5H), 4,50 (d, J = 10,2 Hz, 0,5H), 4,37 - 4,20 (m, 1,5H), 4,01 (s a, 1H), 3,89 (d, J = 9,4 Hz, 0,5H), 3,62 - 3,42 (m, 3H), 2,45 - 2,29 (m, 1H), 2,12 - 1,96 (m, 1H), 1,54 - 1,43 (s, 4,5H), 1,29 (s, 4,5H), 1,08 (s, 9H).

55 103C. 2-(((*tert*-Butildifenilsilil)oxi)metil)-4-(pentiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-*tert*-butilo: A una solución de 103B (5,00 g, 11,0 mmol) en THF (50 ml) enfriada a 0 °C se le añadió NaH al 60 % (1,58 g, 65,8 mmol). Se añadió 1-bromopentano (9,94 g, 65,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 67 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 103C (4,00 g, 7,61 mmol,

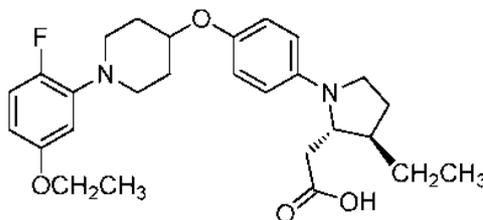
rendimiento del 69 %) en forma de un aceite gomoso de color amarillo. Anal. CL-EM calc. para $C_{31}H_{47}NO_4Si$: 525,80, encontrado $[M+H]$ 527,0.

103D. 2-(Hidroximetil)-4-(pentiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,4R)-*tert*-butilo: A una solución de 103C (4,35 g, 8,27 mmol) en THF (50 ml) se le añadió una solución 1 M de TBAF en THF (17 ml, 17 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 103D (2,00 g, 6,96 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un aceite gomoso de color amarillo.

El Ejemplo 103 (aceite de color pardo, 36,2 mg) se preparó a partir de 85C y 103D siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{36}H_{41}FN_2O_5$: 528,30, encontrado $[M+H]$ 529,3. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,01 (dd, J = 8,8, 12,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,56 - 6,43 (m, 4H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 4,14 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,97 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,96 - 3,85 (m, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 2H), 3,48 - 3,38 (m, 5H), 2,92 - 2,83 (m, 2H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,49 - 2,41 (m, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,95 (m, 3H), 1,78 - 1,67 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 2H), 1,35 - 1,25 (m, 6H), 0,91 - 0,83 (m, 3H). HPLC analítica (gradiente de 25 min, parada de 30 min): TR = 23,2 min, HI: 99,0 %. CE_{50} de hGPR40 = 120 nM.

Ejemplo 104

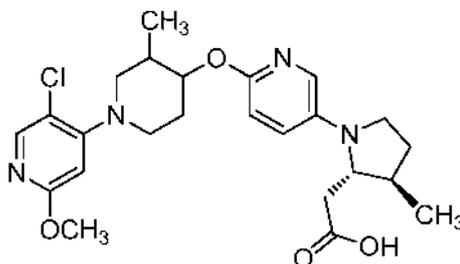
20 Ácido 2-((2S,3R)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-3-metilpirrolidin-2-il)acético, TFA



El Ejemplo 104 (aceite de color pardo, 9,1 mg) se preparó a partir de 85C y ácido (2R,3R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metilpirrolidin-2-carboxílico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{26}H_{33}FN_2O_4$: 456,24, encontrado $[M+H]$ 457,2. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,01 (dd, J = 8,8, 12,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,56 - 6,44 (m, 4H), 4,31 - 4,27 (m, 1H), 3,97 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,33 - 3,22 (m, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 3H), 2,93 - 2,84 (m, 2H), 2,60 - 2,53 (m, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 3H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 3H), 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,2 Hz, 3H). HPLC analítica (gradiente de 12 min, parada de 15 min): TR = 9,2 min, HI: 99,0 %. CE_{50} de hGPR40 = 2 50 nM.

Ejemplo 105

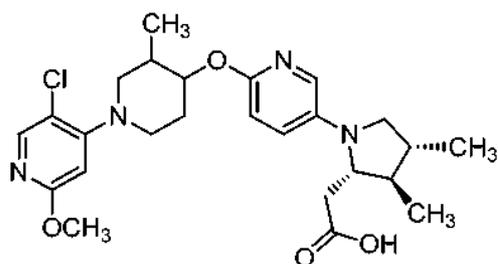
35 Ácido 2-((2S,3R)-1-(6-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-3-metilpirrolidin-2-il)acético



El Ejemplo 105 (sólido blanquecino, 21,3 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 132A y ácido (2R,3R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metilpirrolidin-2-carboxílico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. de CL-EM calc. para $C_{24}H_{31}ClN_4O_4$: 474,20, encontrado $[M+H]$ 475,2. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,03 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 2,9, 8,9 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,68 (dt, J = 4,1, 9,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,58 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,48 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 3,36 - 3,26 (m, 1H), 3,21 - 3,11 (m, 1H), 2,91 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 2,78 - 2,61 (m, 1H), 2,49 - 2,45 (m, 1H), 2,30 - 2,22 (m, 4H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), 1,67 - 1,50 (m, 2H), 0,97 - 1,10 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3H). HPLC analítica (gradiente de 12 min, parada de 15 min): TR = 9,6 min, HI: 99,0 %. CE_{50} de hGPR40 = 60 nM.

Ejemplo 106

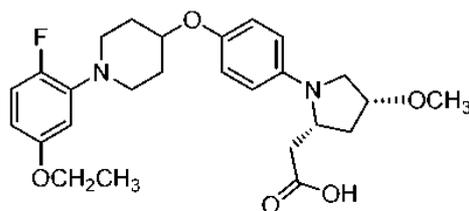
50 Ácido 2-((2S,3R,4R)-1-(6-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-3,4-dimetilpirrolidin-2-il)acético



El Ejemplo 106 (sólido blanquecino, 31,2 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 132A y ácido (2R,3R,4R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3,4-dimetilpirrolidin-2-carboxílico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₅H₃₃ClN₄O₄: 489,22, encontrado [M+H] 490,1. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,46 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 3,1, 8,9 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,70 (dt, J = 4,3, 9,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,60 - 3,54 (m, 1H), 3,53 - 3,45 (m, 2H), 3,39 (dd, J = 6,8, 9,4 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 2,92 (dt, J = 2,5, 11,8 Hz, 1H), 2,71 - 2,61 (m, 2H), 2,30 - 2,17 (m, 2H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,67 - 1,56 (m, 1H), 1,07 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 3H). HPLC analítica (gradiente de 12 min, parada de 15 min): TR = 10,5 min, HI: 99,0 %. CE₅₀ de hGPR40 = 170 nM.

Ejemplo 107

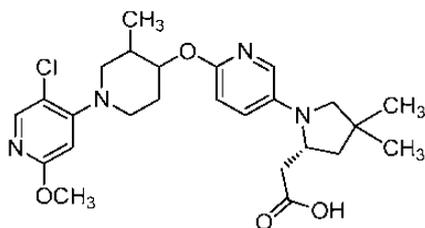
Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, TFA



El Ejemplo 107 (sólido de color pardo, 31,8 mg) se preparó a partir de 85C y 4A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₆H₃₃FN₂O₅: 472,24, encontrado [M+H] 473,0. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,02 (dd, J = 8,8, 12,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,60 - 6,51 (m, 3H), 6,50 - 6,44 (m, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 4,08 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 3,98 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,94 - 3,99 (m, 1H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,22 - 3,31 (m, 3H), 2,95 - 2,84 (m, 2H), 2,63 (dd, J = 2,9, 15,2 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 10,4, 15,2 Hz, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 2,06 - 1,95 (m, 3H), 1,80 - 1,68 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H). HPLC analítica (gradiente de 12 min, parada de 15 min): TR = 10,6 min, HI: 99,0 %. CE₅₀ de hGPR40 = 160 nM.

Ejemplo 109

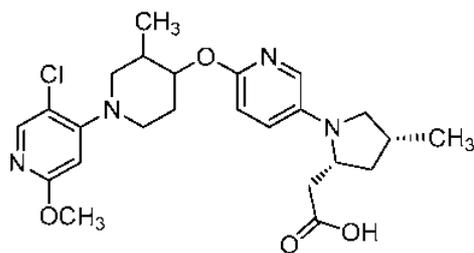
Ácido 2-((R)-1-(6-(((3,4-trans)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4,4-dimetilpirrolidin-2-il)acético, TFA



El Ejemplo 109 (sólido blanquecino, 10 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 132A y ácido (R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-dimetilpirrolidin-2-carboxílico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₅H₃₃ClN₄O₄: 488,22, encontrado [M+H] 489,0. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,46 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 3,0, 8,9 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,72 - 4,66 (m, 1H), 4,03 - 3,96 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,52 - 3,45 (m, 2H), 3,21 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,96 - 2,80 (m, 2H), 2,76 - 2,62 (m, 2H), 2,27 - 2,13 (m, 2H), 2,07 - 1,92 (m, 2H), 1,67 - 1,57 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 0,99 - 0,91 (m, 6H). HPLC analítica (gradiente de 12 min, parada de 15 min): TR = 10,8 min, HI: 99,0 %. CE₅₀ de hGPR40 = 230 nM.

Ejemplo 110

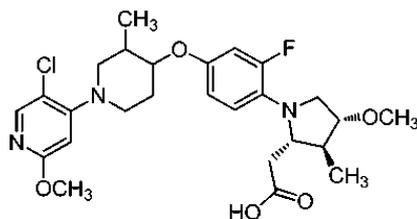
Ácido 2-((2R,4R)-1-(6-(((3,4-trans)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-metilpirrolidin-2-il)acético



El Ejemplo 110 (sólido blanquecino, 16 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 132A y ácido (2R,4R)-1-(*tert*-butoxi-carbonil)-4-metilpirrolidin-2-carboxílico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{24}H_{31}ClN_4O_4$: 474,20, encontrado $[M+H]$ 475,0. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,04 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 2,4, 9,1 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,74 - 4,67 (m, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,53 - 3,46 (m, 2H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 3,01 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,96 - 2,88 (m, 1H), 2,77 - 2,64 (m, 2H), 2,46 - 2,38 (m, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 2H), 2,14 (dd, J = 9,7, 15,2 Hz, 1H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,65 - 1,59 (m, 1H), 1,49 - 1,41 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz, 3H). HPLC analítica (gradiente de 12 min, parada de 15 min): TR = 10,2 min, HI: 98,0 %. CE_{50} de hGPR40 = 220 nM.

Ejemplo 111

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



111A. 5-Cloro-4-((3,4-*trans*)-4-(3-fluoro-4-yodofenoxy)-3-metilpiperidin-1-il)-2-metoxipiridina: A una solución agitada de 3-fluoro-4-yodofenol (160 mg, 0,66 mmol), 119A, Isómero 1 (160 mg, 0,60 mmol) y Ph_3P (210 mg, 0,78 mmol) en THF (3,6 ml) a *ta* se le añadió DBAD (180 mg, 0,78 mmol). La solución resultante se agitó a *ta* durante 24 h y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 111A (190 mg, 0,38 mmol, rendimiento del 64 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $C_{18}H_{19}ClFIN_2O_2$: 476,71, encontrado $[M+H]$ 477,0, 478,9. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,7, 7,5 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 9,9, 2,7 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,95 (dt, J = 8,6, 4,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,65 (dd, J = 12,6, 9,3 Hz, 1H), 2,19 (m, 2H) 1,83 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,7 Hz, 3H). RMN ^{19}F δ (376 MHz, $CDCl_3$): -92,0.

111B.

((2R,3S,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)metanol: Un matraz que contenía 111A (152 mg, 0,312 mmol), 118F (40 mg, 0,25 mmol), NaOH (31 mg, 0,75 mmol) y CuI (9 mg, 0,05 mmol) se evacuó y se purgó con argón. Se añadió n-BuOH (1,3 ml) en una atmósfera de argón y la mezcla se desgasificó mediante irradiación de ultrasonidos durante 5 min. La mezcla se calentó a 90 °C durante 18,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a *ta* y se inactivó con NH_4Cl ac. sat. (20 ml). La mezcla acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó, y el residuo se destiló del tolueno (10 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 111B (74 mg, 0,15 mmol, rendimiento del 60 %) en forma de un aceite de color pardo. Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{33}ClFN_3O_4$: 494,00, encontrado $[M+H]$ 494,1,496. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1H), 6,83 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,65 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,85 (dt, J = 8,6, 4,0 Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,65 - 3,46 (m, 5H), 3,39 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,64 (dd, J = 12,4, 9,2 Hz, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,31 (s, 1H), 2,17 (m, 2H) 1,81 (m, 1H), 1,18 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H). RMN ^{19}F δ (376 MHz, $CDCl_3$): -120,4.

111C.

2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acetonitrilo: A una solución de 111B (74 mg, 0,15 mmol) y $MsCl$ (0,017 ml, 0,22 mmol) en CH_2Cl_2 (2,4 ml) a 0 °C se le añadió NEt_3 (0,044 ml, 0,31 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C y después durante 3 h mientras se calentaba a *ta*. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con HCl ac. 1 M (10 ml), $NaHCO_3$ ac. sat. (20 ml) y salmuera (20 ml). La solución de EtOAc se secó (Na_2SO_4) y se concentró. A una solución del residuo en DMSO (0,7 ml) se le añadieron KCN (15 mg, 0,22 mmol) y KI (4 mg, 0,02 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C y se agitó a esta temperatura en una atmósfera de argón durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a *ta*, se diluyó con EtOAc (60 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. (2 x 20 ml), agua (2 x 20 ml), y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto en bruto se purificó por

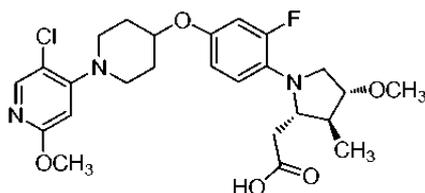
cromatografía de sílice para dar 111C (44 mg, 0,087 mmol, rendimiento del 59 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $C_{26}H_{32}ClFN_4O_3$: 502,22, encontrado $[M+H]$ 503,2, 505. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1H), 6,68 (m, 3H), 6,27 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (dt, $J = 8,7, 4,1$ Hz, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,56 - 3,44 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,70 - 2,53 (m, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,16 (m, 2H) 1,81 (m, 1H), 1,19 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,12 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). RMN ^{19}F δ (471 MHz, $CDCl_3$): -122,8.

111D. 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acetato de metilo: 111C (44 mg, 0,087 mmol) se disolvió en una solución de HCl ~3 M/MeOH/ CH_2Cl_2 /MeOAc [6,3 ml, preparada mediante la adición de AcCl (1,3 ml) a una solución 3/2 de CH_2Cl_2 /MeOH (5,0 ml) a 0 °C y después agitando a ta durante 20 min]. La solución resultante se dejó en reposo a ta durante 14,2 h y después se diluyó con MeCN (6 ml) y se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc (50 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ ac. al 10 % (30 ml), $NaHCO_3$ ac. al 5 % (30 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 111D (19 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 39 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $C_{27}H_{35}ClFN_3O_5$: 536,04, encontrado $[M+H]$ 536,2, 538. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1H), 6,72 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,64 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,59 - 3,47 (m, 4H), 3,42 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,51 (dd, $J = 15,2, 9,0$ Hz, 1H), 2,17 (m, 3H), 1,80 (m, 1H), 1,14 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,11 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). RMN ^{19}F δ (471 MHz, $CDCl_3$): -121,6.

Ejemplo 111: A una solución agitada de 111D (34 mg, 0,064 mmol) en THF (1,9 ml) y agua (0,19 ml) a ta se le añadió LiOH ac. 1 M (0,19 ml, 0,19 mmol). Después de agitar a ta durante 3,7 h, se añadieron *i*-PrOH (0,1 ml) y cantidades adicionales de THF (0,5 ml), agua (0,2 ml) y LiOH ac. 1 M (0,1 ml, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 11 h más y después se evaporó parcialmente para retirar la mayoría de los disolventes orgánicos. La solución restante se repartió entre agua (40 ml) y hexanos (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se acidificó a pH 3 mediante la adición gota a gota de HCl ac. 1 M y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se secó al vacío para dar el producto deseado (33 mg, 0,060 mmol, rendimiento del 97 %). Una porción de este material (23,9 mg) se purificó por SFC quiral para proporcionar el Ejemplo 111 (sólido de color blanco, 16,3 mg) como un solo isómero. Anal. CL-EM calc. para $C_{26}H_{33}ClFN_3O_5$: 522,01, encontrado $[M+H]$ 522,2, 524. RMN 1H (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,96 (s, 1H), 6,98 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 3,93 (dt, $J = 9,2, 4,2$ Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,62 - 3,43 (m, 5H), 3,34 (s, 3H), 3,24 (dd, $J = 10,5, 6,1$ Hz, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,58 (dd, $J = 16,7, 5,7$ Hz, 1H), 2,52 (dd, $J = 16,7, 2,9$ Hz, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,19 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). RMN ^{19}F δ (471 MHz, CD_2Cl_2): -120,9. HPLC analítica (método ZORBAX®, partida de Disolvente B al 0 %): TR = 8,3 min, HI: 100 %. CE_{50} de hGPR40 = 110 nM.

Ejemplo 112

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



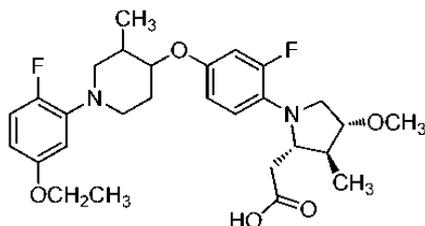
112A. 1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-ol: En un matraz de fondo redondo se añadieron 27B (2,8 g, 13 mmol), piperidin-4-ol (1,40 g, 13,8 mmol), K_2CO_3 (8,70 g, 62,9 mmol) y DMSO (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se repartió entre agua (150 ml) y EtOAc (150 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para dar 112A (2,7 g, 11 mmol, rendimiento del 88 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $C_{11}H_{15}ClN_2O_2$: 242,70, encontrado $[M+H]$ 243,1,245,0. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,94 - 3,84 (m, 4H), 3,51 - 3,37 (m, 2H), 2,90 (ddd, $J = 12,3, 9,2, 3,0$ Hz, 2H), 2,07 - 1,95 (m, 2H), 1,84 - 1,66 (m, 2H).

El Ejemplo 112 (sólido de color blanco, 36,7 mg) se preparó a partir de 112A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 111. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{25}H_{31}ClFN_3O_5$ 507,98, encontrado $[M+H]$ 508,1,510. RMN 1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8,00 (s, 1H), 7,06 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,49 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,42 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,25 (dd, $J = 10,4, 5,9$ Hz, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,64 (dd, $J = 16,7, 5,5$ Hz, 1H), 2,54 (dd, $J = 16,7, 2,6$ Hz, 1H), 2,15 (m, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,24 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). RMN ^{19}F δ (376 MHz, CD_2Cl_2): -120,6. HPLC analítica (método ZORBAX®, partida de Disolvente B al 0 %): TR = 8,0 min, HI: 99 %. CE_{50} de hGPR40 = 130 nM.

Ejemplo 113

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)-4-metoxi-3-

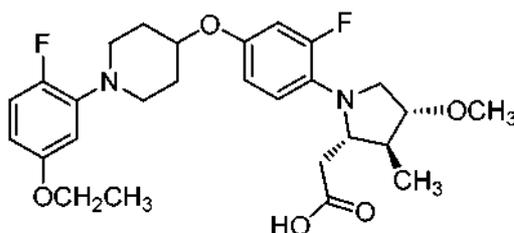
metilpirrolidin-2-il)acético



- 5 El Ejemplo 113 (sólido de color blanco, 17,0 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 43I siguiendo el procedimiento del Ejemplo 111. Anal. CL-EM calc. para $C_{28}H_{36}F_2N_2O_5$: 518,59, encontrado $[M+H]$ 519,3. RMN 1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,07 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 12,4, 9,1$ Hz, 1H), 6,77 (m, 2H), 6,55 (dd, $J = 7,3, 2,8$ Hz, 1H), 6,44 (m, 1H), 4,01 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,44 (m, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,24 (dd, $J = 10,0, 6,1$ Hz, 1H), 2,85 (m, 1H) 2,68 - 2,45 (m, 3H), 2,27 - 2,08 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,12 (2 d, $J = 7,2$ y 6,4 Hz, 6H). RMN ^{19}F δ (376 MHz, CD_2Cl_2): -120,6, -133,6. HPLC analítica (método ZORBAX®, partida de Disolvente B al 0 %): TR = 8,32 min, HI: 99 %. CE_{50} de $hGPR40 = 290$ nM.

Ejemplo 114

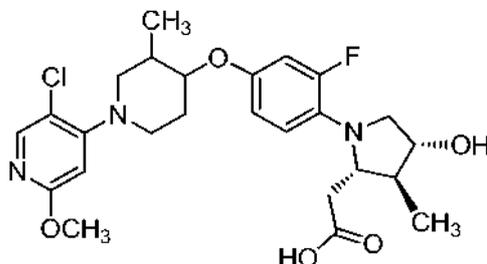
- 15 Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acético



- 20 El Ejemplo 114 (sólido de color blanco, 37,1 mg) se preparó a partir de 85A siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 111. Anal. CL-EM calc. para $C_{27}H_{34}F_2N_2O_5$: 504,57, encontrado $[M+H]$ 505,2. RMN 1H (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,07 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 11,7, 8,9$ Hz, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,55 (dd, $J = 7,3, 2,8$ Hz, 1H), 6,44 (dt, $J = 8,8, 3,1$ Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,01 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,24 (dd, $J = 10,5, 6,1$ Hz, 1H), 3,00 (m, 2H) 2,63 (dd, $J = 16,6, 5,3$ Hz, 1H), 2,54 (dd, $J = 16,6, 2,4$ Hz, 1H), 2,15 (m, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,24 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). RMN ^{19}F δ (471 MHz, CD_2Cl_2): -120,6, -133,8. HPLC analítica (método ZORBAX®, partida de Disolvente B al 0 %): TR = 8,01 min, HI: 99 %. CE_{50} de $hGPR40 = 320$ nM.

Ejemplo 115

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



- 35 115A. 2-Fluoro-1-yodo-4-metoxibenceno: A una solución de TsOH (7,48 g, 38,7 mmol) en MeCN (51 ml) se le añadió 2-fluoro-4-metoxianilina (1,86 g, 12,9 mmol) y la suspensión resultante se enfrió a 12-14 °C. Se añadió lentamente una solución de $NaNO_2$ (1,78 g, 25,8 mmol) y KI (5,41 g, 32,3 mmol) en agua (7,7 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a 12-14 °C durante 10 min y después a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (70 ml) y se añadió K_2CO_3 ac. 1 M hasta pH = 9 seguido de $Na_2S_2O_3$ ac. 2 M (25 ml). La mezcla acuosa se extrajo con éter (3 x 40 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 115A (1,79 g, 7,03 mmol, rendimiento del 54 %) en forma de un aceite incoloro. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (dd, $J = 8,8, 7,6$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 10,0, 2,8$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H). RMN ^{19}F δ (471 MHz,

CDCl₃): -92,6.

115B. ((2R,3S,4R)-1-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)metanol: Un matraz que contenía 115A (458 mg, 1,80 mmol), 118F (96 mg, 0,53 mmol), NaOH (87 mg, 2,1 mmol) y CuI (21 mg, 0,11 mmol) se evacuó y se cargó de nuevo con argón. Se añadió n-BuOH (2,5 ml) en una atmósfera de argón y la mezcla se desgasificó mediante irradiación de ultrasonidos en una atmósfera de argón durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se inactivó mediante la adición de NH₄Cl ac. sat. (8 ml) y agua (20 ml). La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se evaporó y el residuo se destiló del tolueno (15 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 115B (141 mg, 0,52 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un aceite parduzco. Anal. CL-EM calc. para C₁₄H₂₀FNO₃: 269,31, encontrado [M+H] 270,1.

115C. 2-((2S,3S,4R)-1-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acetónitrilo: A una solución de 115B (141 mg, 0,52 mmol) y MsCl (0,061 ml, 0,79 mmol) en CH₂Cl₂ (3,6 ml) a 0 °C se le añadió NEt₃ (0,15 ml, 1,1 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C y se diluyó con EtOAc (70 ml). La solución de EtOAc se lavó con HCl ac. 0,2 M (30 ml), NaHCO₃ ac. sat. (30 ml) y salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. A una solución del producto en bruto (183 mg) en DMSO (1,1 ml) se le añadieron KCN (53 mg, 0,79 mmol) y KI (14 mg, 0,08 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con 4/1 de EtOAc/hexanos (60 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (2 x 30 ml), agua (2 x 30 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 115C (98 mg, 0,35 mmol, rendimiento del 66 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₅H₁₉FN₂O₂: 278,32, encontrado [M+H] 279,1.

115D. 2-((2S,3S,4R)-1-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acetato de metilo: 115C (97 mg, 0,34 mmol) se disolvió en una solución de HCl ~3 M/MeOH/CH₂Cl₂/MeOAc [12,6 ml, preparada mediante la adición de AcCl (2,6 ml) a una solución 3/2 de CH₂Cl₂/MeOH (10,0 ml) a 0 °C y después agitando a ta durante 20 min]. La solución resultante se dejó en reposo a ta durante 15 h y después se evaporó. El material oleoso resultante se destiló del MeOH (2 x 10 ml) y el residuo se disolvió en una solución de HCl ~3 M/MeOH/MeOAc [12,6 ml, preparada mediante la adición de AcCl (2,6 ml) a MeOH (10,0 ml) a 0 °C y después agitando a ta durante 30 min]. La solución resultante se calentó a 40 °C y se dejó reposar a esta temperatura durante 21 h. La solución se enfrió a ta, se diluyó con MeCN (10 ml) y se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc (70 ml) y se lavó con Na₂CO₃ ac. al 10 % (30 ml), NaHCO₃ ac. sat. (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 115D (100 mg, 0,33 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₆H₂₂FNO₄: 311,35, encontrado [M+H] 312,2.

115E. 2-((2S,3S,4R)-1-(2-Fluoro-4-hidroxifenil)-4-hidroxi-3-metilpirrolidin-2-il)acetato de metilo: A una solución de 115D (83 mg, 0,27 mmol) en CH₂Cl₂ (1,1 ml) a 0 °C se le añadió BF₃·SMe₂ (0,17 ml, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. Después de este periodo, se añadieron cantidades adicionales de BF₃·SMe₂ (0,09 ml, 0,9 mmol) y CH₂Cl₂ (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h más. La reacción se interrumpió con MeOH (5,0 ml), seguido de AcCl (0,6 ml) y la solución rojiza resultante se agitó a 0 °C durante 20 min. Después, la solución se calentó a ta y se agitó durante 2 h. Se añadió más cantidad de AcCl (0,6 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 2 h y después se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc (60 ml) y se lavó con Na₂CO₃ ac. al 10 % (20 ml), NaHCO₃ ac. sat. (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 115E (16 mg, 0,054 mmol, rendimiento del 20 %) en forma de un aceite de color pardo. Anal. CL-EM calc. para C₁₄H₁₈FNO₄: 283,30, encontrado [M+H] 284,1.

115F. 2-((2S,3S,4R)-4-Acetoxi-1-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-3-metilpirrolidin-2-il)acetato de metilo: A una solución de 115E (26 mg, 0,092 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) a ta se le añadió una solución de DMAP (2 mg, 0,02 mmol) en piridina (23 µl, 0,28 mmol). Se añadió Ac₂O (14 µl, 0,15 mmol) a la solución resultante y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (8 ml) y se inactivó con K₂CO₃ ac. 1 M (6 ml). La mezcla bifásica se agitó a ta durante 1,5 h y después se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 7,5 mediante la adición de HCl ac. 1 M y la mezcla bifásica se agitó. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. A una solución del material en bruto en MeOH (0,8 ml) y agua (0,2 ml) se le añadió acetato amónico (59 mg, 0,74 mmol) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 48 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 115F (23 mg, 0,070 mmol, rendimiento del 74 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₆H₂₀FNO₅: 325,33, encontrado [M+H] 326,2.

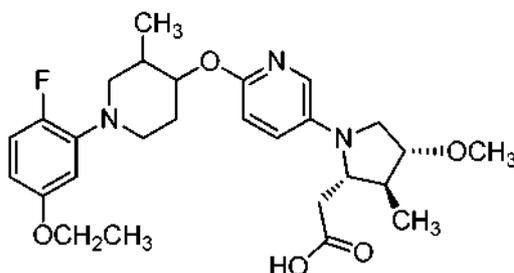
115G. 2-((2S,3S,4R)-4-Acetoxi-1-(4-((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)-3-metilpirrolidin-2-il)acetato de metilo: A una solución agitada de 115F (23 mg, 0,067 mmol), 119A, Isómero 1 (27 mg, 0,10 mmol) y Ph₃P (32 mg, 0,12 mmol) en THF (0,5 ml) a ta se le añadió DBAD (28 mg, 0,12 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 36 h y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 115G (28 mg, 0,049 mmol, rendimiento del 73 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₂₈H₃₅ClFN₃O₆: 564,05, encontrado [M+H] 564,2, 566.

Ejemplo 115: A una solución agitada de 115G (28 mg, 0,049 mmol) en THF (1,5 ml), *i*-PrOH (0,3 ml) y agua (0,3 ml) a ta se le añadió LiOH ac. 1 M (0,30 ml, 0,30 mmol). Después de agitar a ta durante 5 h, la mezcla de reacción se evaporó parcialmente para retirar la mayoría de los disolventes orgánicos. La solución restante se repartió entre agua (40 ml) y hexanos (15 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se acidificó a pH 3 mediante la adición gota a gota

de HCl ac. 1 M y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el Ejemplo 115 (23 mg, 0,044 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un sólido de color blanco como un solo isómero. Anal. CL-EM calc. para C₂₅H₃₁ClFN₃O₅: 507,98, encontrado [M+H] 508,2, 510. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,96 (s, 1H), 7,04 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,06 (c, J = 5,7 Hz, 1H), 3,94 (dt, J = 8,9, 4,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,51 (m, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,29 (dd, J = 10,7, 6,8 Hz, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,61 (dd, J = 16,7, 5,4 Hz, 1H), 2,52 (dd, J = 16,7, 2,8 Hz, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,7 Hz, 3H). RMN ¹⁹F δ (471 MHz, CD₂Cl₂): - 120,4. HPLC analítica (método ZORBAX®, partida de Disolvente B al 0 %): TR = 7,60 min, HI: 99 %. CE₅₀ de hGPR40 = 1619 nM. CE₅₀ de hGPR40 IP1 = 1600 nM.

Ejemplo 117

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

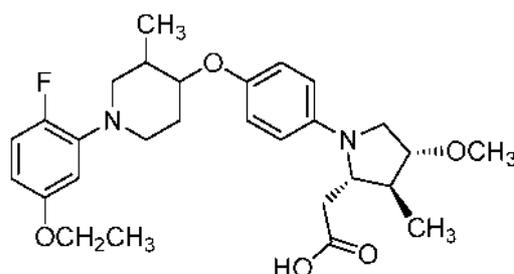


117A. 2-(((3R,4R)-1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-5-yodopiridina: A una solución de 43I, Isómero 2 (0,325 g, 1,28 mmol), 5-yodopiridin-2-ol (0,425 g, 1,92 mmol) y Bu₃P (0,51 ml, 2,1 mmol) en tolueno (16 ml) se le añadió ADDP (0,517 g, 2,05 mmol). La mezcla de reacción se sometió a ultrasonidos durante 99 min. La mezcla de reacción se vertió en hexanos, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 117A (0,414 g, 0,906 mmol, rendimiento del 71 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₉H₂₂FIN₂O₂: 456,29, encontrado [M+H] 457,1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (dd, J = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 12,4, 8,8 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 7,3, 2,9 Hz, 1H), 6,39 (dt, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 4,78 (td, J = 9,6, 4,4 Hz, 1H), 4,02 - 3,94 (m, 2H), 3,48 - 3,40 (m, 2H), 2,87 (td, J = 11,7, 2,8 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 12,1, 10,2 Hz, 1H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,20 - 2,09 (m, 1H), 1,80 (dddd, J = 12,6, 11,3, 10,0, 4,1 Hz, 1H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

El Ejemplo 117 (sólido de color amarillo, 31,7 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 117A y 118F siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. CL-EM calc. para C₂₇H₃₆FN₃O₅: 456,29, encontrado [M+H] 457,1. RMN ¹H (500 MHz, acetónitrilo-d₃) δ 7,98 (dd, J = 6,2, 2,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 9,5, 3,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 12,1, 9,2 Hz, 1H), 7,00 (dt, J = 9,2, 3,3 Hz, 1H), 4,95 (td, J = 9,8, 4,2 Hz, 1H), 4,04 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,97 - 3,87 (m, 1H), 3,86 - 3,76 (m, 2H), 3,76 - 3,72 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 12,3, 2,9 Hz, 1H), 3,59 - 3,47 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,05 - 2,90 (m, 1H), 2,79 - 2,57 (m, 3H), 2,56 - 2,48 (m, 1H), 2,44 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 7,3 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 8,7 min, HI: 98,9 %. CE₅₀ de hGPR40 = 140 nM. CE₅₀ de hGPR40 IP1 = 14 nM.

Ejemplo 118

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



118A. 4-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-4,5-dihidro-1H-pirrol-1,2-dicarboxilato de (R)-1-bencil 2-metilo: A una solución de 4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S,4R)-metilo, HCl (10,0 g, 55,3 mmol) en CH₂Cl₂ (76 ml) a ta se le añadieron imidazol (8,66 g, 127 mmol) y TBS-Cl (9,17 g, 60,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con Na₂CO₃ ac. al 10 % (75 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo

con CH_2Cl_2 (75 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a un pequeño volumen y después se añadió tolueno y las fracciones se concentraron a ~75 ml. La fase de tolueno se lavó con agua y después se usó directamente en la siguiente etapa. A la solución del material en bruto en tolueno enfriada a 0 °C se le añadió agua (25 ml), seguido de NaDCC (6,69 g, 30,4 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se filtró a través de CELITE®, se lavó con tolueno (30 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, se enfrió a 0 °C y se añadió NEt_3 (9,3 ml, 66 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y después durante una noche a ta. La solución orgánica se lavó con agua (2 x), se secó (MgSO_4) y se concentró. El material en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución del material en bruto en CH_2Cl_2 (101 ml) a -10 °C se le añadió 2,6-lutidina (11,8 ml, 101 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de bencilo (7,9 ml, 56 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. Se añadió etilendiamina (0,50 ml, 7,4 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó durante 15 min a ta y después se lavó con ácido cítrico ac. 1 N (60 ml) y HCl ac. 1 N (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua, KH_2PO_4 ac. 1,5 N y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 118A (16,3 g, 41,6 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{Si}$: 391,55, encontrado [M+H] 392,0. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,40 - 7,29 (m, 5H), 5,69 - 5,62 (m, 1H), 5,20 - 5,11 (m, 2H), 4,94 (dt, J = 7,7, 3,2 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 12,4, 8,0 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 12,2, 3,4 Hz, 1H), 3,71 - 3,62 (m, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,07 (d, J = 3,3 Hz, 6H).

118B. 4-((*terc*-Butildimetilsilil)oxi)-3-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,3S,4R)-1-bencil 2-metilo: Se suspendió Cu-BrSMe₂ (4,78 g, 23,2 mmol) en Et₂O anhidro (51 ml) y se enfrió a -40 °C. Se añadió gota a gota una solución 1,6 M de MeLi en Et₂O (29,1 ml, 46,5 mmol) mediante un embudo de adición. La solución se agitó durante 1 h y después se añadió gota a gota una solución de 118A (7,00 g, 17,9 mmol) en Et₂O (20,4 ml) mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a -45 °C y después se transfirió mediante una cánula a una solución en agitación vigorosa de NH_4Cl ac. sat. y se agitó durante 30 min. La capa orgánica se separó y se lavó con NH_4Cl ac. sat. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con hexanos. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía de sílice para obtener 119B (5,11 g, 12,5 mmol, rendimiento del 70 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Si}$: 407,58, encontrado [M+H] 408,2. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,40 - 7,27 (m, 5H), 5,21 - 5,00 (m, 2H), 4,01 - 3,90 (m, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 1,6H), 3,77 - 3,71 (m, 1,8H), 3,59 - 3,56 (m, 1,6H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 1,11 (dd, J = 7,2, 2,2 Hz, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,08 - 0,01 (m, 6H).

118C. 4-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,3S,4R)-1-bencil 2-metilo: A una solución de 118B (5,10 g, 12,5 mmol) en THF (42 ml) se le añadió una solución 1 M de TBAF en THF (19 ml, 19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía de sílice para obtener 118C (3,61 g, 12,3 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un aceite incoloro, que se cristalizó para dar un sólido de color blanco después de un periodo de reposo. Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: 293,32, encontrado [M+H] 294,0. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41 - 7,27 (m, 5H), 5,25 - 4,97 (m, 2H), 4,09 - 3,96 (m, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,86 - 3,70 (m, 3H), 3,69 - 3,57 (m, 2H), 3,10 - 2,83 (m, 1H), 2,37 (td, J = 6,9, 2,9 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

118D. 4-Metoxi-3-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,3S,4R)-1-bencil 2-metilo: A una solución de 118C (0,299 g, 1,02 mmol) en DMF (5,1 ml) a 0 °C se le añadió NaH al 60 % (0,061 g, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se añadió MeI (0,064 ml, 1,0 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (4x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 118D (0,266 g, 0,867 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5$: 307,34, encontrado [M+H] 308,0. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,40 - 7,27 (m, 5H), 5,25 - 4,99 (m, 2H), 4,09 - 3,95 (m, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 1H), 3,76 - 3,57 (m, 3H), 3,52 - 3,43 (m, 2H), 3,29 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 2,57 - 2,42 (m, 1H), 1,14 (dd, J = 7,2, 2,5 Hz, 3H).

118E. 2-(Hidroximetil)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,3S,4R)-bencilo: A una solución de 118D (0,265 g, 0,863 mmol) en THF (4,3 ml) a 0 °C se le añadió una solución 2 M de LiBH_4 (0,86 ml, 1,7 mmol) en THF. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. sat. y se diluyó con EtOAc/agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se filtró a través de un lecho de gel de sílice, lavando con EtOAc, para proporcionar 118E (0,245 g, 0,878 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 279,33, encontrado [M+H] 280,0. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,44 - 7,31 (m, 6H), 5,26 - 5,10 (m, 2H), 4,41 - 4,29 (m, 1H), 3,81 (dd, J = 11,7, 5,6 Hz, 2H), 3,67 (s a, 1H), 3,51 - 3,43 (m, 1H), 3,42 - 3,33 (m, 4H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,13 (dd, J = 9,8, 7,0 Hz, 3H).

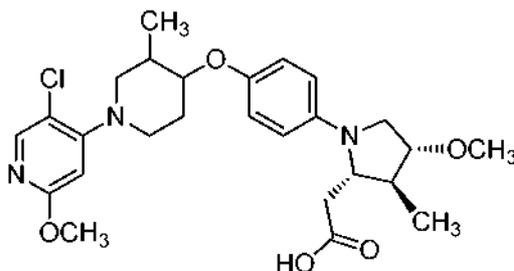
118F. ((2R,3S,4R)-4-Metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)metanol: A una solución de 118E (0,241 g, 0,863 mmol) en MeOH (8,6 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (0,092 g, 0,086 mmol). El recipiente de reacción se purgó con argón (3 x) y después con H_2 (3 x) y se agitó en una atmósfera de H_2 (1 atm) a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar 118F (0,129 g, 0,889 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 145,20, encontrado [M+H] 146,1. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 3,70 - 3,64 (m, 1H), 3,59 - 3,52 (m, 1H), 3,47 (dt, J = 5,2, 3,6 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 3,04 - 2,99 (m, 1H), 2,88 - 2,82 (m, 1H), 2,32 (s a, 2H), 1,95 - 1,85 (m, 1H), 1,11 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

El Ejemplo 118 (sólido de color castaño, 54,4 mg) se preparó a partir de 118F y 18A, Isómero 2 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{O}_5$: 500,60, encontrado [M+H] 501,1. RMN ^1H (500 MHz, acetónitrilo- d_3) δ 8,01 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 12,0, 9,2 Hz, 1H), 7,15

(d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,05 (dt, J = 9,1, 3,3 Hz, 1H), 4,40 (td, J = 10,2, 4,4 Hz, 1H), 4,06 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,96 (td, J = 6,9, 3,9 Hz, 1H), 3,93 - 3,83 (m, 3H), 3,82 - 3,77 (m, 1H), 3,75 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,71 - 3,64 (m, 1H), 3,59 - 3,52 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,01 - 2,87 (m, 2H), 2,77 (dd, J = 17,5, 5,4 Hz, 1H), 2,58 - 2,47 (m, 1H), 2,47 - 2,33 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 10,8 min, HI: 95,1 %. CE₅₀ de hGPR40 = 59 nM. CE₅₀ de hGPR40 IP1 = 13 nM.

Ejemplo 119

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



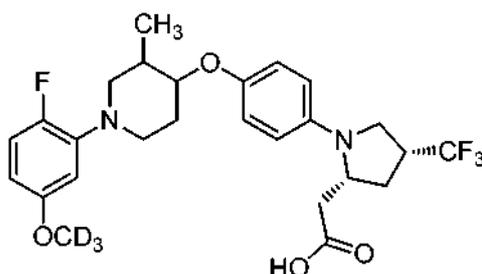
15 119A. (3,4-cis)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol, Isómero 1 e Isómero 2: 27G (8,8 g, 34,2 mmol) se separó por SFC quiral para proporcionar 119A, Isómero 1 en forma de un aceite incoloro (3,00 g, 11,7 mmol, rendimiento del 34 %). Anal. CL-EM calc. para C₁₂H₁₇ClN₂O₂: 256,10, encontrado [M+H] 257,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,97 - 3,91 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,27 - 3,17 (m, 1H), 3,16 - 3,04 (m, 2H), 2,90 (dd, J = 11,7, 9,9 Hz, 1H), 2,05 (dd, J = 6,9, 2,9 Hz, 1H), 2,00 - 1,83 (m, 2H), 1,42 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 1,03 (d, J = 7,0 Hz, 3H). 119A, Isómero 2 (3,00 g, 11,7 mmol, rendimiento del 34 %) se aisló en forma de un aceite incoloro (3,00 g, 11,7 mmol, rendimiento del 34 %). Anal. CL-EM calc. para C₁₂H₁₇ClN₂O₂: 256,10, encontrado [M+H] 257,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,97 - 3,91 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,27 - 3,17 (m, 1H), 3,16 - 3,04 (m, 2H), 2,90 (dd, J = 11,7, 9,9 Hz, 1H), 2,05 (dd, J = 6,9, 2,9 Hz, 1H), 2,00 - 1,83 (m, 2H), 1,42 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 1,03 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

20 119B. 5-Cloro-4-(((3,4-trans)-4-(4-yodofenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-2-metoxipiridina: A una solución de 119A, Isómero 1 (0,519 g, 2,02 mmol), 4-yodofenol (0,579 g, 2,63 mmol) y Bu₃P (0,80 ml, 3,2 mmol) en tolueno (25 ml) se le añadió ADDP (0,817 g, 3,24 mmol). La mezcla de reacción se sometió a ultrasonidos durante 99 min. La mezcla de reacción se vertió en hexanos, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 119B (0,482 g, 1,05 mmol, rendimiento del 52 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₈H₂₀ClN₂O₂: 458,72, encontrado [M+H] 459,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (s, 1H), 7,61 - 7,50 (m, 2H), 6,75 - 6,66 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,56 - 3,46 (m, 2H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,65 (dd, J = 12,3, 9,0 Hz, 1H), 2,23 - 2,08 (m, 2H), 1,82 (dtd, J = 13,1, 9,7, 3,9 Hz, 1H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

35 El Ejemplo 119 (sólido de color beige, 14,2 mg) se preparó a partir de 119B y 118F siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₆H₃₄CN₃O₅: 504,02, encontrado [M] 504,2. RMN ¹H (500 MHz, acetónitrilo-d₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,67 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,29 (td, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,98 - 3,88 (m, 4H), 3,88 - 3,82 (m, 1H), 3,82 - 3,76 (m, 1H), 3,41 - 3,32 (m, 4H), 3,11 (dd, J = 13,3, 9,8 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,80 - 2,73 (m, 1H), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 2,16 - 2,05 (m, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 9,3 min, HI: 95,3 %. CE₅₀ de hGPR40 = 75 nM. CE₅₀ de hGPR40 IP1 = 11 nM.

Ejemplo 120

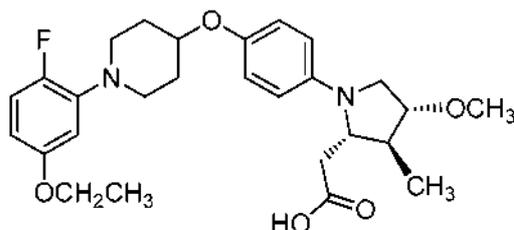
45 Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(2-fluoro-5-metoxi-d₃-fenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético, HCl



El Ejemplo 120 (sólido de color blanco, 37 mg) se preparó a partir de Mel-d₃ siguiendo el procedimiento del Ejemplo 39. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₆H₂₇D₃F₄N₂O₄: 513,54, encontrado [M+H] 514,2. RMN ¹H (500 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 11,7, 9,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 2H), 6,97 (dt, J = 9,2, 3,2 Hz, 1H), 4,39 - 4,26 (m, 2H), 4,05 (dd, J = 12,4, 7,2 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 12,2, 10,6 Hz, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 4H), 3,42 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 2,90 - 2,72 (m, 3H), 2,65 - 2,52 (m, 1H), 2,43 - 2,34 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 2H), 1,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 11,7 min, HI: 98,5 %. CE₅₀ de hGPR40 = 77 nM.

Ejemplo 121

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



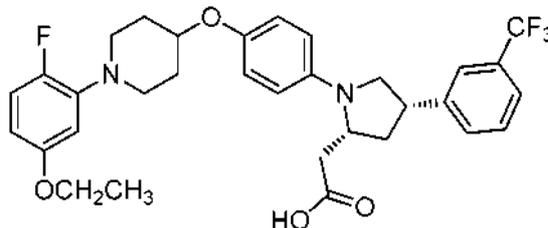
15 El Ejemplo 121 (35,2 mg) se preparó a partir de 85C y 118F siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₇H₃₅FN₂O₅: 486,58, encontrado [M+H] 487,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,05 - 6,96 (m, 1H), 6,88 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,49 (td, J = 15,6, 7,8 Hz, 5H), 4,28 (s a, 1H), 3,96 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,74 - 3,32 (m, 6H), 3,28 (s a, 3H), 3,24 (s a, 2H), 2,64 - 2,39 (m, 1H), 2,29 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,79 - 1,65 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 1,34 - 1,25 (m, 3H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica (método Acquity): TR = 1,8 min, HI: 96,8 %. CE₅₀ de hGPR40 = 140 nM. CE₅₀ de hGPR40 IP1 = 42 nM.

20

Ejemplo 122

25 Ácido 2-((2R,4S)-1-(4-((1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-il)acético, TFA

25



122A. 4-Oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (R)-1-bencil 2-metilo: A una solución de 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4R)-1-bencil 2-metilo (16,7 g, 59,7 mmol) en CH₂Cl₂ (149 ml) se le añadió TCCA (13,9 g, 59,7 mmol) seguido de la adición de TEMPO (0,093 g, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con Na₂CO₃ ac. sat., HCl ac. 0,1 M, y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El material se filtró a través de un lecho de gel de sílice para obtener 122A (12,6 g, 45,3 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un aceite incoloro, que se solidificó después de un periodo de reposo para dar un sólido de color amarillo pálido. Anal. CL-EM calc. para C₁₄H₁₅NO₅: 277,27, encontrado [M+H] 278,0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,43 - 7,28 (m, 5H), 5,27 - 5,20 (m, 1H), 5,19 - 5,08 (m, 1H), 4,92 - 4,78 (m, 1H), 4,07 - 3,88 (m, 2H), 3,81 - 3,56 (m, 3H), 3,03 - 2,87 (m, 1H), 2,61 (dd, J = 18,8, 2,6 Hz, 1H).

122B. 1,4-Dioxa-7-azaespiro[4,4]nonano-7,8-dicarboxilato de (R)-7-bencil 8-metilo: 122A (12,6 g, 45,3 mmol) y etano-1,2-diol (2,5 ml, 45 mmol) se disolvieron en tolueno (450 ml). Se añadió TsOH (1,01 g, 5,89 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se vertió en agua enfriada con hielo, se extrajo con EtOAc (3 x), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 122B (8,58 g, 26,7 mmol, rendimiento del 59 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se solidificó después de un periodo de reposo. Anal. CL-EM calc. para C₁₆H₁₉NO₆: 321,33, encontrado [M+H] 322,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 - 7,27 (m, 5H), 5,25 - 4,99 (m, 2H), 4,60 - 4,42 (m, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 4H), 3,82 - 3,53 (m, 5H), 2,48 - 2,34 (m, 1H), 2,29 - 2,17 (m, 1H).

122C. (S)-2-(7-(4-((1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-1,4-dioxa-7-azaespiro[4,4]nonan-8-il)acetoneitrilo: 122C se preparó a partir de 122B y 85C siguiendo el procedimiento del Ejemplo 118. Anal. CL-EM calc. para C₂₇H₃₂FN₃O₄: 481,56, encontrado [M+H] 482,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,95 - 6,87 (m, 3H), 6,53 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,51 - 6,45 (m, 2H), 6,40 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,29 (tt, J = 7,4, 3,6 Hz, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 4,10 - 4,05 (m, 1H), 4,05 - 4,01 (m, 1H), 4,01 - 3,95 (m, 4H), 3,47 - 3,43 (m, 1H), 3,42 - 3,37 (m, 1H), 3,37 - 3,30 (m, 2H),

50

2,94 (ddd, J = 11,8, 8,3, 3,3 Hz, 2H), 2,80 - 2,75 (m, 1H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,46 (dd, J = 13,3, 8,1 Hz, 1H), 2,22 (dd, J = 13,2, 1,4 Hz, 1H), 2,12 - 2,05 (m, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

122D. (S)-2-(1-(4-((1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-oxopirrolidin-2-il)acetonitrilo: A una solución de 122C (1,36 g, 2,82 mmol) en acetona (39 ml) y agua (17 ml) (purgada con argón durante 10 min) se le añadió TsOH (2,14 g, 11,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 56 °C durante 30 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc/agua. Se añadió K₂HPO₄ ac. 1,5 M para basificar la mezcla de reacción y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. 122D (1,16 g, 2,66 mmol, rendimiento del 94 %) se aisló en forma de un sólido de color pardo claro y se usó sin purificación adicional. Anal. CL-EM calc. para C₂₅H₂₈FN₃O₃: 437,51, encontrado [M+H] 438,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 - 6,95 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 12,1,8,8 Hz, 1H), 6,67 - 6,61 (m, 2H), 6,54 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,40 (dt, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 4,58 (tt, J = 8,0, 2,9 Hz, 1H), 4,34 (tt, J = 7,4, 3,7 Hz, 1H), 3,98 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,86 - 3,71 (m, 2H), 3,39 - 3,28 (m, 2H), 3,05 (dd, J = 18,6, 8,5 Hz, 1H), 2,96 (ddd, J = 11,9, 8,1, 3,3 Hz, 2H), 2,72 (ddd, J = 17,6, 12,3, 2,5 Hz, 2H), 2,57 (dd, J = 16,8, 7,6 Hz, 1H), 2,16 - 2,06 (m, 2H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,40 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

122E. trifluorometanosulfonato de (S)-5-(Cianometil)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il: A una solución de una solución 1 M de NaHMDS (0,75 ml, 0,75 mmol) en THF (3,4 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota una solución de 122D (0,300 g, 0,686 mmol) en THF (3,4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y después se añadió gota a gota una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometil)sulfonil metanosulfonamida (0,294 g, 0,823 mmol) en THF (3,4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -78 °C, se inactivó con K₂HPO₄ ac. 1,5 M y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 122E (0,309 g, 0,543 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₂₆H₂₇F₄N₃O₅S: 569,57, encontrado [M+H] 570,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,98 - 6,86 (m, 3H), 6,58 - 6,49 (m, 3H), 6,40 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 5,93 (c, J = 1,8 Hz, 1H), 4,93 - 4,83 (m, 1H), 4,53 (ddd, J = 13,3, 6,7, 1,9 Hz, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 4,22 - 4,15 (m, 1H), 3,98 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,39 - 3,28 (m, 2H), 2,95 (ddd, J = 11,8, 8,2, 3,3 Hz, 2H), 2,82 - 2,78 (m, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 2,01 - 1,88 (m, 2H), 1,40 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

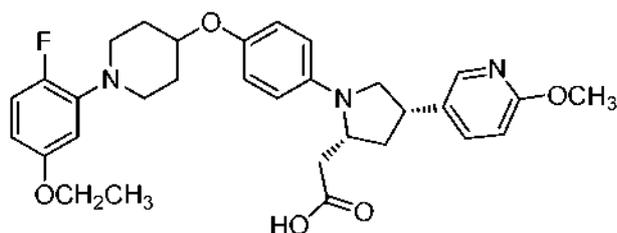
122F. (S)-2-(1-(4-((1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)acetonitrilo: A una solución de 122E (0,030 g, 0,053 mmol) y ácido (3-(trifluorometil)fenil)borónico (0,015 g, 0,079 mmol) en dioxano (0,53 ml) se le añadió una solución ac. 2 M de Na₂CO₃ (0,066 ml, 0,13 mmol). El recipiente de reacción se purgó con argón durante 10 min y después se añadió Pd(Ph₃P)₄ (1,2 mg, 1,1 μmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas a 150 °C durante 3 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc/agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 122F (0,024 g, 0,043 mmol, rendimiento del 81 %). Anal. CL-EM calc. para C₃₂H₃₁F₄N₃O₂: 565,60, encontrado [M+H] 566,3. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,74 - 7,64 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 6,92 (dd, J = 12,1, 8,8 Hz, 1H), 6,67 - 6,60 (m, 2H), 6,55 (dd, J = 7,3, 2,9 Hz, 1H), 6,46 - 6,37 (m, 2H), 4,98 (td, J = 6,3, 2,9 Hz, 1H), 4,81 (ddd, J = 13,2, 6,1, 1,9 Hz, 1H), 4,45 (dt, J = 13,1, 2,4 Hz, 1H), 4,32 (tt, J = 7,4, 3,6 Hz, 1H), 4,03 - 3,93 (m, 2H), 3,40 - 3,31 (m, 2H), 2,96 (ddd, J = 11,7, 8,1, 3,3 Hz, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 1H), 2,75 (dd, J = 16,6, 7,0 Hz, 1H), 2,15 - 2,07 (m, 2H), 2,02 - 1,92 (m, 2H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

122G. 2-((2R,4S)-1-(4-((1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-2-il)acetonitrilo: A una solución de 122F (0,024 g, 0,043 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (2,3 mg, 2,1 μmol). El recipiente de reacción se purgó con argón (3 x) y después H₂ (3 x) y se agitó en una atmósfera de H₂ (1 atm) a ta. Después de 1 h, se formó un precipitado de color gris en la reacción. Se añadieron EtOAc (2 ml) y más cantidad de Pd/C (2,3 mg, 2,2 μmol). El recipiente de reacción se purgó con argón (3 x) y después H₂ (3 x) y se agitó en una atmósfera de H₂ (1 atm) a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar 122G (0,0221 g, 0,039 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. Anal. de CL-EM calc. para C₃₂H₃₃F₄N₃O₂: 567,62, encontrado [M+H] 568,3.

El Ejemplo 122 (7,4 mg) se preparó a partir de 122G siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. de CL-EM Calc. para C₃₂H₃₄F₄N₂O₄: 586,62, encontrado [M+H] 587,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,16 (s a, 1H), 7,75 - 7,67 (m, 2H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,00 (dd, J = 12,4, 8,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,53 (dd, J = 7,4, 2,8 Hz, 1H), 6,46 (dt, J = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 4,31 (dt, J = 7,6, 3,9 Hz, 1H), 4,10 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,97 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 - 3,61 (m, 1H), 3,55 - 3,44 (m, 3H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 2,93 - 2,78 (m, 2H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,20 (dd, J = 15,4, 9,9 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 1,79 - 1,68 (m, 2H), 1,30 (t, J = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica (método Acquity): TR = 1,9 min, HI: 100 %. CE₅₀ de hGPR40 = 240 nM.

Ejemplo 123

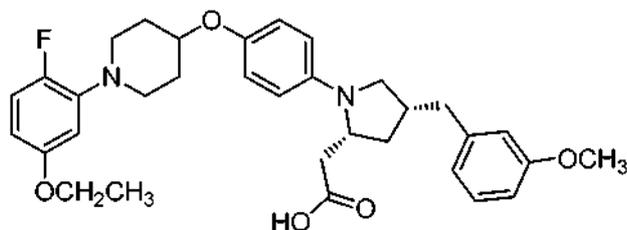
Ácido 2-((2R,4S)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(6-metoxipiridin-3-il)pirrolidin-2-il)acético, TFA



El Ejemplo 123 (aceite de color ámbar, 3,5 mg) se preparó a partir de 122E y ácido (6-metoxipiridin-3-il)borónico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 122. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{31}H_{36}FN_3O_5$: 549,63, encontrado [M+H]
 5 550,0. RMN 1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 8,16 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,10 - 6,97 (m, 3H), 6,88 (dd, J = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 7,2, 3,0 Hz, 1H), 6,58 (dt, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 4,55 (s a, 1H), 4,11 - 4,03 (m, 1H), 4,00 (c, J = 7,0 Hz, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,91 - 3,76 (m, 3H), 3,44 (ddd, J = 11,6, 7,7, 3,4 Hz, 2H), 3,11 (ddd, J = 11,8, 8,1, 3,4 Hz, 2H), 2,91 - 2,74 (m, 2H), 2,72 - 2,59 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 3H), 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 4H). HPLC analítica: TR = 9,4 min, HI: 93,3 %. CE_{50} de hGPR40 = 270 nM. CE_{50} de hGPR40 IP1 = 51 nM.

Ejemplo 124

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

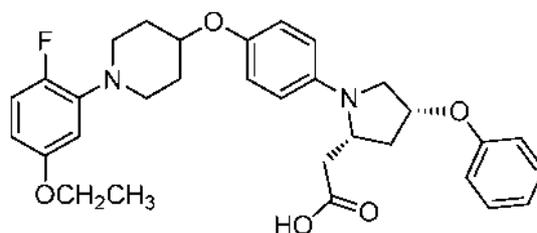


124A. (S)-2-(1-(4-((1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(3-metoxibencil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-2-il)acetonitrilo: A una suspensión de polvo de cinc (0,049 g, 0,75 mmol) en THF anhidro (0,33 ml) se le añadieron secuencialmente con agitación dibromuro de etileno (1,7 μ l, 0,020 mmol) y TMSCl (1,3 μ l, 10 μ mol) en una atmósfera de argón. La mezcla se calentó con agitación a 65 °C durante 20 min. Se añadió gota a gota una solución de 1-(bromometil)-3-metoxibenceno (0,070 ml, 0,50 mmol) en THF (0,66 ml). La mezcla se agitó a 65 °C durante 2 h, se enfrió a ta y se usó directamente en la siguiente etapa. Un vial para microondas se cargó con 122E (0,031 g, 0,055 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (1,2 mg, 1,1 μ mol) y después se purgó con argón. Se añadió THF (0,27 ml) seguido de la solución de bromuro de (3-metoxibencil)cinc(II) (0,21 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 124A (0,021 g, 0,040 mmol, rendimiento del 73 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. Anal. CL-EM calc. para $C_{33}H_{36}FN_3O_3$: 541,66, encontrado [M+H] 542,3. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,97 - 6,87 (m, 4H), 6,86 - 6,75 (m, 3H), 6,58 - 6,50 (m, 1H), 6,50 - 6,43 (m, 2H), 6,40 (dt, J = 8,7, 3,0 Hz, 1H), 5,65 - 5,58 (m, 1H), 4,74 (s a, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 2H), 3,98 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,61 - 3,46 (m, 2H), 3,34 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,99 - 2,89 (m, 2H), 2,77 - 2,63 (m, 2H), 2,14 - 2,02 (m, 2H), 2,01 - 1,87 (m, 2H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

El Ejemplo 124 (sólido de color beige, 12,1 mg) se preparó a partir de 124A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 122. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{33}H_{39}FN_2O_5$: 562,67, encontrado [M+H] 563,2. RMN 1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 7,26 - 7,11 (m, 3H), 7,03 - 6,91 (m, 3H), 6,86 - 6,75 (m, 3H), 6,58 (dd, J = 7,4, 3,0 Hz, 1H), 6,46 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,53 - 4,40 (m, 1H), 4,15 - 4,02 (m, 1H), 3,98 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,66 - 3,53 (m, 1H), 3,52 - 3,40 (m, 1H), 3,37 - 3,27 (m, 2H), 2,97 (ddd, J = 11,9, 8,6, 3,2 Hz, 2H), 2,90 - 2,70 (m, 4H), 2,56 (dd, J = 15,8, 8,1 Hz, 1H), 2,44 (dt, J = 12,9, 6,3 Hz, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 2H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,78 - 1,65 (m, 1H), 1,33 (t, J = 6,9 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 9,3 min, HI: 95,3 %. CE_{50} de hGPR40 = 380 nM. CE_{50} de hGPR40 IP1 = 47 nM.

Ejemplo 125

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fenoxipirrolidin-2-il)acético, TFA



125A. 4-(Benciloxi)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4S)-1-*terc*-butil 2-metilo: A una solución de 4-hidroxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,4S)-1-*terc*-butil 2-metilo (4,19 g, 17,1 mmol) en DMF (27 ml) a 0 °C se le añadió bromuro de bencilo (4,5 ml, 38 mmol), seguido de Ag₂O (4,35 g, 18,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 semana. La mezcla de reacción se diluyó con éter y se filtró. El filtrado se diluyó con Et₂O y se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 125A (5,21 g, 15,6 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₈H₂₅NO₅: 335,40, encontrado [M+H] 336,0. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,39 - 7,27 (m, 5H), 4,57 - 4,41 (m, 2H), 4,39 - 4,30 (m, 1H), 4,23 - 4,12 (m, 1H), 3,76 - 3,71 (m, 3H), 3,70 - 3,48 (m, 2H), 2,46 - 2,29 (m, 1H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,51 - 1,37 (m, 9H).

125B. 2-((2S,4S)-4-(Benciloxi)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-2-il)acetonitrilo: 125B se preparó a partir de 125A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17. Anal. de CL-EM Calc. para C₃₂H₃₆FN₃O₃: 529,65, encontrado [M+H] 530,3. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,38 - 7,27 (m, 5H), 6,95 - 6,85 (m, 3H), 6,58 - 6,51 (m, 2H), 6,43 - 6,35 (m, 1H), 4,59 - 4,51 (m, 2H), 4,29 (tt, J = 7,4, 3,6 Hz, 1H), 3,98 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,38 - 3,28 (m, 1H), 2,99 - 2,90 (m, 1H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 2,54 (dd, J = 16,8, 7,4 Hz, 1H), 2,43 (ddd, J = 13,1, 7,4, 5,4 Hz, 1H), 2,27 (dt, J = 13,3, 5,4 Hz, 1H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 2,01 - 1,89 (m, 2H), 1,40 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

125C. 2-((2S,4S)-1-(4-((1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-hidroxipirrolidin-2-il)acetonitrilo: A una solución de 125B (3,36 g, 6,35 mmol) en MeOH (127 ml) se le añadieron formiato amónico (2,40 g, 38,1 mmol) y Pd al 10 %/C (2,03 g, 1,90 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 125C (2,04 g, 4,65 mmol, rendimiento del 73 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₂₅H₃₀FN₃O₃: 439,52, encontrado [M+H] 440,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,95 - 6,87 (m, 3H), 6,60 - 6,50 (m, 3H), 6,43 - 6,37 (m, 1H), 4,74 - 4,66 (m, 1H), 4,30 (tt, J = 7,4, 3,6 Hz, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 3,98 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,82 (dd, J = 10,2, 5,0 Hz, 1H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 3,27 - 3,15 (m, 1H), 2,98 - 2,89 (m, 2H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 2H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

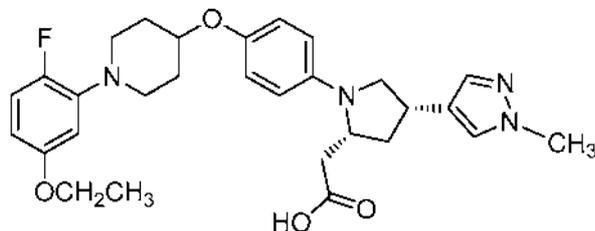
125D. 2-((2R,4S)-1-(4-((1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-hidroxipirrolidin-2-il)acetato de etilo: 125C (2,04 g, 4,64 mmol) se disolvió en EtOH (46,4 ml) y se añadió KOH ac. 6 M (15 ml, 93 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOH (100 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota HCl ac. 12,1 M (8,1 ml, 97 mmol) para acidificar la mezcla de reacción, que se filtró y se concentró. En un matraz separado, se añadió gota a gota AcCl (9,90 ml, 139 mmol) a EtOH (93 ml) a 0 °C. La solución se calentó a ta y se agitó durante 30 min. La solución se añadió a la mezcla inseparable de producto/sal de ácido 2-((2R,4S)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-hidroxipirrolidin-2-il)acético (2,13 g, 4,64 mmol) y se sometió a ultrasonidos para ayudar a la rotura de los sólidos. La solución se volvió de color amarillo y se agitó durante 1 h a ta. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en CH₂Cl₂ y se basificó con K₂HPO₄ ac. 1,5 M. El producto se extrajo con EtOAc (3 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 125D (1,94 g, 3,98 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un aceite de color pardo. Anal. CL-EM calc. para C₂₇H₃₅FN₂O₅: 486,58, encontrado [M+H] 487,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,93 - 6,87 (m, 3H), 6,60 - 6,56 (m, 2H), 6,53 (dd, J = 7,3, 2,9 Hz, 1H), 6,39 (dt, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,64 - 4,56 (m, 1H), 4,28 (tc, J = 7,2, 3,7 Hz, 2H), 4,19 - 4,09 (m, 2H), 3,98 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,65 (dd, J = 9,9, 5,2 Hz, 1H), 3,38 - 3,29 (m, 2H), 3,18 (dd, J = 9,8, 3,4 Hz, 1H), 2,97 - 2,90 (m, 2H), 2,87 (dd, J = 15,1, 3,0 Hz, 1H), 2,27 - 2,20 (m, 1H), 2,19 - 2,05 (m, 4H), 2,00 - 1,89 (m, 2H), 1,65 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 1,39 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 125: A una solución de 125D (0,041 g, 0,084 mmol), Ph₃P (0,033 g, 0,13 mmol) y fenol (0,012 g, 0,13 mmol) en THF (0,85 ml) se le añadió DEAD (0,020 ml, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de sílice para obtener 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fenoxipirrolidin-2-il)acetato de etilo en forma de un aceite incoloro. A una solución de 2-((2R,4R)-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fenoxipirrolidin-2-il)acetato de etilo en THF (1,5 ml) y agua (0,15 ml) se le añadió una solución ac. 1 M de LiOH (0,84 ml, 0,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 días. La mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. 1 M (0,11 ml) y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. de FI para proporcionar el Ejemplo 125 (22,0 mg, 0,034 mmol, rendimiento del 41 %). Anal. CL-EM calc. para C₃₁H₃₅FN₂O₅: 534,62, encontrado [M+H] 535,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,05 - 6,93 (m, 4H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,58 - 6,50 (m, 3H), 6,46 (dt, J = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 5,16 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,29 (dt, J = 7,6, 4,0 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,97 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,58 - 3,53 (m, 3H), 3,29 - 3,21 (m, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,73 - 2,66 (m, 1H), 2,49 - 2,38 (m, 2H), 2,09 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 1,99 (s a, 2H), 1,78 - 1,66 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,0 min, HI: 100 %. CE₅₀ de hGPR40 = 450 nM.

Ejemplo 126

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

5



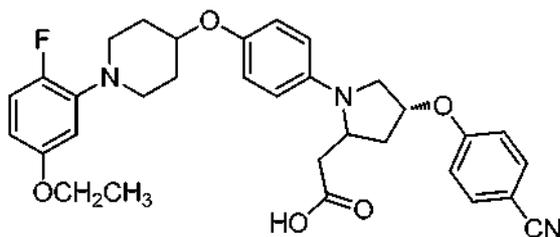
El Ejemplo 126 se preparó a partir de 122E y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 122. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{29}H_{35}FN_4O_4$: 522,61, encontrado $[M+H]$ 523,2. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,60 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,06 - 6,98 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,61 (s a, 2H), 6,55 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,38 - 4,27 (m, 1H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,99 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,80 (s a, 3H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 3,28 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 2,93 - 2,87 (m, 1H), 2,63 (dd, $J = 12,5, 6,7$ Hz, 1H), 2,58 δ - 2,54 (m, 2H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,86 (c, $J = 9,3$ Hz, 1H), 1,75 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,9 min, HI: 100 %. CE_{50} de $hGPR40 = 810$ nM.

10

15

Ejemplo 128

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



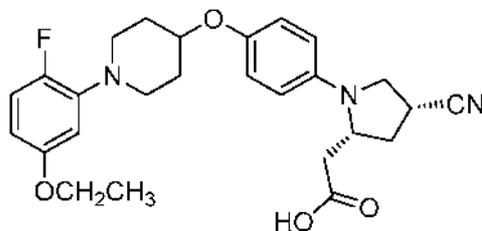
20

El Ejemplo 128 (sólido de color beige, 1,9 mg) se preparó a partir de 4-cianofenol y 125C siguiendo el procedimiento del Ejemplo 125. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{32}H_{34}FN_3O_5$: 559,63, encontrado $[M+H]$ 560,2. RMN 1H (500 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 7,85 (dd, $J = 6,1, 3,0$ Hz, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 4H), 7,29 (dd, $J = 12,0, 9,2$ Hz, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 7,11 - 7,06 (m, 2H), 7,03 (dt, $J = 9,1, 3,4$ Hz, 1H), 5,42 - 5,34 (m, 1H), 4,82 (dt, $J = 5,5, 2,8$ Hz, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 4,05 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,99 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,94 - 3,84 (m, 2H), 3,68 - 3,58 (m, 2H), 3,08 (dt, $J = 14,1, 7,1$ Hz, 1H), 2,99 - 2,91 (m, 1H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,66 - 2,61 (m, 2H), 2,38 - 2,23 (m, 3H), 1,37 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 11,1 min, HI: 96,9 %. CE_{50} de $hGPR40 = 1300$ nM.

25

Ejemplo 130

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



35

130A. 2-((2R,4R)-4-Ciano-1-(4-((1-(5-etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)pirrolidin-2-il)acetato de etilo: 125C se disolvió en CH_2Cl_2 (1 ml) y se enfrió a $0^\circ C$. Se añadieron secuencialmente MsCl (0,012 ml, 0,15 mmol) y NEt_3 (0,029 ml, 0,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a $0^\circ C$ durante 40 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con HCl ac. 1 N, $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto en bruto se disolvió de nuevo en DMSO (1 ml) y se añadió NaCN (0,020 g, 0,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $50^\circ C$ durante una noche y después se calentó a $90^\circ C$ durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se inactivó con agua. El producto se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 130A (0,036 g, 0,072 mmol, rendimiento del 70 %) en forma de un aceite de color amarillo. Anal. CL-EM

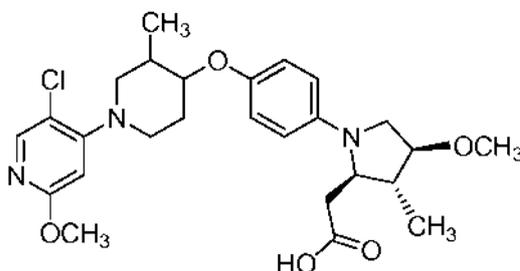
40

5 calc. para $C_{28}H_{34}FN_3O_4$: 495,59, encontrado $[M+H]$ 496,1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,96 - 6,86 (m, 3H), 6,64 - 6,57 (m, 2H), 6,53 (dd, $J = 7,4, 3,0$ Hz, 1H), 6,40 (dt, $J = 8,8, 3,2$ Hz, 1H), 4,30 (tt, $J = 7,4, 3,6$ Hz, 1H), 4,24 - 4,11 (m, 3H), 3,98 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,71 (dd, $J = 9,5, 5,1$ Hz, 1H), 3,54 (dd, $J = 9,5, 7,5$ Hz, 1H), 3,40 - 3,28 (m, 2H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 3,00 - 2,86 (m, 3H), 2,68 - 2,57 (m, 1H), 2,53 (dd, $J = 16,1, 10,3$ Hz, 1H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 2H), 2,01 - 1,89 (m, 2H), 1,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

10 El Ejemplo 130 (19,9 mg) se preparó a partir de 130A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 125. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{26}H_{30}FN_3O_4$: 467,53, encontrado $[M+H]$ 468,2. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,01 (dd, $J = 12,7, 8,8$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,62 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,54 (dd, $J = 7,4, 2,8$ Hz, 1H), 6,47 (dt, $J = 8,8, 3,0$ Hz, 1H), 4,34 (dt, $J = 7,6, 4,0$ Hz, 1H), 4,07 - 4,01 (m, 1H), 3,98 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,64 (dd, $J = 9,4, 4,1$ Hz, 2H), 3,44 - 3,39 (m, 1H), 3,31 - 3,21 (m, 2H), 2,95 - 2,84 (m, 2H), 2,78 - 2,69 (m, 1H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 2,41 (dd, $J = 15,7, 10,5$ Hz, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 2,00 (s a, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 2H), 1,31 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,7 min, HI: 99 %. CE_{50} de $hGPR40 = 2100$ nM.

15 Ejemplo 131

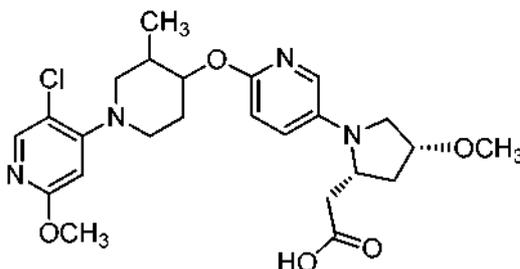
Ácido 2-((2R,3R,4S)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acético



25 El Ejemplo 131 (0,5 mg) se preparó a partir de ((2S,3R,4S)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)metanol y 119B siguiendo el procedimiento del Ejemplo 118. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{26}H_{34}ClN_3O_5$: 504,02, encontrado $[M]$ 504,3. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,27 (s a, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,48 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 3,86 (td, $J = 8,8, 4,1$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,64 (s a, 1H), 3,59 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 3,39 - 3,35 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,86 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H), 2,65 (dd, $J = 12,2, 9,8$ Hz, 1H), 2,58 (dd, $J = 15,4, 2,8$ Hz, 1H), 2,44 (dd, $J = 15,4, 10,5$ Hz, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 2,12 - 2,04 (m, 1H), 1,99 - 1,88 (m, 1H), 1,64 - 1,52 (m, 1H), 1,08 - 1,01 (m, 3H), 0,94 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,7 min, HI: 100 %. CE_{50} de $hGPR40 = 4700$ nM.

30 Ejemplo 132

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

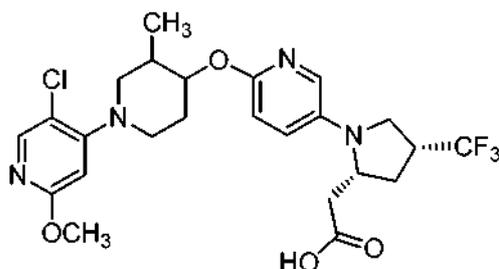


35 132A. 5-Cloro-4-(((3,4-trans)-4-((5-yodopiridin-2-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-2-metoxipiridina: A una solución de 119A, Isómero 1 (494 mg, 1,92 mmol) y 5-yodopiridin-2-ol (340 mg, 1,54 mmol) en tolueno (8 ml) se le añadió Bu_3P (0,58 ml, 2,3 mmol). Se añadió en tres porciones ADDP (582 mg, 2,31 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se sometió a ultrasonidos un baño de agua durante 1 h, se agitó a 60 °C durante 2 h y después se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos (50 ml). Después de agitar durante 5 min, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 132A (534 mg, 1,05 mmol, rendimiento del 68 %) en forma de una espuma de color blanco. Anal. de CL-EM calc. para $C_{17}H_{19}ClIN_3O_2$: 459,71, encontrado $[M+H]$ 459,9. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (dd, $J = 2,4, 0,7$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz, 1H), 6,58 (dd, $J = 8,7, 0,6$ Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,82 (td, $J = 9,3, 4,3$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,60 - 3,46 (m, 2H), 2,97 - 2,85 (m, 1H), 2,61 (dd, $J = 12,3, 9,7$ Hz, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 1,85 - 1,73 (m, 1H), 1,02 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

El Ejemplo 132 (sólido de color blanco, 8,6 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 4A y 132A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. CL-EM calc. para $C_{24}H_{31}ClN_4O_5$: 490,2, encontrado $[M+H]$ 491,1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,04 - 6,90 (m, 1H), 6,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,67 (td, $J = 9,0, 4,0$ Hz, 1H), 4,14 - 3,99 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,54 - 3,40 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,25 - 3,31 (m, 2H), 2,94 - 2,42 (m, 4H), 2,29 - 1,97 (m, 4H), 1,72 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 6,3 min, HI: 97,1 %. CE_{50} de *hGPR40* = 2 50 nM. CE_{50} de *hGPR40* IP1 = 55 nM.

Ejemplo 133

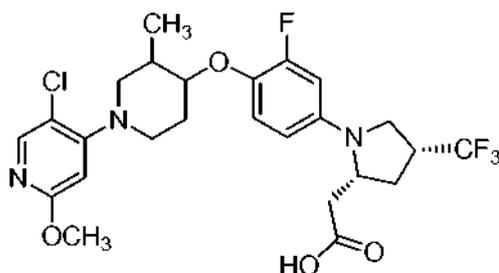
- 10 Ácido 2-((2R,4R)-1-(6-(((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético



- 15 El Ejemplo 133 (sólido de color blanco, 6,1 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 1K y 132A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. CL-EM calc. para $C_{24}H_{28}ClF_3N_4O_4$: 528,2, encontrado $[M+H]$ 529,2. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,78 (td, $J = 9,1, 4,4$ Hz, 1H), 4,33 - 4,17 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,69 - 3,38 (m, 4H), 3,23 - 2,76 (m, 3H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,44 - 2,26 (m, 3H), 2,22 - 1,99 (m, 2H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 7,9 min, HI: 94,6 %. CE_{50} de *hGPR40* = 380 nM. CE_{50} de *hGPR40* IP1 = 49 nM.

Ejemplo 134

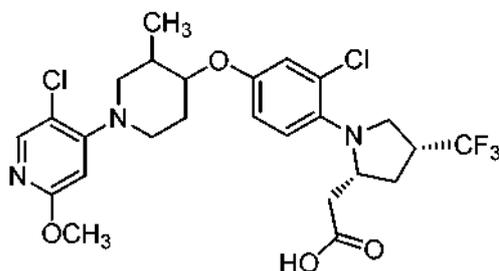
- 25 Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético



- 30 El Ejemplo 134 (41,6 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 1K y 98A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 98. Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{28}ClF_4N_3O_4$: 545,2, encontrado $[M+H]$ 546,2. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,11 - 7,76 (m, 1H), 7,30 - 6,87 (m, 1H), 6,70 - 6,27 (m, 3H), 4,25 - 4,02 (m, 1H), 3,90 - 4,30 (a, 1H), 3,83 - 3,76 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,60 - 3,27 (m, 5H), 2,98 - 2,75 (m, 1H), 2,76 - 2,53 (m, 4H), 2,27 - 1,83 (m, 3H), 1,63 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 1,08 (d, $J = 3,3$ Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,1 min, HI: 97,5 %. CE_{50} de *hGPR40* = 580 nM.

Ejemplo 135

- Ácido 2-((2R,4R)-1-(2-cloro-4-(((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético, HCO_2H



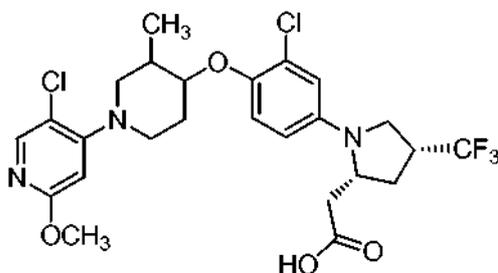
135A. 5-Cloro-4-((3,4-*trans*)-4-(3-cloro-4-yodofenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-2-metoxipiridina: A una solución de 119A, Isómero 1 (415 mg, 1,62 mmol) y 3-cloro-4-yodofenol (440 mg, 1,73 mmol) en tolueno (12 ml) se le añadió Bu₃P (0,61 ml, 2,4 mmol). Se añadió en tres porciones ADDP (612 mg, 2,42 mmol) durante 11 min. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h y después a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos (30 ml).

5 Después de agitar durante 5 min, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para dar 135A (465 mg, 0,880 mmol, rendimiento del 54 %) en forma de un residuo vítreo. Anal. CL-EM calc. para C₁₈H₁₉Cl₂N₂O₂: 493,17, encontrado [M+H] 492,9, 494,9.

10 El Ejemplo 135 (5,7 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 135A y 1K siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. CL-EM calc. para C₂₅H₂₈Cl₂F₃N₃O₄: 561,1, encontrado [M+H] 562,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,14 (td, J = 8,9, 4,3 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,64 (dd, J = 9,9, 5,8 Hz, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 3,35 - 3,20 (m, 2H), 2,98 - 2,84 (m, 2H), 2,71 - 2,63 (m, 1H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,33 (dd, J = 15,4, 3,0 Hz, 1H), 2,18 - 1,91 (m, 3H), 1,79 - 1,55 (m, 2H), 1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,3 min, HI: 92,3 %. CE₅₀ de hGPR40 = 400 nM.

Ejemplo 136

20 Ácido 2-((2R,4R)-1-(3-cloro-4-(((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético

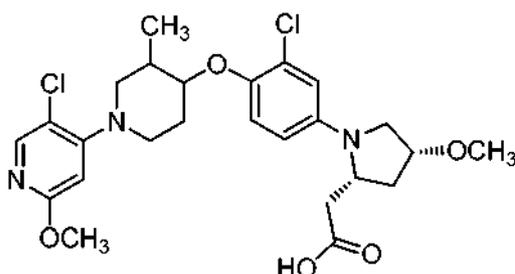


25 136A. 5-Cloro-4-((3,4-*trans*)-4-(2-cloro-4-yodofenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-2-metoxipiridina: A una solución de 119A, Isómero 1 (312 mg, 1,22 mmol) y 2-cloro-4-yodofenol (331 mg, 1,30 mmol) en tolueno (8 ml) se le añadió Bu₃P (0,455 ml, 1,82 mmol). Se añadió en tres porciones ADDP (460 mg, 1,823 mmol) durante 11 min. Después de la adición, se añadió tolueno (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h y después a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con hexanos (30 ml). Después de agitar durante 5 min, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 136A (427 mg, 0,753 mmol, rendimiento del 62 %). Anal. de CL-EM calc. para C₁₈H₁₉Cl₂N₂O₂: 493,17, encontrado [M+H] 492,9, 494,9. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,04 (td, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,58 - 3,43 (m, 2H), 2,91 (ddd, J = 12,2, 9,5, 3,0 Hz, 1H), 2,72 (dd, J = 12,3, 8,6 Hz, 1H), 2,30 - 2,11 (m, 2H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

35 El Ejemplo 136 (50,5 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 136A y 1K siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. CL-EM calc. para C₂₅H₂₈Cl₂F₃N₃O₄: 561,1, encontrado [M+H] 562,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 - 7,86 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,79 - 6,49 (m, 2H), 6,39 (s a, 1H), 4,13 (s a, 1H), 3,99 (s a, 1H), 3,81 (s a, 3H), 3,62 - 3,07 (m, 5H), 2,95 - 2,51 (m, 4H), 2,40 - 1,83 (m, 5H), 1,66 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,09 (s a, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,2 min, HI: 95,3 %. CE₅₀ de hGPR40 = 500 nM.

Ejemplo 137

45 Ácido 2-((2R,4R)-1-(3-cloro-4-(((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, sal de sodio

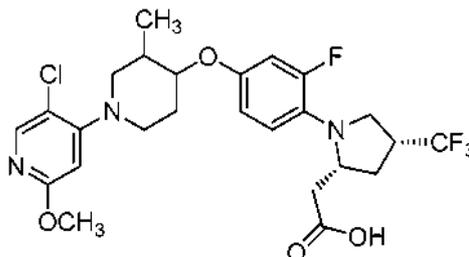


El Ejemplo 137 (sólido de color blanco, 55,0 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 136A y 4A

siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{31}Cl_2N_3O_5$: 523,2, encontrado $[M+H]$ 524,2. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,01 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 9,0, 2,9$ Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,10 - 3,87 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,51 - 3,19 (m, 5H), 3,25 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,69 (dd, $J = 12,3, 9,5$ Hz, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,38 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 2,15 - 1,96 (m, 4H), 1,71 - 1,63 (m, 1H), 1,09 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). HPLC analítica (gradiente de B del 50 al 100 %): TR = 9,9 min, HI: 99,2 %. CE_{50} de *hGPR40* = 2 30 nM.

Ejemplo 138

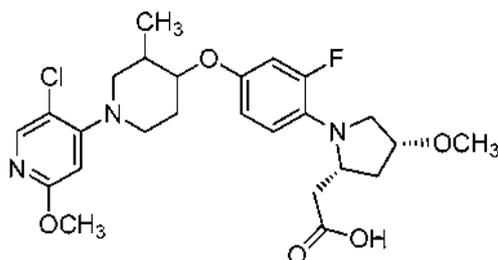
Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-4-trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético, TFA



El Ejemplo 138 (19 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 111A y 1K siguiendo el procedimiento del Ejemplo 111. Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{28}ClF_4N_3O_4$: 545, encontrado $[M+H]$ 546,2. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (s, 1H), 7,07 - 6,89 (m, 1H), 6,76 - 6,64 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,35 - 3,9 (m, 5H), 3,91 - 3,62 (m, 3H), 3,34 - 2,90 (m, 4H), 2,73 - 2,35 (m, 3H), 2,30 - 1,80 (m, 4H), 1,15 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,17 min, HI: 97,6 %. CE_{50} de *hGPR40* = 190 nM. CE_{50} de *hGPR40* IP1 = 27 nM.

Ejemplo 139

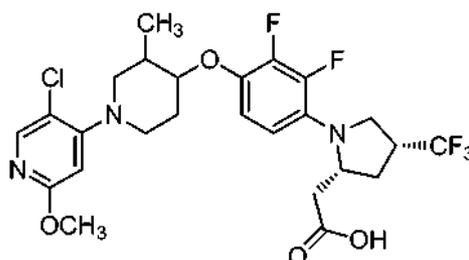
Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético



El Ejemplo 139 (8 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 111A y 4A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 111. Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{31}ClF_2N_3O_5$: 507, encontrado $[M+H]$ 508,1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (s, 1H), 6,92 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,76 - 6,64 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,11 - 3,83 (m, 6H), 3,65 - 3,47 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,25 (dd, $J = 10,5, 6,1$ Hz, 1H), 2,94 - 2,81 (m, 1H), 2,71 - 2,42 (m, 4H), 2,26 - 2,06 (m, 2H), 2,01 - 1,75 (m, 2H), 1,12 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). HPLC analítica (ZORBAX®, partida de Disolvente B al 0 %): TR = 7,6 min, HI: 99 %. CE_{50} de *hGPR40* = 230 nM. CE_{50} de *hGPR40* IP1 = 22 nM.

Ejemplo 140

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-iloxi)-2,3-difluorofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético



El Ejemplo 140 (32 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 2,3-difluoro-4-yodofenol y 1K siguiendo el

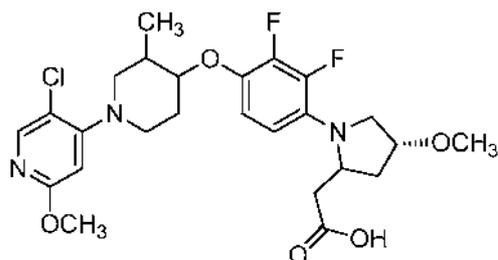
procedimiento del Ejemplo 111. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{25}H_{27}ClF_5N_3O_4$: 563, encontrado $[M+H]$ 564,2. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02-7,95 (m, 1H), 7,06 - 6,86 (m, 1H), 6,79 - 6,56 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,30 - 3,95 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,66 - 3,05 (m, 4H), 2,94 - 2,45 (m, 4H), 2,43 - 1,92 (m, 4H), 1,85 - 1,59 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,17 min, HI: 99,7 %. CE_{50} de *hGPR40* = 2 50 nM. CE_{50} de *hGPR40* IP1 = 72 nM.

5

Ejemplo 141, Isómero 1, Isómero 2 e Isómero 3

Ácido 2-((4R)-1-(4-((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-iloxi)-2,3-difluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético

10



Ejemplo 141 se preparó a partir de 2,3-difluoro-4-yodofenol y 4A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Los isómeros se separaron como isómeros individuales usando HPLC Prep. de FI. Ejemplo 141, Isómero 1 (2,6 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{30}ClF_2N_3O_5$: 525, encontrado $[M+H]$ 526,4. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,98 (s, 1H), 6,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,49 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,80 - 3,60 (m, 1H), 3,64 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,42 - 3,34 (m, 4H), 2,83 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,73 (dd, J = 16,1,2,6 Hz, 1H), 2,68 - 2,57 (m, 2H), 2,45 - 2,35 (m, 1H), 2,24 - 2,08 (m, 2H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,97 min, HI: 99,0 %. CE_{50} de *hGPR40* = 410 nM. Ejemplo 141, Isómero 2 (1,6 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{30}ClF_2N_3O_5$: 525, encontrado $[M+H]$ 526,4. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02 - 7,95 (m, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 6,80 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,18-4,02 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 3,51 - 3,42 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,20-3,14 (m, 1H), 3,10 - 2,95 (m, 3H), 2,93 - 2,79 (m, 1H), 2,75 - 2,55 (m, 2H), 2,15 - 2,06 (m, 1H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 1,72 - 1,59 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,93 min, HI: 99,0 %. CE_{50} de *hGPR40* = 56 00 nM. Ejemplo 141, Isómero 3 (2,1 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{30}ClF_2N_3O_5$: 525, encontrado $[M+H]$ 526,4. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (s, 1H), 6,70 (dd, J = 15,1, 8,3 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 4H), 3,60 - 3,50 (m, 3H), 3,49 - 3,36 (m, 5H), 2,93 - 2,79 (m, 3H), 2,74 - 2,59 (m, 2H), 2,43 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,29 - 2,06 (m, 2H), 1,94 - 1,83 (m, 1H), 1,70 - 1,55 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,98 min, HI: 99,0 %. CE_{50} de *hGPR40* = 47 00 nM.

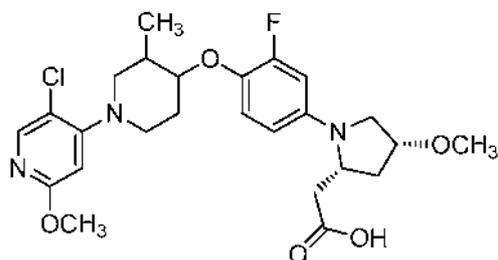
15

20

25

30 Ejemplo 142

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-iloxi)-3-fluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, TFA



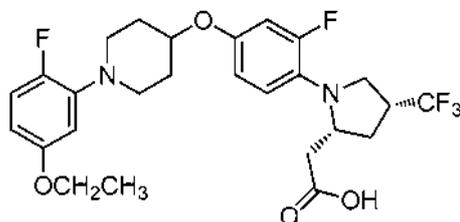
35

El Ejemplo 142 (19,4 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 98A y 4A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 111. Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{31}ClFN_3O_5$: 507, encontrado $[M+H]$ 508,1. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02 - 7,95 (m, 1H), 7,07 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,45 - 6,38 (m, 2H), 6,29 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,05 (s a, 1H), 4,02 - 3,92 (m, 1H), 3,86 - 3,70 (m, 4H), 3,51 - 3,36 (m, 3H), 3,27 (m, 1H), 2,92 - 2,70 (m, 4H), 2,69 - 2,53 (m, 2H), 2,47 - 2,33 (m, 1H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 2,07 - 1,90 (m, 3H), 1,70 - 1,56 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,3 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,9 min, HI: 99,0 %. CE_{50} de *hGPR40* = 2 70 nM. CE_{50} de *hGPR40* IP1 = 31 nM.

40

Ejemplo 143

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(1-(5-Etoxi-2-fluorofenil)piperidin-4-iloxi)-2-fluorofenil)-4-trifluometil)pirrolidin-2-il)acético



5

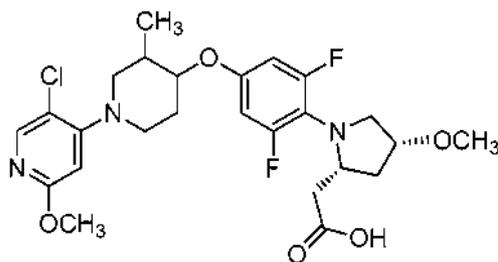
El Ejemplo 143 (39 mg) se preparó a partir de 85A y 1K siguiendo el procedimiento del Ejemplo 111. Anal. CL-EM calc. para $C_{26}H_{29}F_5N_2O_4$: 528, encontrado $[M+H]$ 529,2. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,00 (dd, $J = 12,4, 8,8$ Hz, 1H), 6,95 - 6,84 (m, 2H), 6,76 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 7,4, 2,8$ Hz, 1H), 6,49 - 6,44 (m, 1H), 4,46 (dt, $J = 7,8, 4,0$ Hz, 1H), 4,05 - 3,92 (m, 3H), 3,54 - 3,12 (m, 4H), 2,96 - 2,67 (m, 3H), 2,44 (dd, $J = 15,4, 3,0$ Hz, 1H), 2,27 - 1,94 (m, 4H), 1,80 - 1,68 (m, 3H), 1,29 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 2,07 min, HI: 98,8 %. CE_{50} de $hGPR40 = 360$ nM.

10

Ejemplo 144

15

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-iloxi)-2,6-difluorofenil)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, TFA



20

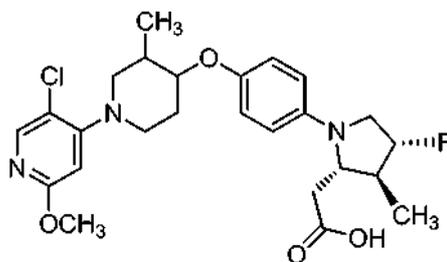
El Ejemplo 144 (21 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 3,5-difluoro-4-yodofenol y 4A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 111. Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{30}ClF_2N_3O_5$: 525, encontrado $[M+H]$ 526,1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (s, 1H), 6,51 (d, $J = 10,6$ Hz, 2H), 6,30 (s, 1H), 4,28 - 4,07 (m, 1H), 4,03 (s, 4H), 3,96 - 3,87 (m, 1H), 3,85 - 3,66 (m, 2H), 3,49 (dd, $J = 10,3, 3,1$ Hz, 1H), 3,40 - 3,29 (m, 4H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,96 (dd, $J = 12,8, 8,6$ Hz, 1H), 2,63 - 2,43 (m, 3H), 2,37 - 2,10 (m, 2H), 1,98 - 1,77 (m, 2H), 1,14 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). HPLC analítica (ZORBAX®, gradiente de 8 min, partida de Disolvente B al 0 %): TR = 8,3 min, HI: 97,5 %. CE_{50} de $hGPR40 = 3400$ nM. CE_{50} de $hGPR40$ IP1 = 2500 nM.

25

Ejemplo 145

30

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



35

145A. 4-(Benciloxi)-3-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,3S,4S)-1-bencil 2-metilo: A una solución en agitación de 118C (600 mg, 2,05 mmol), Ph_3P (644 mg, 2,46 mmol) y ácido benzoico (300 mg, 2,46 mmol) en THF (10 ml) a ta se le añadió gota a gota lentamente DIAD (496 mg, 2,46 mmol) durante 5 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 145A (800 mg, 2,01 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un aceite. Anal. CL-EM calc. para $C_{22}H_{23}NO_6$: 397, encontrado $[M+H]$ 398,1.

40

145B. 4-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,3S,4S)-1-bencil 2-metilo: A una solución de 145A

(800 mg, 2,01 mmol) en un sistema de disolventes mixto de THF (4 ml), MeOH (1 ml) y agua (3 ml) se le añadió en una porción monohidrato de LiOH (845 mg, 20,1 mmol). La solución de color amarillo resultante se agitó a ta en una atmósfera de argón durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró parcialmente para retirar el THF/MeOH y después se enfrió a 0 °C. Se añadió HCl ac. 1 M para ajustar el pH a ~3-4. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH (2 ml) y tolueno (4 ml) a ta y se añadió una solución 2 M de trimetilsilildiazometano en hexanos (4,1 ml, 8,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La solución se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 4-hidroxi-3-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,3S,4S)-1-bencil 2-metilo (450 mg, 1,53 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de una espuma de color blanco. Anal. CL-EM calc. para C₁₅H₁₉NO₅: 293, encontrado [M+H] 294,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 - 7,23 (m, 5H), 5,22 - 4,95 (m, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 4,10 - 3,95 (dd, J = 14,2, 9,4 Hz, 1H), 3,80 y 3,50 (2 s, 3H), 3,78-3,54 (m, 2H), 2,41 - 2,19 (m, 1H), 2,06 - 1,83 (m, 1H), 1,19 y 1,17 (2 d, J = 7,0 Hz, 3H).

145C. 4-Fluoro-3-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,3S,4R)-1-bencil 2-metilo: A una solución de 145B (450 mg, 1,53 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota DAST (0,41 ml, 3,1 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se inactivó cuidadosamente con NaHCO₃ ac. sat. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. La purificación mediante cromatografía de sílice produjo 145C (120 mg, 0,406 mmol, rendimiento del 27 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₅H₁₈FNO₄: 295, encontrado [M+Na] 318,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 - 7,28 (m, 5H), 5,27 - 5,02 (m, 2H), 4,86 - 4,72 (m, 1H), 4,40 - 4,21 (m, 1H), 3,91 - 3,61 (m, 4H), 2,85 - 2,69 (m, 1H), 1,72 - 1,62 (m, 1H), 1,13 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

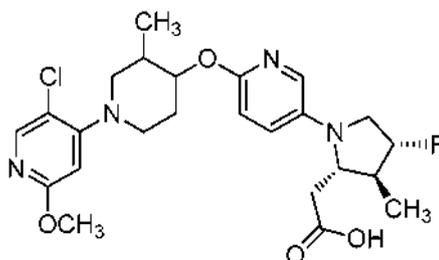
145D. 4-Fluoro-2-(hidroximetil)-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de (2R,3S,4R)-bencilo: A una solución de 145C (125 mg, 0,423 mmol) en THF (4,5 ml) a 0 °C se le añadió una solución 2 M de LiBH₄ (0,32 ml, 0,64 mmol) en THF. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó a ta durante 16 h. La reacción se interrumpió con NH₄Cl ac. sat. y se diluyó con EtOAc/agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía de sílice produjo 145D (60 mg, 0,22 mmol, rendimiento del 53 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₄H₁₈FNO₃: 267, encontrado [M+H] 268,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,33 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 4,90 - 4,60 (m, 1H), 4,02 - 3,60 (m, 6H), 2,70 - 2,20 (m, 1H), 1,11 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

145E. ((2R,3S,4R)-4-Fluoro-3-metilpirrolidin-2-il)metanol: Una solución de 145D (56 mg, 0,21 mmol) en MeOH (2 ml) se purgó con argón durante 2 min y después se añadió Pd al 10 %/C (20 mg, 0,019 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ (1 atm) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró para dar 145E (28 mg, 0,210 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₆H₁₂FNO: 133, encontrado [M+H] 134,1.

El Ejemplo 145 (polvo de color blanquecino, 15 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 145E y 119B siguiendo el procedimiento del Ejemplo 111. Anal. CL-EM calc. para C₂₅H₃₁ClFN₃O₄: 491, encontrado [M+H] 492,1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,03 y 4,92 (2m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87 - 3,77 (m, 2H), 3,75 - 3,47 (m, 4H), 2,98 - 2,80 (m, 2H), 2,76 - 2,52 (m, 3H), 2,26 - 2,10 (m, 2H), 1,90 - 1,76 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 7,3 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 10,4 min, HI: 98,9 %. CE₅₀ de hGPR40 = 26 nM.

Ejemplo 146

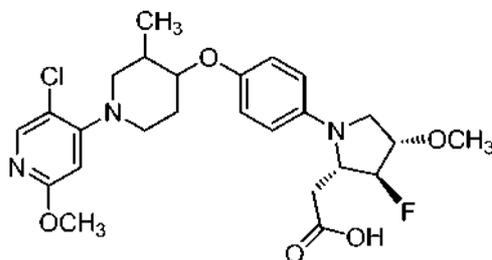
Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(6-(3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-iloxi)piridin-3-il)-4-fluoro-3-metilpirrolidin-2-il)acético



El Ejemplo 146 (polvo de color blanco, 13 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 145E y 132A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 111. Anal. CL-EM calc. para C₂₄H₃₀ClFN₄O₄: 492, encontrado [M+H] 493,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,0 (s, 1H), 7,56 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,06 - 6,99 (m, 1H), 6,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,06 - 4,93 (m, 1H), 4,80 - 4,69 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 - 3,83 (m, 1H), 3,85 - 3,45 (m, 4H), 2,98 - 2,82 (m, 2H), 2,79 - 2,53 (m, 3H), 2,38 - 2,25 (m, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 1,89 - 1,73 (m, 1H), 1,07 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 2,9 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 6,94 min, HI: 97,5 %. CE₅₀ de hGPR40 = 90 nM.

Ejemplo 147, Isómero 1

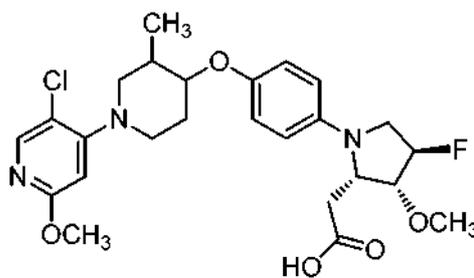
Ácido 2-((2S,3S,4S)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-iloxi)fenil)-3-fluoro-4-metoxipirrolidin-2-il)acético, HCl



y

Ejemplo 147, Isómero 2

Ácido 2-((2S,3R,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-3-metoxipirrolidin-2-il)acético, HCl



147A. 4-(((Trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1H-pirrol-1,2(2H,5H)-dicarboxilato de (R)-1-bencil 2-metilo: A una solución de 122A (8,35 g, 30,1 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota DMAP (11,0 g, 90,0 mmol) y Tf_2O (8,05 ml, 45,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 147A (10,0 g, 24,4 mmol, rendimiento del 81 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_7\text{S}$: 409, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 410,0.

147B. 1H-Pirrol-1,2(2H,5H)-dicarboxilato de (R)-1-bencil 2-metilo: A una solución agitada de 147A (10,0 g, 24,4 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron secuencialmente tributilamina (17,5 ml, 73,3 mmol), ácido fórmico (1,84 ml, 48,9 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$ (1,715 g, 2,443 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de argón a 60 °C durante 4 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 147B (4,70 g, 18,0 mmol, rendimiento del 74 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: 261, encontrado $[\text{M}+\text{Na}]$ 284,1.

147C. 6-Oxa-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1S,2R,5R)-3-bencil 2-metilo y 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1R,2R,5S)-3-bencil 2-metilo: A una solución agitada de 147B (4,70 g, 18,0 mmol) en $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (100 ml) se le añadió 4,4'-tiobis(2-(*terc*-butil)-6-metilfenol) (7,74 g, 21,6 mmol) y ácido 3-clorobenzoperoxoico (0,186 g, 1,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un matraz cerrado herméticamente a 65 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. al 5 %, NaHCO_3 ac. sat. y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de sílice para separar los dos productos. 6-Oxa-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1S,2R,5R)-3-bencil 2-metilo (0,87 g, 3,1 mmol, rendimiento del 17 %). Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5$: 277, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 278,0. 6-Oxa-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1R,2R,5S)-3-bencil 2-metilo (590 mg, 2,13 mmol, rendimiento del 12 %). Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5$: 277, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 278,1.

147D. 3-Hidroxi-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,3S,4S)-1-bencil 2-metilo y 4-hidroxi-3-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,3R,4R)-1-bencil 2-metilo: A una solución de 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1S,2R,5R)-3-bencil 2-metilo (400 mg, 1,44 mmol) en MeOH (8 ml) se le añadió AMBERLYST® 15 (400 mg), que se prelavó con MeOH. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 16 h. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró. El residuo de AMBERLYST® se lavó con MeOH (4x) y los filtrados combinados se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 147D (210 mg) en forma de una mezcla isomérica. Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_6$: 309, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 310,1. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43 - 7,28 (m, 5H), 5,26 - 5,00 (m, 2H), 4,60 - 4,45 (m, 1H), 4,44 - 4,26 (m, 1H), 3,96 - 3,80 (m, 1H), 3,80 - 3,60 (m, 4H), 3,60 - 3,5 (m, 1H), 3,34 y 3,33 (2 s, 3H), 2,40 y 2,35 (2 d, J = 4,3 Hz, 1H).

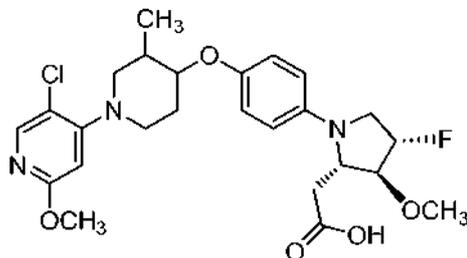
147E. 3-Fluoro-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2S,3S,4S)-1-bencil 2-metilo y

- 4-fluoro-3-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,3R,4R)-1-bencil 2-metilo: A una solución de 147D en forma de una mezcla isomérica (220 mg, 0,711 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) a -78°C se le añadió gota a gota DAST (0,38 ml, 2,9 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se inactivó cuidadosamente con NaHCO_3 ac. sat. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 147E en forma de una mezcla isomérica (160 mg, 0,514 mmol, rendimiento del 72 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FNO}_5$: 311, encontrado $[\text{M}+\text{Na}]$ 334,1.
- 147F. 3-Fluoro-2-(hidroximetil)-4-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2S,3S,4S)-bencilo y 4-fluoro-2-(hidroximetil)-3-metoxipirrolidin-1-carboxilato de (2S,3R,4R)-bencilo: A una solución de la mezcla isomérica 147E (270 mg, 0,867 mmol) en THF (4,5 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una solución 2 M de LiBH_4 (0,43 ml, 0,87 mmol) en THF. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió con NH_4Cl ac. sat. y se diluyó con EtOAc/agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 147F en forma de una mezcla isomérica (160 mg, 0,565 mmol, rendimiento del 65 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FNO}_4$: 283, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 284,1.
- 147G. 3-Fluoro-4-metoxi-2-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,3S,4S)-bencilo y 4-Fluoro-3-metoxi-2-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S,3R,4R)-bencilo: Una mezcla isomérica de 147F (160 mg, 0,565 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (0,103 ml, 1,13 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de piridina (14 mg, 0,056 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se agitó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró. El aceite en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 147G en forma de una mezcla isomérica (143 mg, 0,389 mmol, rendimiento del 69 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{FNO}_5$: 367, encontrado $[\text{M}+\text{Na}]$ 390,0.
- 147H. (2S,3S,4S)-3-Fluoro-4-metoxi-2-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)pirrolidina y (2S,3R,4R)-4-fluoro-3-metoxi-2-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)pirrolidina: Una solución de una mezcla isomérica de 147G (140 mg, 0,381 mmol) en MeOH (5 ml) se purgó con argón durante 2 min y después se añadió Pd al 10 %/C (50 mg, 0,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H_2 (1 atm) durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró para proporcionar 147H en forma de una mezcla isomérica (97 mg, 0,42 mmol, rendimiento del 89 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{FNO}_3$: 233, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 234,1.
- 147I. 5-Cloro-4-(3,4-trans)-4-(4-((2S,3S,4S)-3-fluoro-4-metoxi-2-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)pirrolidin-1-il)fenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-2-metoxipiridina y 5-cloro-4-(3,4-trans)-4-(4-((2S,3R,4R)-4-fluoro-3-metoxi-2-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)pirrolidin-1-il)fenoxi)-3-metilpiperidin-1-il)-2-metoxipiridina: 119B (98 mg, 0,21 mmol) y una mezcla isomérica de 147H (50 mg, 0,21 mmol), NaOtBu (28,8 mg, 0,300 mmol), SPhos (7,5 mg, 0,021 mmol) y aducto de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ y cloroformo (5,9 mg, 6,4 μmol) se combinaron en un vial a presión de 2 dracmas, que se purgó con argón. Se añadió tolueno (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 8 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con agua. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 147I en forma de una mezcla isomérica (20 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 17 %) en forma de una espuma de color blanco. Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{ClFN}_3\text{O}_5$: 563, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 564,3.
- 147J. 2-((2S,3S,4S)-1-(4-(3,4-trans)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-iloxi)fenil)-3-fluoro-4-metoxipirrolidin-2-il)metanol y 2-((2S,3R,4R)-1-(4-(3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-iloxi)fenil)-3-fluoro-4-metoxipirrolidin-2-il)metanol: Una mezcla isomérica de 147I (20 mg, 0,035 mmol) y PPTS (1,8 mg, 7,1 μmol) en MeOH (1 ml) se agitó a 60°C durante 16 h y después se concentró. El aceite en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 147J en forma de una mezcla isomérica (12 mg, 0,026 mmol, rendimiento del 71 %) en forma de una espuma de color blanco. Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClFN}_3\text{O}_4$: 479, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 480,1.
- El Ejemplo 147, Isómero 1 e Isómero 2 se prepararon a partir de una mezcla isomérica de 147J siguiendo el procedimiento del Ejemplo 111. Los dos productos se separaron como isómeros individuales por SFC quiral. Ejemplo 147, Isómero 1 (polvo de color blanquecino, 1,6 mg). Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClFN}_3\text{O}_5$: 507, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 508,1. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,23 - 4,99 (m, 1H), 4,34 - 3,99 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 - 3,72 (m, 1H), 3,60 - 3,39 (m, 5H), 3,10 - 2,95 (m, 2H), 2,90 - 2,50 (m, 4H), 2,25 - 2,05 (m, 2H), 1,90 - 1,75 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 8,9 min, HI: 96,2 %. CE_{50} de $h\text{GPR40}$ = 170 nM. Ejemplo 147, Isómero 2 (polvo de color blanquecino, 1,4 mg). Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClFN}_3\text{O}_5$: 507, encontrado $[\text{M}+\text{H}]$ 508,1. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,23 - 5,04 (m, 1H), 4,45 - 4,30 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 - 3,72 (m, 2H), 3,60 - 3,35 (m, 6H), 3,10 - 2,95 (m, 1H), 2,90 - 2,78 (m, 1H), 2,70 - 2,50 (m, 2H), 2,25 - 2,05 (m, 2H), 1,90 - 1,75 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 8,6 min, HI: 94,2 %. CE_{50} de $h\text{GPR40}$ = 870 nM.

Ejemplo 148

Ácido 2-((2S,3S,4S)-1-(4-((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-iloxi)fenil)-4-fluoro-3-metoxipirrolidin-2-il)acético

5

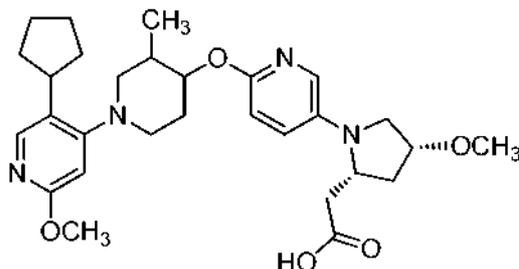


El Ejemplo 148 (0,8 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 147D [6-oxa-6-azabicyclo[3,1,0]hexano-2,3-dicarboxilato de (1R,2R,5S)-3-bencil 2-metilo] siguiendo el procedimiento del Ejemplo 147. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{25}H_{31}ClFN_3O_5$: 507, encontrado [M+H] 508,2. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02 (s, 1H), 6,91 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,53 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 5,39 - 5,15 (m, 1H), 4,00 - 3,85 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,71 - 3,40 (m, 4H), 2,93 - 2,57 (m, 5H), 2,20 - 1,88 (m, 3H), 1,83 - 1,44 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,86 min, HI: 99 %. CE_{50} de hGPR40 = 120 nM.

10

15 Ejemplo 149

Ácido 2-((2R,4R)-1-(6-(((3,4-trans)-1-(5-ciclopentil-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-metoxipirrolidin-2-il)acético



20

149A. 4-((3R,4S)-4-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina: En un matraz de fondo redondo se añadieron 119A, Isómero 1 (3,00 g, 11,7 mmol), DMF (20 ml), imidazol (1,59 g, 23,4 mmol) y TBS-Cl (2,11 g, 14,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (70 ml) y se lavó con agua (3 x 40 ml) y salmuera (40 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para dar 149A (4,25 g, 11,5 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $C_{18}H_{31}ClN_2O_2Si$: 370,2, encontrado [M+H] 371,3, 373,3. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,33 - 3,20 (m, 1H), 3,13 - 3,00 (m, 2H), 2,85 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 1,94 (td, J = 6,7, 2,9 Hz, 1H), 1,88 - 1,81 (m, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 0,94 - 0,90 (m, 9H), 0,10 - 0,04 (m, 9H).

25

30

149B. 4-((3R,4S)-4-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-(ciclopent-1-en-1-il)-2-metoxipiridina: En un tubo cerrado herméticamente se añadieron 149A (300 mg, 0,809 mmol), 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (157 mg, 0,809 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (53 mg, 0,081 mmol), K_3PO_4 ac. 3 M (0,54 ml, 1,6 mmol) y THF (5 ml). El recipiente de reacción se purgó con argón durante 2 min y después se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para dar 149B (250 mg, 0,621 mmol, rendimiento del 77 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $C_{23}H_{38}N_2O_2Si$: 402,3, encontrado [M+H] 403,3.

35

40

149C. 4-((3R,4S)-4-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-ciclopentil-2-metoxipiridina: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas se añadieron 149B (254 mg, 0,631 mmol), EtOH (5 ml) y PtO_2 (35,8 mg, 0,158 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H_2 (1 atm) a ta durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para dar 149C (150 mg, 0,371 mmol, rendimiento del 59 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para $C_{23}H_{40}N_2O_2Si$: 404,3, encontrado [M+H] 405,4.

45

149D. (3R,4S)-1-(5-Ciclopentil-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol: En un matraz de fondo redondo se añadieron 149C (150 mg, 0,371 mmol), THF (3 ml) y TBAF (1,11 ml, 1,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía de sílice para dar 149D (105 mg, 0,362 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para

C₁₇H₂₆N₂O₂Si: 290,2, encontrado [M+H] 291,2.

149E. 5-Ciclopentil-4-((3R,4R)-4-((5-yodopiridin-2-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-2-metoxipiridina: En un matraz de fondo redondo se añadieron 149D (105 mg, 0,362 mmol), 5-yodopiridin-2-ol (88 mg, 0,40 mmol), tolueno (3 ml), Bu₃P (0,14 ml, 0,58 mmol) y ADDP (146 mg, 0,579 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de sílice para dar 149E (155 mg, 0,314 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₂₂H₂₈IN₃O₂: 493,1, encontrado [M+H] 494,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 - 8,20 (m, 1H), 8,03 - 7,94 (m, 1H), 7,78 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,64 - 6,53 (m, 1H), 6,32 - 6,23 (m, 1H), 4,89 - 4,70 (m, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 3H), 3,24 - 3,15 (m, 3H), 3,06 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,59 - 2,47 (m, 1H), 2,27 (dd, J = 12,5, 2,6 Hz, 1H), 2,13 - 2,04 (m, 3H), 1,89 - 1,80 (m, 3H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 1,60 (s a, 1H), 1,03 - 0,98 (m, 3H).

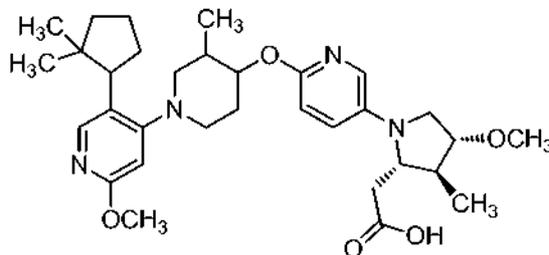
149F. ((2R,4R)-1-(6-(((3R,4R)-1-(5-Ciclopentil-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-metoxipirrolidin-2-il)metanol: En un matraz de fondo redondo se añadió 149E (153 mg, 0,310 mmol), 4A (47,6 mg, 0,310 mmol), CuI (12 mg, 0,062 mmol), NaOH (37,2 mg, 0,930 mmol) y n-BuOH (2 ml). El recipiente de reacción se purgó con argón y después se agitó en una atmósfera de argón a 90 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para dar 149F (40 mg, 0,081 mmol, rendimiento del 26 %) en forma de un sólido de color beige. Anal. CL-EM calc. para C₂₈H₄₀N₄O₄: 496,3, encontrado [M+H] 497,3.

149G. 2-((2S,4R)-1-(6-(((3R,4R)-1-(5-Ciclopentil-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-metoxipirrolidin-2-il)acetonitrilo: En un matraz de fondo redondo se añadieron 149F (40 mg, 0,081 mmol), MsCl (11 µl, 0,14 mmol), CH₂Cl₂ (2 ml) y NEt₃ (0,028 ml, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (20 ml) y se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. A este residuo se le añadieron NaCN (11,8 mg, 0,240 mmol) y DMSO (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para dar 149G (19 mg, 0,038 mmol, rendimiento del 47 %) en forma de un aceite de color claro. Anal. CL-EM calc. para C₂₉H₃₉N₅O₃: 505,3, encontrado [M+H] 506,3.

Ejemplo 149: En un vial se añadieron 149G (10 mg, 0,020 mmol), EtOH (0,5 ml) y KOH ac. 6 M (0,066 ml, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 1,5 h. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 4 Después, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (5 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC Prep. de FI para dar el Ejemplo 149 (0,8 mg, 0,001 mmol, rendimiento del 8 %) en forma de un sólido de color blanquecino como un solo isómero. Anal. CL-EM calc. para C₂₉H₄₀N₄O₅: 524,3, encontrado [M+H] 525,3. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,97 (s, 1H), 7,47 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,65 (td, J = 9,4, 4,3 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 3,85 - 3,73 (m, 4H), 3,29 - 3,26 (m, 5H), 3,18 - 3,10 (m, 4H), 2,79 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 2,57 - 2,49 (m, 2H), 2,30 (dd, J = 14,9, 10,5 Hz, 1H), 2,23 - 2,17 (m, 1H), 2,16 - 2,11 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 3H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 1,72 - 1,58 (m, 3H), 1,57 - 1,44 (m, 2H), 1,02 - 0,89 (m, 3H). HPLC analítica (Acquity): TR = 1,9 min, HI: 97,9 %. CE₅₀ de hGPR40 = 160 nM.

Ejemplo 150, Isómero 1 e Isómero 2

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



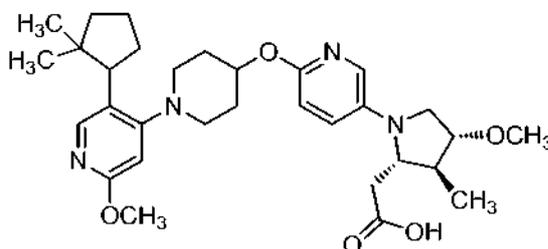
150A: 2-((2S,3S,4R)-1-(6-(((3R,4R)-1-(5-(2,2-Dimetilciclopentil)-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acetonitrilo, Isómero 1 e Isómero 2: 150A se preparó a partir de 65B siguiendo el procedimiento del Ejemplo 149. Los diastereómeros se separaron por SFC quiral para proporcionar los productos en forma de isómeros individuales. El Ejemplo 150A, Isómero 1 (9 mg) se recuperó en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₃₂H₄₅N₅O₃: 547,3, encontrado [M+H] 548,3. El Ejemplo 2A, isómero 2 (8 mg) se recuperó en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₃₂H₄₅N₅O₃: 547,3, encontrado [M+H] 548,3.

El Ejemplo 150 se preparó como isómeros individuales a partir de 2A, Isómero 1 e Isómero 2, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 149. Ejemplo 150, Isómero 1 (sólido de color beige, 8,2 mg). Anal. CL-EM calc. para C₃₂H₄₆N₄O₅: 566,3, encontrado [M+H] 567,3. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,75 (s, 1H), 7,47 (d, J = 3,1 Hz, 1H),

7,40 (dd, J = 9,1, 3,0 Hz, 1H), 7,30 - 7,11 (m, 2H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,68 (td, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,80 - 3,69 (m, 2H), 3,57 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 3H), 3,37 - 3,27 (m, 4H), 3,10 - 2,99 (m, 1H), 2,81 (dd, J = 13,4, 9,7 Hz, 1H), 2,42 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 2,36 - 2,28 (m, 2H), 2,26 - 2,08 (m, 3H), 1,90 - 1,69 (m, 4H), 1,65 - 1,59 (m, 2H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,67 (s, 3H). HPLC analítica: TR = 6,6 min, HI: 95,0 %. CE₅₀ de hGPR40 = 320 nM. El Ejemplo 150, Isómero 2 (sólido de color beige, 8,3 mg) se preparó a partir de 2A, isómero 2, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Anal. de CL-EM Calc. para C₃₂H₄₆N₄O₅: 566,3, encontrado [M+H] 567,4. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,82 - 7,75 (m, 1H), 7,57 (dd, J = 9,4, 3,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 6,69 - 6,62 (m, 1H), 4,66 (td, J = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 4,14 - 4,09 (m, 3H), 3,87 - 3,72 (m, 2H), 3,66 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,58 - 3,43 (m, 3H), 3,37 - 3,33 (m, 3H), 3,16 - 2,99 (m, 3H), 2,46 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 2,34 (s, 1H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 2,23 - 2,01 (m, 3H), 1,93 - 1,75 (m, 4H), 1,67 - 1,58 (m, 2H), 1,16 - 1,11 (m, 3H), 1,04 - 0,98 (m, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,73 - 0,66 (m, 3H). HPLC analítica: TR = 6,6 min, HI: 95,0 %. CE₅₀ de hGPR40 = 110 nM.

Ejemplo 151, Isómero 1 e Isómero 2

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

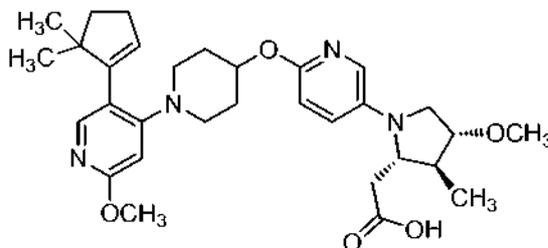


El Ejemplo 151, Isómero 1 e Isómero 2 se prepararon como isómeros individuales a partir de 150A, Isómero 1 e Isómero 2 y 118F siguiendo el procedimiento del Ejemplo 150.

Ejemplo 151, Isómero 1 (sólido de color beige, 24 mg). Anal. CL-EM calc. para C₃₁H₄₄N₄O₅: 552,3, encontrado [M+H] 553,3. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,73 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 9,4, 3,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,98 (dt, J = 7,0, 3,5 Hz, 1H), 4,09 - 4,00 (m, 3H), 3,77 - 3,69 (m, 2H), 3,56 - 3,39 (m, 3H), 3,38 - 3,26 (m, 5H), 3,17 - 3,07 (m, 1H), 3,05 - 2,97 (m, 1H), 2,74 - 2,53 (m, 2H), 2,41 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 2,26 - 2,17 (m, 1H), 2,14 - 2,06 (m, 2H), 2,00 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 1,89 - 1,70 (m, 4H), 1,63 - 1,51 (m, 2H), 1,00 - 0,95 (m, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,62 (s, 3H). HPLC analítica: TR = 6,1 min, HI: 95,0 %. CE₅₀ de hGPR40 = 38 nM. CE₅₀ de hGPR40 IP1 = 4 nM. Ejemplo 151, Isómero 2 (sólido de color beige, 15 mg). Anal. CL-EM calc. para C₃₁H₄₄N₄O₅: 552,3, encontrado [M+H] 553,3. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,72 (s, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 2H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,10 - 4,95 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,72 (s a, 2H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 3,50 - 3,41 (m, 2H), 3,38 - 3,29 (m, 5H), 3,12 - 2,99 (m, 2H), 2,75 - 2,55 (m, 2H), 2,41 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 2,17 - 2,04 (m, 3H), 1,91 - 1,72 (m, 4H), 1,60 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 0,97 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,63 (s, 3H). HPLC analítica: TR = 6,6 min, HI: 95,0 %. CE₅₀ de hGPR40 = 140 nM.

Ejemplo 152

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(6-((1-(5-(5,5-dimetilciclopent-1-en-1-il)-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acético, HCl

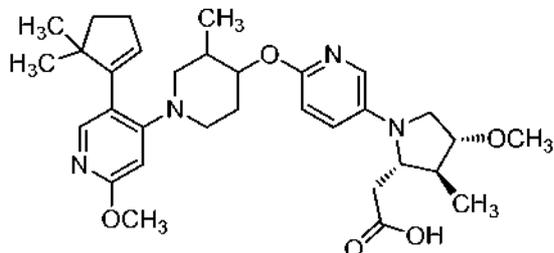


El Ejemplo 152 (sólido de color beige, 23 mg) se preparó a partir de 65B y 118F siguiendo el procedimiento del Ejemplo 149. Anal. CL-EM calc. para C₃₁H₄₂N₄O₅: 550,3, encontrado [M+H] 551,3. RMN ¹H (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ 7,60 (dd, J = 9,4, 3,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 1H), 7,32 - 7,11 (m, 3H), 6,42 (s, 1H), 5,87 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 5,06 (dt, J = 6,8, 3,3 Hz, 1H), 4,16 - 4,03 (m, 3H), 3,95 - 3,85 (m, 2H), 3,82 - 3,73 (m, 2H), 3,72 - 3,60 (m, 2H), 3,56 - 3,45 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,74 - 2,63 (m, 2H), 2,53 - 2,40 (m, 3H), 2,18 - 2,04 (m, 2H), 1,90 (t, J = 6,8 Hz, 4H), 1,05 (s, 6H), 1,01 (d, J = 7,3 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 5,9 min, HI: 95,0 %. CE₅₀ de hGPR40 = 68 nM.

Ejemplo 153

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(6-(((3R,4R)-1-(5-(5,5-dimetilciclopent-1-en-1-il)-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acético, HCl

5

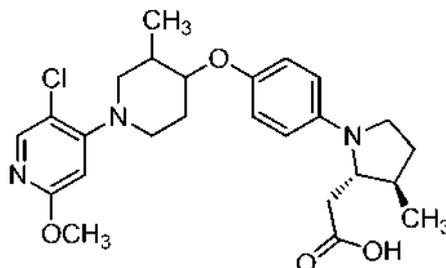


El Ejemplo 153 (sólido de color pardo, 5 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 65B y 118F siguiendo el procedimiento del Ejemplo 149. Anal. CL-EM calc. para $C_{32}H_{44}N_4O_5$: 564,3, encontrado $[M+H]^+$ 565,3. RMN 1H (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 7,26 - 7,14 (m, 3H), 6,36 (s a, 1H), 5,83 (s a, 1H), 4,57 (s a, 1H), 4,04 (d, J = 2,0 Hz, 6H), 3,74 (s a, 2H), 3,32 (d, J = 2,0 Hz, 4H), 3,11 (s a, 2H), 2,72 - 2,58 (m, 2H), 2,41 (s a, 3H), 2,25 - 2,09 (m, 1H), 1,86 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 1,69 (s a, 1H), 1,04 - 0,93 (m, 12H). HPLC analítica: TR = 6,3 min, HI: 95,0 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 200 nM.

10

15 Ejemplo 154

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



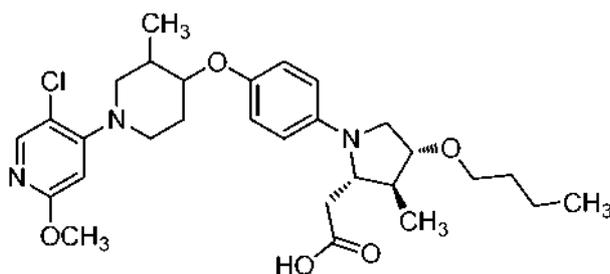
20

El Ejemplo 154 (aceite de color pardo, 34,8 mg) se preparó como un isómero individual a partir de ácido (2R,3R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metilpirrolidin-2-carboxílico siguiendo el procedimiento del Ejemplo 119. Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{32}CN_3O_4$: 473,99, encontrado $[M+H]^+$ 474,4. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,01 (s, 1H), 6,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 3,89 - 3,82 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,48 - 3,42 (m, 2H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 3,20 - 3,09 (m, 1H), 2,86 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,65 (dd, J = 12,0, 9,5 Hz, 1H), 2,55 (dd, J = 15,1, 2,5 Hz, 1H), 2,23 - 2,04 (m, 4H), 1,93 (dd, J = 9,5, 7,0 Hz, 1H), 1,64 - 1,52 (m, 2H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,5 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 9,1 min, HI: 98,0 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 110 nM.

25

30 Ejemplo 155

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



35

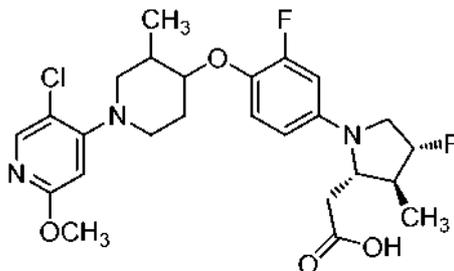
El Ejemplo 155 (aceite de color pardo, 13,2 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 1-bromobutano, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 119. Anal. CL-EM calc. para $C_{29}H_{40}ClN_3O_5$: 546,10, encontrado $[M]^+$ 546,0. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,06 - 7,97 (m, 1H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 3,86 (td, J = 8,8, 4,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,49 - 3,30 (m, 8H), 2,87 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,70 - 2,52 (m, 2H), 2,27 (c, J =

40

7,2 Hz, 1H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 2,00 - 1,87 (m, 2H), 1,64 - 1,52 (m, 1H), 1,52 - 1,43 (m, 2H), 1,39 - 1,27 (m, 2H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 0,91 - 0,85 (m, 3H). HPLC analítica (XBridge Phenilo, gradiente de 25 min): TR = 19,7 min, HI: 99,0 %. CE₅₀ de hGPR40 = 240 nM.

5 Ejemplo 156

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



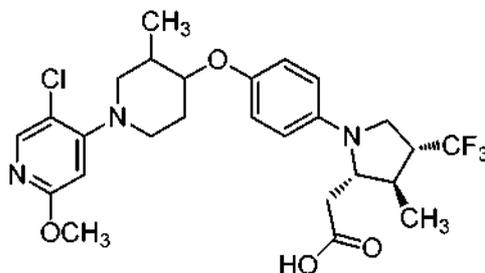
10

El Ejemplo 156 (sólido de color blanco, 14 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 145E y 98A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 98. Anal. CL-EM calc. para C₂₅H₃₀ClF₂N₃O₄: 509,97, encontrado [M+H] 510,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 6,96 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 13,8, 2,8 Hz, 1H), 6,29 - 6,21 (m, 2H), 5,08 - 4,86 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (dd, J = 10,7, 2,8 Hz, 1H), 3,74 (td, J = 8,5, 4,1 Hz, 1H), 3,70 - 3,61 (m, 1H), 3,61 - 3,48 (m, 3H), 2,90 (dd, J = 16,8, 3,0 Hz, 1H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,76 - 2,63 (m, 2H), 2,63 - 2,54 (m, 1H), 2,21 - 2,06 (m, 2H), 1,91 - 1,82 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 7,4 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 10,8 min, HI: 99,0 %. CE₅₀ de hGPR40 = 63 nM.

15

20 Ejemplo 157

Ácido 2-((2S,3R,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-3-metil-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético



25

157A. 4-Hidroxi-3-metilpirrolidin-2-carboxilato de (2R,3S,4R)-metilo: Una solución de 118C (3,00 g, 10,2 mmol) en MeOH (30 ml) se purgó con argón durante 2 min y después se añadió Pd al 10 %/C (300 mg, 0,282 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ (1 atm) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y se concentró para dar 157A (1,55 g, 9,74 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₇H₁₃NO₃: 159,18, encontrado [M+H] 160,1.

30

157B. 4-Hidroxi-3-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,3S,4R)-1-*terc*-butil 2-metilo: A una solución de 157A (1,55 g, 9,74 mmol) en THF (20 ml) y agua (20 ml) se le añadieron Boc₂O (3,19 g, 14,6 mmol) y NaHCO₃ (2,45 g, 29,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 72 h. El producto se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 157B (2,45 g, 9,45 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de una espuma de color blanco. Anal. CL-EM calc. para C₁₂H₂₁NO₅: 259,30, encontrado [M+H] 260,0.

35

157C. 3-Metil-4-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,3S)-1-*terc*-butil 2-metilo: A una solución de 157B (2,45 g, 9,45 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) a 0 °C se le añadió TCCA (2,20 g, 9,45 mmol), seguido de la adición de TEMPO (0,015 g, 0,094 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 60 min. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con Na₂CO₃ ac. sat., HCl ac. 0,1 M y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 157C (2,05 g, 7,97 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un sólido de color blanco. Anal. CL-EM calc. para C₁₂H₁₉NO₅: 257,28, encontrado [M+H-Boc] 158,1.

40

157D. 4-Hidroxi-3-metil-4-(trifluorometil)pirrolidin-1,2-dicarboxilato de (2R,3S)-1-*terc*-butil 2-metilo: A una solución de 157C (2,05 g, 7,97 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C se le añadió trimetil(trifluorometil)silano (1,25 ml, 8,45 mmol), seguido de una solución de TBAF 1 M en THF (0,28 ml, 0,28 mmol). La mezcla se calentó a ta y se agitó durante una noche. Se añadió más cantidad de trimetil(trifluorometil)silano (1,3 ml, 8,5 mmol), seguido de TBAF 1 M en THF (8,0 ml, 8,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h. Se añadió NH₄Cl ac. sat. (15 ml) y la

45

mezcla se agitó a ta durante 30 min. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía de sílice para dar 157D (1,15 g, 3,51 mmol, rendimiento del 44 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₃H₂₀F₃NO₅: 327,30, encontrado [M+H-Boc] 228,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,13 - 3,98 (m, 1H), 3,95 - 3,82 (m, 1H), 3,78 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 3,71 - 3,59 (m, 1H), 2,66 - 2,53 (m, 1H), 1,54 - 1,37 (m, 9H), 1,30 - 1,19 (m, 3H).

157E. 4-Hidroxi-2-(hidroximetil)-3-metil-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,3S)-*tert*-butilo: A una solución de 157D (1,11 g, 3,39 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C se le añadió una solución 2 M de LiBH₄ (2,54 ml, 5,09 mmol) en THF. La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 3 días. La reacción se interrumpió con NH₄Cl ac. sat. y se diluyó con EtOAc/agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 157E (980 mg, 3,27 mmol, rendimiento del 97 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₂H₂₀F₃NO₄: 299,29, encontrado [M+H] 300,0.

157F. 2-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-4-hidroxi-3-metil-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,3S)-*tert*-butilo: A una solución de 157F (970 mg, 3,24 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) se le añadió TBS-Cl (488 mg, 3,24 mmol), Et₃N (0,95 ml, 6,8 mmol) y DMAP (39,6 mg, 0,324 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de sílice para dar 157F (980 mg, 2,37 mmol, rendimiento del 73 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₈H₃₄F₃NO₄Si: 413,55, encontrado [M+H] 414,0.

157G. 2-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-3-metil-4-(tosiloxi)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,3S)-*tert*-butilo: A una solución de 157F (970 mg, 3,24 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se le añadió en varias porciones NaH al 60 % (141 mg, 3,52 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min y después se enfrió a 0 °C. Se añadió en varias porciones Ts-Cl (894 mg, 4,69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 157G (1,15 g, 2,03 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de una espuma de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 4,52 - 4,40 (m, 1H), 4,12 - 3,93 (m, 1H), 3,93 - 3,82 (m, 1H), 3,70 - 3,52 (m, 1H), 3,48 - 3,29 (m, 1H), 3,25 - 3,07 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,50 - 1,38 (m, 9H), 1,22 - 1,08 (m, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

157H. 2-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-3-metil-4-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1H-pirrole-1-carboxilato de (2R,3R)-*tert*-butilo: A una solución de 157G (1100 mg, 1,9 mmol) en THF (10 ml) a -40 °C se añadió en varias porciones KOtBu (435 mg, 3,88 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 157H (300 mg, 0,725 mmol, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido de color blanco. Anal. CL-EM calc. para C₁₈H₃₄F₃NO₄Si: 395,53, encontrado [M+H-Boc] 296,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,12 - 6,80 (m, 1H), 3,81 (s a, 1H), 3,76 - 3,53 (m, 2H), 3,12 (s a, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,08 - -0,03 (m, 6H).

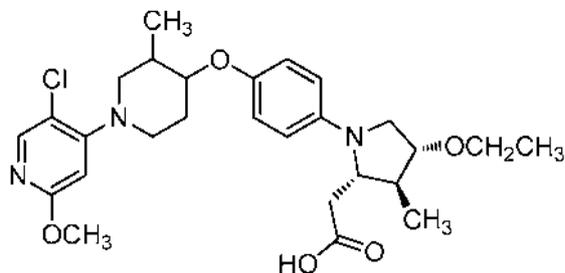
157I. 2-(Hidroximetil)-3-metil-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,3R,4R)-*tert*-butilo: Una solución de 157H (75 mg, 0,19 mmol) en MeOH (2 ml) se purgó con argón durante 2 min y después se añadió Pd al 10 %/C (20 mg, 0,470 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta en una atmósfera de H₂ (1 atm) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró para dar 157I (55 mg, 0,19 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₂H₂₀F₃NO₃: 283,29, encontrado [M+H-Boc] 184,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,89 - 3,73 (m, 2H), 3,69 - 3,56 (m, 1H), 3,55 - 3,43 (m, 1H), 3,32 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,56 - 2,37 (m, 1H), 2,09 - 1,87 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

El Ejemplo 157 (sólido de color blanco, 14 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 157I siguiendo el procedimiento del Ejemplo 119. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₆H₃₁ClF₃N₃O₄: 541,99, encontrado [M+H] 542,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (s, 1H), 6,91 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 6,27 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (dt, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 3,74 - 3,65 (m, 1H), 3,59 - 3,44 (m, 4H), 2,93 - 2,83 (m, 1H), 2,76 (dd, J = 16,4, 2,6 Hz, 1H), 2,71 - 2,59 (m, 2H), 2,51 - 2,38 (m, 2H), 2,23 - 2,09 (m, 2H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 11,3 min, HI: 99,0 %. CE₅₀ de hGPR40 = 300 nM.

Ejemplo 158

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

5



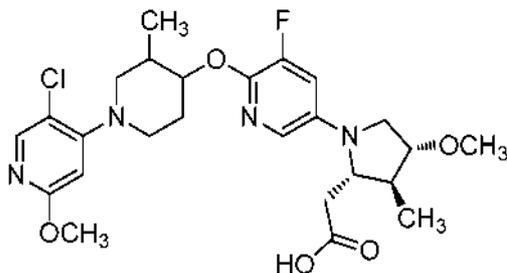
El Ejemplo 158 (sólido de color pardo, 5,2 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 1-bromoetano siguiendo el procedimiento del Ejemplo 119. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{27}H_{36}ClN_3O_5$: 518,05, encontrado $[M+]$ 518,0. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 3,86 (td, J = 8,8, 4,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,53 - 3,41 (m, 5H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 2,92 - 2,80 (m, 1H), 2,71 - 2,53 (m, 2H), 2,27 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,08 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,93 (s a, 1H), 1,64 - 1,52 (m, 1H), 1,12 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 7,5 Hz, 3H). HPLC analítica (XBridge Phenilo, gradiente de 25 min): TR = 17,0 min, HI: 97,0 %. CE_{50} de hGPR40 = 160 nM.

15

Ejemplo 159

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

20



159A. (3,4-trans)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ol, Isómero 1 e Isómero 2: 159A se preparó a partir de 27B siguiendo el procedimiento del Ejemplo 83. El producto racémico (13,6 g, 53,0 mmol) se separó por SFC quiral para proporcionar el producto en forma de isómeros individuales. 159A, Isómero 1, se aisló en forma de un aceite de color pardo (3,00 g, 11,7 mmol, rendimiento del 22 %). Anal. CL-EM calc. para $C_{12}H_{17}ClN_2O_2$: 256,73, encontrado $[M+H]$ 257,0. RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 3,49 (dt, J = 12,2, 3,4 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 2,76 (td, J = 11,9, 2,6 Hz, 1H), 2,43 (dd, J = 12,1, 10,2 Hz, 1H), 2,14 - 1,97 (m, 1H), 1,85 - 1,66 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3H). 159A, Isómero 2, se aisló en forma de un aceite de color pardo (3,70 g, 14,4 mmol, rendimiento del 27 %). Anal. CL-EM calc. para $C_{12}H_{17}ClN_2O_2$: 256,73, encontrado $[M+H]$ 257,0. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 3,49 (ddd, J = 12,0, 4,0, 2,5 Hz, 1H), 3,34 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 2,76 (td, J = 11,9, 2,8 Hz, 1H), 2,43 (dd, J = 12,3, 10,3 Hz, 1H), 2,09 - 2,02 (m, 1H), 1,87 - 1,70 (m, 2H), 1,52 (s a, 1H), 1,06 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

25

30

159B. 2-(((3,4-trans)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-fluoro-5-yodopiridina: A una solución de 159A, Isómero 2 (410 mg, 1,60 mmol) en DMF (7 ml) a 0 °C se le añadió NaH al 60 % (96 mg, 2,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y después a ta durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió 2,3-difluoro-5-yodopiridina (385 mg, 1,60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a ta y se agitó durante 1 h 45 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con NH_4Cl ac. sat.. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 159B (532 mg, 1,114 mmol, rendimiento del 69,7 %) en forma de un sólido de color beige. Anal. CL-EM calc. para $C_{17}H_{18}ClFIN_3O_2$: 477,70, encontrado $[M+H]$ 478,0. RMN 1H (400 MHz, cloroformo- d) δ 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,91 (td, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,66 - 3,52 (m, 2H), 3,02 - 2,89 (m, 1H), 2,68 (dd, J = 12,3, 9,7 Hz, 1H), 2,37 - 2,17 (m, 2H), 1,94 - 1,79 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

35

40

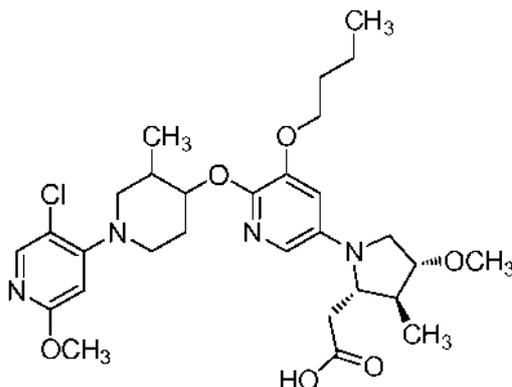
45

El Ejemplo 159 (sólido blanquecino, 44,3 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 159B siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17. Anal. CL-EM calc. para $C_{25}H_{32}ClFIN_4O_5$: 523,00, encontrado $[M+]$ 523,3. RMN 1H

(400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 12,3, 2,6 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,75 (td, J = 9,1,4,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,72 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,68 (s a, 1H), 3,60 - 3,56 (m, 1H), 3,55 - 3,52 (m, 1H), 3,47 - 3,42 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,98 - 2,89 (m, 1H), 2,83 - 2,78 (m, 2H), 2,65 (dd, J = 12,3, 9,7 Hz, 1H), 2,47 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 2,32 - 2,15 (m, 2H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,07 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 7,3 Hz, 3H). HPLC analítica (ZORBAX®, partida de B al 50 %): TR = 6,8 min, HI: 98,5 %. CE₅₀ de hGPR40 = 85 nM.

Ejemplo 160

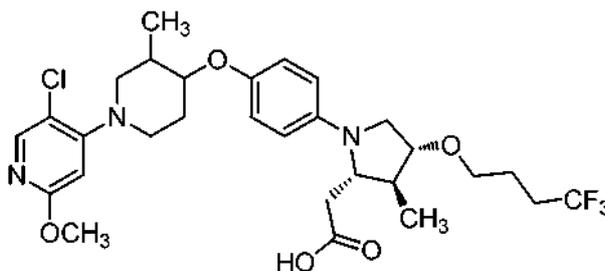
10 Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(5-butoxi-6-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-il)-4-(3-metoxipropoxi)-3-metilpirrolidin-2-il)acético



15 El Ejemplo 160 (sólido de color gris, 2,4 mg) se aisló en forma de un isómero individual como un subproducto de la secuencia de reacción del Ejemplo 159. Anal. CL-EM calc. para C₂₉H₄₁ClN₄O₆: 577,11, encontrado [M+] 577,4. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,23 (s a, 1H), 6,89 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,77 (s a, 1H), 4,10 (dt, J = 6,4, 3,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 4,01 - 3,93 (m, 1H), 3,84 (dd, J = 8,0, 3,9 Hz, 1H), 3,78 - 3,65 (m, 3H), 3,53 - 3,46 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,89 - 2,80 (m, 1H), 2,78 - 2,68 (m, 1H), 2,50 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 2,30 (s a, 2H), 1,99 - 1,76 (m, 4H), 1,57 - 1,49 (m, 2H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,06 - 1,02 (m, 3H), 1,01 - 0,98 (m, 3H). HPLC analítica (ZORBAX®, partida de B al 50 %): TR = 7,5 min, HI: 95,0 %. CE₅₀ de hGPR40 = 86 nM.

Ejemplo 161

25 Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-3-metil-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)pirrolidin-2-il)acético, TFA

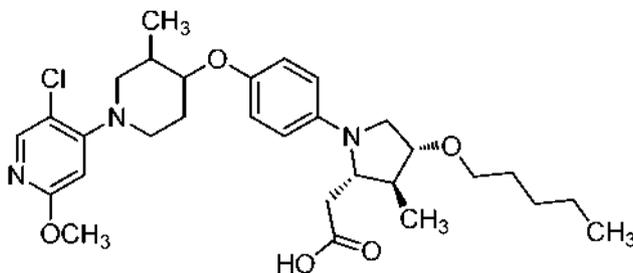


30 El Ejemplo 161 (sólido de color pardo, 15,6 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 4-bromo-1,1,1-trifluorobutano siguiendo el procedimiento del Ejemplo 119. Anal. CL-EM calc. para C₂₉H₃₇ClF₃N₃O₅: 600,1, encontrado [M+] 599,8. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,48 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 3,54 - 3,42 (m, 4H), 2,87 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,71 - 2,58 (m, 1H), 2,43 (s a, 1H), 2,36 - 2,22 (m, 5H), 2,08 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 1,93 (s a, 2H), 1,77 - 1,69 (m, 2H), 1,64 - 1,53 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 7,5 Hz, 3H). HPLC analítica (gradiente de 25 min): TR = 23,1 min, HI: 99,0 %. CE₅₀ de hGPR40 = 190 nM.

Ejemplo 162

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

5



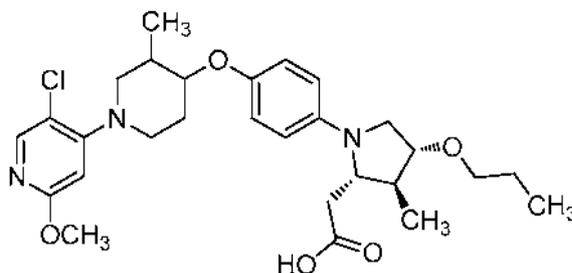
El Ejemplo 162 (sólido de color pardo, 10,9 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 1-bromopentano siguiendo el procedimiento del Ejemplo 119. Anal. CL-EM calc. para $C_{30}H_{42}ClN_3O_5$: 560,13, encontrado $[M+]$ 560,0. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,94 (s, 1H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,46 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,35 (s, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,45 - 3,32 (m, 5H), 3,31 - 3,20 (m, 1H), 2,83 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,69 - 2,54 (m, 3H), 2,22 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,05 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,90 (s a, 1H), 1,60 - 1,39 (m, 3H), 1,30 - 1,20 (m, 4H), 1,00 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,85 - 0,76 (m, 3H). HPLC analítica (XBridge Phenil): TR = 20,6 min, HI: 98,5 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 63 nM.

15

Ejemplo 163

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

20



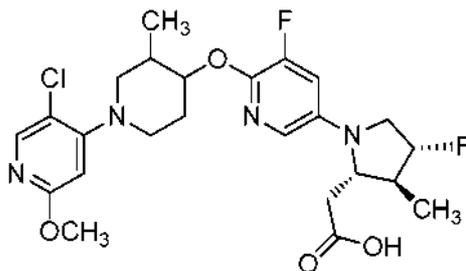
El Ejemplo 163 (sólido de color pardo, 25,2 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 1-bromopropano siguiendo el procedimiento del Ejemplo 119. Anal. CL-EM calc. para $C_{28}H_{38}ClN_3O_5$: 532,07, encontrado $[M+]$ 532,2. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02 (s, 1H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,50 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 3,86 (td, J = 8,8, 4,0 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,73 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,48 - 3,31 (m, 8H), 2,92 - 2,82 (m, 1H), 2,71 - 2,61 (m, 1H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,28 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 2,01 - 1,89 (m, 1H), 1,64 - 1,56 (m, 1H), 1,51 (dc, J = 13,9, 7,1 Hz, 2H), 1,05 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H). HPLC analítica (gradiente de 25 min, parada a 5 minutos): TR = 27,3 min, HI: 99,0 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 120 nM.

30

Ejemplo 164

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

35



El Ejemplo 164 (sólido de color blanco, 13 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 145E siguiendo el procedimiento del Ejemplo 159. Anal. CL-EM calc. para $C_{24}H_{29}CF_2N_4O_4$: 510,96, encontrado $[M+H]$ 511,2. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 12,1, 2,6 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,99 (dd, J = 52,6,

40

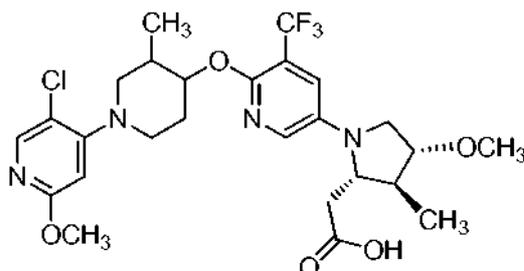
3,3 Hz, 1H), 4,78 (td, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (dd, J = 10,5, 3,0 Hz, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 1H), 3,63 - 3,55 (m, 2H), 3,49 (dd, J = 11,8, 4,1 Hz, 1H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,87 (dd, J = 16,7, 3,1 Hz, 1H), 2,78 - 2,54 (m, 3H), 2,34 - 2,16 (m, 2H), 1,93 - 1,80 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 7,3 Hz, 3H). HPLC analítica (ZORBAX®, partida de B al 0 %): TR = 8,1 min, HI: 98,9 %. CE₅₀ de hGPR40 = 110 nM.

5

Ejemplo 165

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

10



El Ejemplo 165 (aceite de color blanco, 5 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 2-cloro-5-yodo-3-(trifluorometil)piridina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 159. Anal. CL-EM calc. para C₂₆H₃₂ClF₃N₄O₅: 573,00, encontrado [M+] 573,3. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,95 (s, 1H), 7,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,84 (td, J = 8,8, 4,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,68 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,56 - 3,40 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,00 - 2,83 (m, 1H), 2,75 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,66 (dd, J = 12,0, 9,4 Hz, 1H), 2,45 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 1,86 - 1,71 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 7,3 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 12,2 min, HI: 98,3 %. CE₅₀ de hGPR40 = 47 nM.

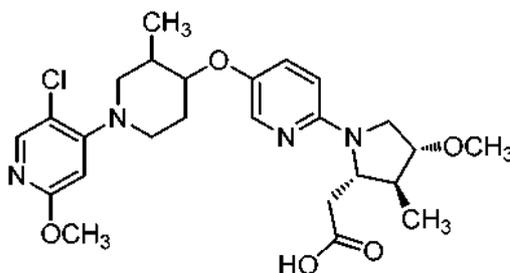
15

20

Ejemplo 166

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

25



166A. 4-Metoxi-3-metil-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R,3S,4R)-bencilo: A una solución en agitación de 118E (780 mg, 2,79 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) enfriada a 0 °C se le añadió NEt₃ (0,78 ml, 5,6 mmol), seguido de MsCl (0,33 ml, 4,2 mmol). Después de la adición, la solución turbia se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2 x), NaHCO₃ ac. sat. y salmuera (2 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo oleoso de color parduzco claro se secó a alto vacío para proporcionar 166A (1010 mg, 2,81 mmol, rendimiento del 100 %), que se usó en la siguiente reacción inmediatamente. Anal. CL-EM calc. para C₁₆H₂₃NO₆S: 357,42, encontrado [M+Na] 380,1.

30

35

166B. 2-(Cianometil)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-1-carboxilato de (2S,3S,4R)-bencilo: A una solución de 166A (997 mg, 2,79 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadió NaCN (547 mg, 11,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se inactivó con agua. El producto se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua/salmuera y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto en bruto oleoso se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 166B (641 mg, 2,20 mmol, rendimiento del 79 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₆H₂₀N₂O₃: 288,34, encontrado [M+H] 289,2. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 - 7,29 (m, 5H), 5,24 - 5,04 (m, 2H), 3,81 - 3,62 (m, 2H), 3,57 - 3,42 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,00 - 2,70 (m, 2H), 2,46 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 1,16 - 0,96 (m, 3H).

40

45

166C. 2-((2S,3S,4R)-4-Metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acetonitrilo: A una solución en agitación de 166B (560 mg, 1,94 mmol) en EtOAc (20 ml) se le añadió Pd al 5 %/C (207 mg, 0,097 mmol) y la suspensión se agitó a ta en una atmósfera de H₂ (1atm) durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 166C (264 mg, 1,71 mmol, rendimiento del 88 %). Anal. CL-EM calc. para C₈H₁₄N₂O: 154,21, encontrado [M+H] 155,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,47 (dt, J = 5,1,3,4 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,96 (c, J = 6,2 Hz, 1H), 2,55 (dd, J = 6,4, 5,5 Hz, 2H), 1,89 (dddd, J = 6,8, 3,6 Hz, 1H), 1,11 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

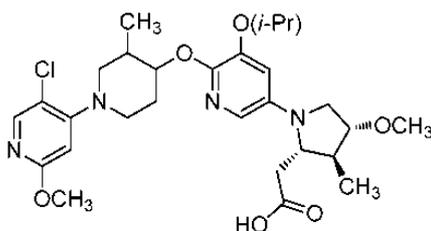
166D. 4-((3,4-*trans*)-4-((6-Bromopiridin-3-il)oxi)-3-metilpiperidin-1-il)-5-cloro-2-metoxipiridina: A una solución en agitación de 119A, Isómero 1, 6-bromopiridin-3-ol (101 mg, 0,582 mmol) y Ph₃P (166 mg, 0,633 mmol) en THF (3 ml) a ta se le añadió gota a gota lentamente DIAD (0,12 ml, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. Se añadió más cantidad de DIAD (0,035 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de sílice para dar 166D (113 mg, 0,271 mmol, rendimiento del 54 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₇H₁₉BrClN₃O₂: 412,71, encontrado [M+H] 412,1,414,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,99 (td, J = 8,6, 4,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,59 - 3,44 (m, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 1H), 2,66 (dd, J = 12,3, 9,2 Hz, 1H), 2,26 - 2,12 (m, 2H), 1,85 (dtd, J = 13,1,9,7, 3,9 Hz, 1H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

166E. 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3,4-*trans*)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-2-il)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acetonitrilo: En un vial para microondas que contenía 166D (53 mg, 0,128 mmol) se añadió una solución de 166C (23,8 mg, 0,154 mmol) en dioxano (0,7 ml). Se añadió Pd(OAc)₂ (2,9 mg, 0,013 mmol), seguido de DtBPF (122 mg, 0,257 mmol) y NaOtBu (30,9 mg, 0,321 mmol). El vial se lavó abundantemente con argón durante 1 min y después se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 1 h en irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 166E (49 mg, 0,097 mmol, rendimiento del 75 %) en forma de un aceite de color pardo. Anal. CL-EM calc. para C₂₅H₃₂ClN₅O₃: 486,01, encontrado [M+] 486,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,07 - 3,96 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74 (td, J = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 3,66 (dt, J = 4,6, 2,1 Hz, 1H), 3,59 - 3,46 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,08 (dd, J = 16,3, 3,7 Hz, 1H), 2,87 - 2,76 (m, 2H), 2,65 - 2,53 (m, 2H), 2,20 - 2,09 (m, 2H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

El Ejemplo 166 (sólido blanquecino, 30,3 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 166E siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₅H₃₃ClN₄O₅: 505,01, encontrado [M⁺] 505,3. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 9,2, 2,9 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,88 - 3,84 (m, 1H), 3,76 (td, J = 8,9, 4,2 Hz, 1H), 3,66 (dt, J = 5,2, 2,5 Hz, 1H), 3,60 - 3,55 (m, 1H), 3,55 - 3,50 (m, 1H), 3,50 - 3,45 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,91 (dd, J = 16,1,4,4 Hz, 1H), 2,86 - 2,76 (m, 2H), 2,61 (dd, J = 12,3, 9,5 Hz, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 3H), 1,88 - 1,75 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 7,0 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 5,7 min, HI: 99,0 %. CE₅₀ de hGPR40 = 420 nM.

Ejemplo 167

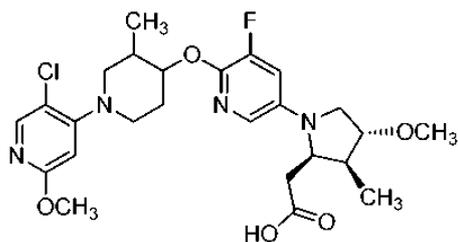
Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(6-(((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-5-isopropoxipiridin-3-il)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acético



El Ejemplo 167 (sólido blanquecino, 4,0 mg) se aisló en forma de un isómero individual como un subproducto durante la síntesis del Ejemplo 159 cuando se usó *i*-PrOH como disolvente para el acoplamiento catalizado por CuI. Anal. CL-EM calc. para C₂₈H₃₉ClN₄O₆: 563,09, encontrado [M⁺] 563,4. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (s, 1H), 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,73 (td, J = 9,0, 4,1 Hz, 1H), 4,52 (dt, J = 12,3, 6,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,77 - 3,61 (m, 2H), 3,59 - 3,50 (m, 2H), 3,48 - 3,40 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,85 - 2,72 (m, 2H), 2,66 (dd, J = 12,2, 9,6 Hz, 1H), 2,43 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 1,92 - 1,78 (m, 1H), 1,38 - 1,30 (m, 6H), 1,10 - 1,03 (m, 6H). HPLC analítica: TR = 5,6 min, HI: 95,7 %. CE₅₀ de hGPR40 = 45 nM.

Ejemplo 168

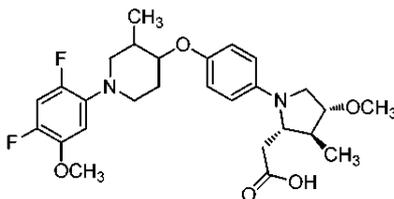
Ácido 2-((2R,3S,4R)-1-(6-(((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-5-fluoropiridin-3-il)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acético



El Ejemplo 168 (sólido blanquecino, 1,7 mg) se aisló en forma de un isómero individual como un subproducto durante la preparación del Ejemplo 159. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{25}H_{32}ClFN_4O_5$: 522,21, encontrado $[M+H]$ 523,3. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (s a, 1H), 7,34 (d, J = 18,9 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,27 (s a, 1H), 4,77 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,76 - 3,65 (m, 2H), 3,56 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,13 - 3,03 (m, 1H), 2,93 (t, J = 10,7 Hz, 1H), 2,70 - 2,59 (m, 2H), 2,55 - 2,38 (m, 2H), 2,27 (d, J = 13,0 Hz, 2H), 1,84 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 3H). Analytical HPLC(ZORBAX®, partida de B al 50 %): TR = 6,7 min, HI: 94,0 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 500 nM.

Ejemplo 169, Isómero 1 e Isómero 2

Ácido 2-((2S,3S,4R)-1-(4-(((3,4-trans)-1-(2,4-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acético



169A. 2,4-Difluoro-5-metoxianilina: Una solución de 1,5-difluoro-2-metoxi-4-nitrobenceno (2,00 g, 10,6 mmol) en EtOH (20 ml) se purgó con argón durante 2 min y después se añadió Pd al 10 %/C (200 mg, 1,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta en una atmósfera de H_2 (1atm) durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de CELITE® y el filtrado se concentró para dar 169A (1,60 g, 10,1 mmol, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color pardo oscuro. Anal. CL-EM calc. para $C_7H_7F_2NO$: 159,13, encontrado $[M+H]$ 160,1.

169B. 1-Bromo-2,4-difluoro-5-metoxibenceno: A una suspensión agitada de 169A (1,60 g, 10,1 mmol) en agua (14 ml) se le añadió ácido bromhídrico (3,4 ml, 30 mmol). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota con agitación una solución de $NaNO_2$ (0,763 g, 11,1 mmol) en agua (7 ml) durante 1 h, manteniendo la temperatura entre 0 y 5 °C. Después, la solución de la sal de diazonio se añadió a una suspensión de bromuro de cobre (I) (1,587 g, 11,06 mmol) en agua (7 ml), que se había precalentado a 75 °C. La mezcla se agitó vigorosamente y después se añadió ácido bromhídrico al 48 % (17 ml, 310 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche a ta y después se diluyó con agua. El producto se extrajo con Et_2O y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 169B (0,180 g, 0,807 mmol, rendimiento del 8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,11 (dd, J = 8,6, 6,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 10,8, 8,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

169C. (3,4-cis)-4-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-1-(2,4-difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidina: Una solución de 27E (150 mg, 0,654 mmol), 169B (160 mg, 0,719 mmol) y precatalizador SPHOS (8,8 mg, 0,013 mmol) en THF (1 ml) se purgó con argón y se añadió LHMDS 1 M en THF (0,79 ml, 0,79 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. Se añadió lentamente $NaHCO_3$ ac. sat. (10 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 169C (100 mg, 0,269 mmol, rendimiento del 41 %) en forma de un aceite. Anal. CL-EM calc. para $C_{19}H_{31}F_2NO_2Si$: 371,54, encontrado $[M+H]$ 372,3.

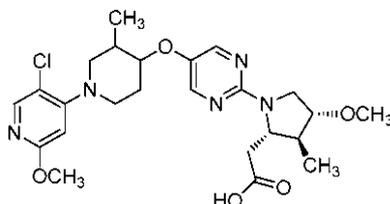
169D. (3,4-cis)-1-(2,4-Difluoro-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-ol: A una solución de 169C (75 mg, 0,20 mmol) en THF (1 ml) se le añadió una solución 1 M de TBAF (0,30 ml, 0,30 mmol) en THF y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 169D (35 mg, 0,14 mmol, rendimiento del 67 %) en forma de una espuma de color blanco. Anal. CL-EM calc. para $C_{13}H_{17}F_2NO_2$: 257,28, encontrado $[M+H]$ 258,2. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,82 (t, J = 111,3 Hz, 1H), 6,62 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,06 - 2,99 (m, 2H), 2,92 (dd, J = 11,4, 4,0 Hz, 1H), 2,85 - 2,77 (m, 1H), 2,11 - 1,83 (m, 4H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

169E. 2-((2S,3S,4R)-1-(4-Hidroxifenil)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acetato de metilo: 169D se preparó a partir de 188F siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Anal. CL-EM calc. para $C_{15}H_{21}NO_4$: 279,33, encontrado $[M+H]$ 280,3.

El Ejemplo 169, Isómero 1 e Isómero 2 se prepararon como isómeros individuales a partir de 169D y 169F siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43, seguido de separación de SFC. Ejemplo 169, Isómero 1 (sólido blanquecino, 8,0 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{27}H_{34}F_2N_2O_5$: 504,57, encontrado $[M+H]$ 505,4. RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 6,96 - 6,86 (m, 3H), 6,76 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,60 - 6,51 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (td, J = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 2H), 3,50 - 3,45 (m, 1H), 3,44 - 3,40 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,34 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 2,80 (td, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,39 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,79 - 1,67 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 7,3 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 10,7 min, HI: 98,0 %. $hGPR40$ CE_{50} = 35 00 nM. Ejemplo 169, Isómero 2 (sólido blanquecino, 6,0 mg). Anal. CL-EM calc. para $C_{27}H_{34}F_2N_2O_5$: 504,57, encontrado $[M+H]$ 505,4. RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 6,97 - 6,85 (m, 3H), 6,76 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,60 - 6,51 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (td, J = 9,2, 4,2 Hz, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 1H), 3,70 - 3,66 (m, 1H), 3,50 - 3,39 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,35 - 3,32 (m, 2H), 2,80 (td, J = 11,4, 2,6 Hz, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 2H), 2,39 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 2,21 - 2,11 (m, 1H), 2,11 - 1,97 (m, 1H), 1,80 - 1,65 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,02 (d, J = 7,3 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 10,4 min, HI: 97,0 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 450 nM.

15 Ejemplo 170

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



20

170A. Metanosulfonato de (3,4-cis)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-ilo: A una solución en agitación de 119A, Isómero 1 (257 mg, 1,00 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) enfriada a 0 °C se le añadió TEA (0,28 ml, 2,0 mmol) seguido de la adición gota a gota de $MsCl$ (0,12 ml, 1,5 mmol) durante 5 min. La solución turbia resultante se agitó a 0 °C durante 5 min y después a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2 x), $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera (2 x), se secó ($MgSO_4$) y se concentró para proporcionar 170A (339 mg, 0,982 mmol, rendimiento del 98 %) en forma de una espuma de color blanco, que se usó en la siguiente reacción inmediatamente. Anal. CL-EM calc. para $C_{13}H_{19}ClN_2O_4S$: 334,82, encontrado $[M+H]$ 335,2.

25

170B. 2-Cloro-5-(((3,4-trans)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidina: A una solución de 170A (335 mg, 1,00 mmol) en DMF anhidra (3 ml) se le añadió 2-cloropirimidin-5-ol (100 mg, 0,766 mmol), seguido de K_2CO_3 (159 mg, 1,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min y después se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ ac. sat., agua (2 x), y salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 170B (75 mg, 0,19 mmol, rendimiento del 24 %) en forma de un sólido de color blanco. Anal. CL-EM calc. para $C_{16}H_{18}Cl_2N_4O_2$: 369,25, encontrado $[M+]$ 369,2. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,31 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,06 (td, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,62 - 3,51 (m, 2H), 3,00 - 2,85 (m, 1H), 2,70 (dd, J = 12,4, 9,1 Hz, 1H), 2,31 - 2,15 (m, 2H), 1,89 (dtd, J = 13,2, 9,6, 3,9 Hz, 1H), 1,14 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

30

35

170C. 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3,4-trans)-1-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acetónitrilo: En un vial para microondas que contenía 170B (40 mg, 0,108 mmol) se añadió una solución de 166C (18,4 mg, 0,119 mmol) en dioxano (0,6 ml). Se añadieron DtBPF (103 mg, 0,217 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (2,4 mg, 11 μ mol), seguido de $NaOtBu$ (26,0 mg, 0,271 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla de reacción durante 1 min y después el tubo se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 1 h en radiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$) y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 170C (25 mg, 0,045 mmol, rendimiento del 42 %) en forma de un aceite de color pardo. Anal. CL-EM calc. para $C_{24}H_{31}ClN_6O_3$: 486,99, encontrado $[M+H]$ 487,2.

40

45

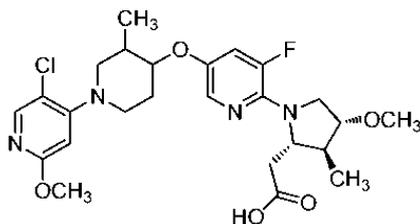
El Ejemplo 170 (sólido de color blanco, 9,9 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 170C siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Anal. de CL-EM Calc. para $C_{24}H_{32}ClN_5O_5$: 505,99, encontrado $[M+H]$ 506,1. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,03 - 3,96 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87 - 3,80 (m, 1H), 3,78 - 3,68 (m, 2H), 3,66 - 3,61 (m, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,02 (dd, J = 16,3, 4,0 Hz, 1H), 2,89 - 2,76 (m, 2H), 2,61 (dd, J = 12,3, 9,5 Hz, 1H), 2,49 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 2H), 1,89 - 1,75 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 7,3 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 4,2 min, HI: 94,0 %. CE_{50} de $hGPR40$ = 1700 nM.

50

55

Ejemplo 171

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

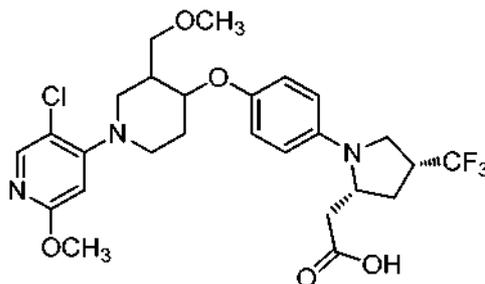


171A. 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-metilpiperidin-4-il)oxi)-3-fluoropiridin-2-il)-4-metoxi-3-metilpirrolidin-2-il)acetone nitrilo: 171A se preparó a partir de 6-cloro-5-fluoropiridin-3-ol siguiendo el procedimiento del Ejemplo 166. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₅H₃₁ClFN₅O₃: 504,00, encontrado [M⁺] 504,2.

El Ejemplo 171 (sólido de color blanco, 21,3 mg) se preparó como un isómero individual a partir de 171A siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. Anal. de CL-EM Calc. para C₂₅H₃₂ClFN₄O₅: 523,00, encontrado [M⁺] 523,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (s, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,03 - 3,96 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87 - 3,78 (m, 3H), 3,60 (c, J = 4,3 Hz, 1H), 3,56 - 3,47 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,92 - 2,74 (m, 3H), 2,62 (dd, J = 12,2, 9,4 Hz, 1H), 2,35 (dt, J = 7,2, 3,7 Hz, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 2H), 1,89 - 1,75 (m, 1H), 1,12 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 5,1 Hz, 3H). HPLC analítica: TR = 5,5 min, HI: 97,0 %. CE₅₀ de hGPR40 = 410 nM.

15 Ejemplo 172, Isómero 1 e Isómero 2

Ácido 2-((2R,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(metoximetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acético, TFA



172A. 4-Hidroxi-3-(metoximetil)piperidin-1-carboxilato de (3,4-*cis*)-*terc*-butilo: A una solución de 93C (230 mg, 0,994 mmol) en THF (3,3 ml) a 0 °C se le añadió NaH al 60 % (55,7 mg, 1,39 mmol). Después de 10 min, se añadió MeI (75 µl, 1,2 mmol). Después de agitar durante 2 h, la reacción se interrumpió con agua y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para dar 17C (140 mg, 0,570 mmol, rendimiento del 57 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₂H₂₃NO₄: 245,32, encontrado [M+H] 246,0. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,04 (s a, 1H), 3,62 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,59 - 3,50 (m, 2H), 3,51 - 3,40 (m, 2H), 3,32 - 3,26 (m, 4H), 2,35 (s a, 1H), 1,80 (ddt, J = 9,8, 7,6, 5,1 Hz, 1H), 1,70 - 1,47 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

172B. (3,4-*cis*)-3-(Metoximetil)piperidin-4-ol, TFA: A una solución de 172A (140 mg, 0,570 mmol) en CH₂Cl₂ (2,9 ml) se le añadió TFA (440 µl, 5,7 mmol). Después de agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se concentró para dar 172B (235 mg, 0,630 mmol, rendimiento del 100 %) en forma de un aceite de color beige. Anal. CL-EM calc. para C₇H₁₅NO₂: 145,1, encontrado: [M+H] 146,0.

172C. (3,4-*cis*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(metoximetil)piperidin-4-ol: A una solución de 172B (235 mg, 0,630 mmol) y K₂CO₃ (348 mg, 2,52 mmol) en DMSO (2,0 ml) se le añadió 1J (140 mg, 0,630 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 172C (120 mg, 0,418 mmol, rendimiento del 67 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₁₃H₁₉ClN₂O₃: 286,1, encontrado: [M+H] 287,1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,02 - 7,90 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,19 (dd, J = 4,1, 2,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,66 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,21 - 3,17 (m, 3H), 3,12 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 2,22 - 2,00 (m, 2H), 1,94 - 1,87 (m, 2H).

172D. 2-((2R,4R)-1-(4-(((3,4-*trans*)-1-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(metoximetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-2-il)acetato de metilo: A una solución de 172C (90,0 mg, 0,314 mmol), 93A (86,0 mg, 0,282 mmol) y Bu₃P (124 µl, 0,502 mmol) en tolueno (3,9 ml) se le añadió ADDP (127 mg, 0,502 mmol). La mezcla de reacción se sometió a ultrasonidos durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en hexanos (10 ml), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía de sílice para proporcionar 172D (100 mg, 0,175 mmol, rendimiento del 56 %) en forma de un aceite incoloro. Anal. CL-EM calc. para C₂₇H₃₃ClF₃NO₅: 571,2, encontrado [M+H] 572,2.

50 Ejemplo 172, Isómero 1 e Isómero 2: A una solución de 172D (100 mg, 0,175 mmol) en THF (3,2 ml) y agua (320 µl) se

le añadió LiOH ac. 1 N (874 μ l, 0,874 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró para retirar el THF y se acidificó a pH 1 con HCl ac. 1 N. El producto se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x) y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC Prep. de FI. Los dos isómeros se separaron por SFC quiral.

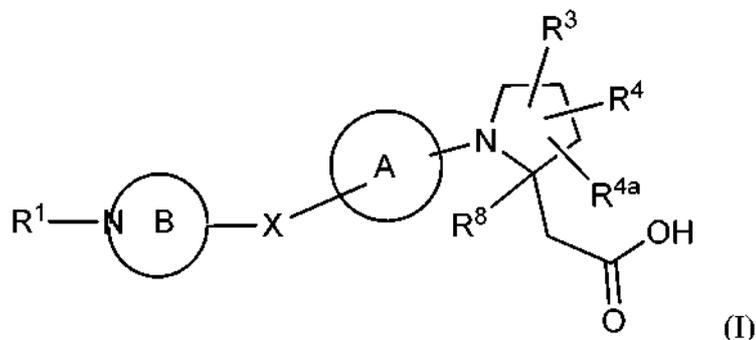
5 El Ejemplo 172, Isómero 1 (5,1 mg, 0,0073 mmol, rendimiento del 4 %) se obtuvo en forma de una espuma incolora. Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5$: 557,2, encontrado [M+H] 558,2. RMN ^1H (500 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 7,98 (s, 1H), 7,00 - 6,87 (m, 2H), 6,81 - 6,71 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,27 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,71 - 3,62 (m, 1H), 3,60 - 3,44 (m, 4H), 3,32 - 3,26 (m, 3H), 3,24 - 3,17 (m, 1H), 3,15 - 3,02 (m, 2H), 2,77 (dd, J = 16,0, 3,3 Hz, 1H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,29 (dd, J = 16,1, 9,5 Hz, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 2H), 2,03 - 1,97 (m, 1H), 1,82 - 1,69 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 10,9 min, HI: 97,0 %. CE_{50} de hGPR40 = 1800 nM. Ejemplo 172, Isómero 2 (6,2 mg, 0,0090 mmol, rendimiento del 5 %) se obtuvo en forma de una espuma incolora. Anal. CL-EM calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5$: 557,2, encontrado [M+H] 558,2. RMN ^1H (500 MHz, acetonitrilo- d_3) δ 7,98 (s, 1H), 7,01 - 6,89 (m, 2H), 6,81 - 6,71 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,26 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,20 - 4,06 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,59 - 3,48 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,25 - 3,15 (m, 1H), 3,13 - 2,98 (m, 2H), 2,77 (dd, J = 16,0, 3,0 Hz, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 1H), 2,29 (dd, J = 16,1, 9,5 Hz, 1H), 2,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 2,03 - 1,96 (m, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 1H). HPLC analítica: TR = 10,9 min, HI: 98,0 %. CE_{50} de hGPR40 = 460 nM.

10

15

REIVINDICACIONES

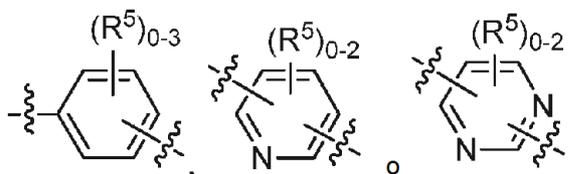
1. Un compuesto de Fórmula (I):



5

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

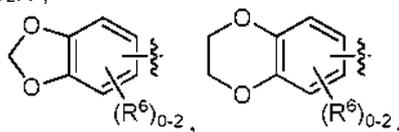
10 X se selecciona independientemente entre: un enlace, O, S, NH, N(alquilo C₁₋₄), CH₂, CH₂CH₂, CH(alquilo C₁₋₄), OCH₂, CH₂O, OCH₂CH₂ y CH₂CH₂O; el anillo A es independientemente



15

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

R¹ es independientemente CO₂R⁹, SO₂R⁹,



20

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

25

R², en cada caso, se selecciona independientemente entre: =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹², alcoxi C₁₋₆ sustituido con 0-1 R¹², haloalquilo C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹², haloalcoxi C₁₋₄ sustituido con 0-1 R¹², -(CH₂)_m-carbociclo C₃₋₆ sustituido con 0-1 R¹² y -(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S); en donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-1 R¹²; cuando dos grupos R² están unidos a dos átomos de carbono diferentes, pueden combinarse para formar un puente de átomo de carbono de 1 a 3 miembros sobre el anillo B;

30

cuando dos grupos R² están unidos al mismo carbono, pueden combinarse, junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar un anillo espiro de 3 a 6 miembros que contiene átomos de carbono;

35

R³ se selecciona independientemente entre: H, halógeno, CN, OH, CO₂H, alquilo, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, -N(alquilo C₁₋₄)SO₂Ph, OR⁹, SR⁹, C(O)OR⁹, CO₂R⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, CONHR⁹, CON(alquilo C₁₋₄)₂, -(O)_n-(CH₂)_m-(fenilo sustituido con 0-2 R¹⁰), -(O)_n-(CH₂)_m-(heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S); en donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R¹⁰;

40

R⁴ y R^{4a} se seleccionan independientemente entre: H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ y -(CH₂)_mcarbociclo C₃₋₆; R⁵, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

45

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

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

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

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

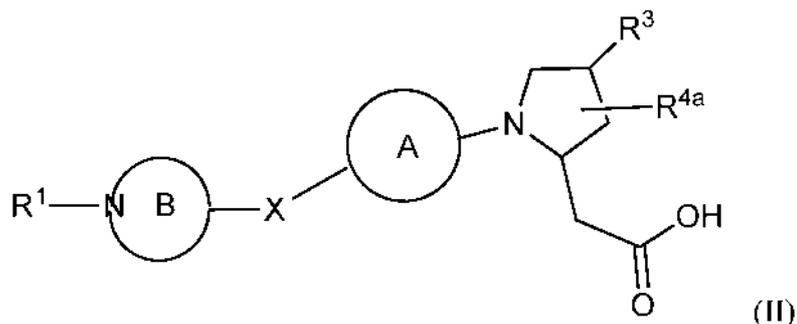
5 R¹⁰ y R¹², en cada caso, se seleccionan independientemente entre: OH, halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, SCF₃, NO₂, CO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄) y tetrazolilo;

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

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

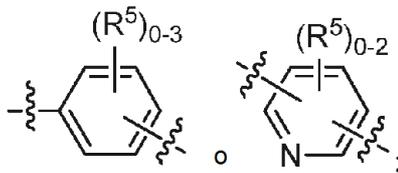
n, en cada caso, es independientemente 0 o 1.

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

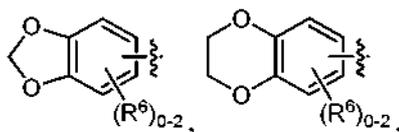


o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en la que:

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



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



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

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

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

35 cuando dos grupos R² están unidos al mismo carbono, pueden combinarse, junto con el átomo de carbono al que están unidos, para formar un anillo espiro de 3 a 6 miembros que contiene átomos de carbono;

40 R³ se selecciona independientemente entre: H, halógeno, CN, SO₂(alquilo C₁₋₄), CONH(alquilo C₁₋₄), CON(alquilo C₁₋₄)₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -N(alquil C₁₋₄)SO₂Ph, -(O)_n-(CH₂)_m-(fenilo sustituido con 0-2 R¹⁰) y -(O)_n-(CH₂)_m-(un heteroarilo de 5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR¹¹, O y S; en donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R¹⁰);

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

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

45 R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquiltio C₁₋₄, CN, SO₂(alquilo C₁₋₂), N(alquilo C₁₋₄)₂, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-1 R⁷, alcoxi C₁₋₄ sustituido con 0-1 R⁷, -(O)_n-(CH₂)_m-(carbociclo C₃₋₆ sustituido con 0-2 R⁷), -(CH₂)_m-(naftilo sustituido con 0-2 R⁷) y -(CH₂)_m-(heteroarilo de

5 a 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, R¹¹, O y S; en donde dicho heteroarilo está sustituido con 0-2 R⁷;

R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, SCF₃, CN, NO₂, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, SO₂(alquilo C₁₋₁₂) y fenilo;

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

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

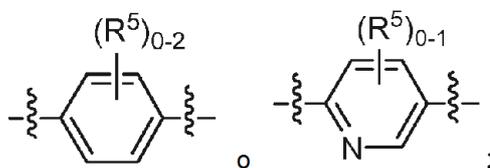
m, en cada caso, es independientemente 0, 1 o 2; y

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

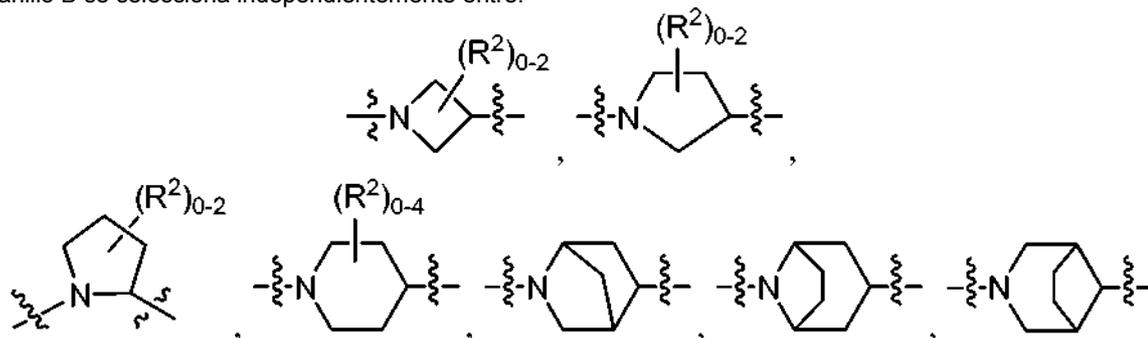
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que:

X se selecciona independientemente entre: un enlace, O, NH, N(CH₃), CH₂, CH₂CH₂, CH(CH₃), OCH₂, CH₂O, OCH₂CH₂ y CH₂CH₂O;

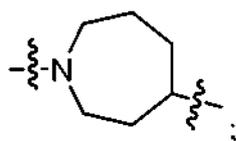
el anillo A es independientemente



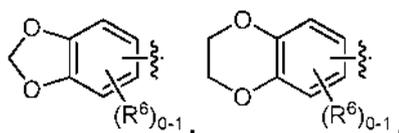
el anillo B se selecciona independientemente entre:



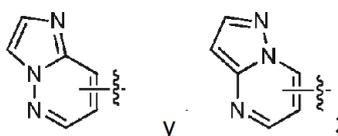
y



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

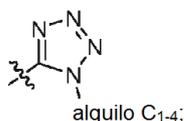


fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o un heteroarilo sustituido con 0-2 R⁶; en donde dicho heteroarilo se selecciona entre: furanilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo,



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

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



5

en donde cada resto de anillo mencionado está sustituido con 0-2 R¹⁰;

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

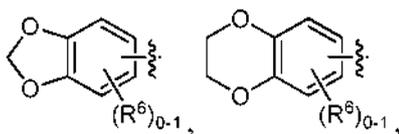
10 R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, OH, alquilo C₁₋₈ sustituido con 0-1 OH, alcoxi, alquilitio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CN, SO₂(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄, cicloalqueno C₅₋₆ sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄, -O-cicloalquilo C₃₋₆, bencilo y oxazolilo; y

15 R¹⁰ y R¹², en cada caso, se seleccionan independientemente entre: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, SO₂(alquilo C₁₋₄) y CO₂(alquilo C₁₋₂) y tetrazolilo.

15

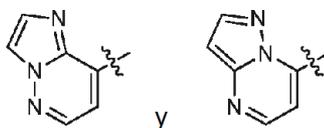
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que:

R¹ es independientemente



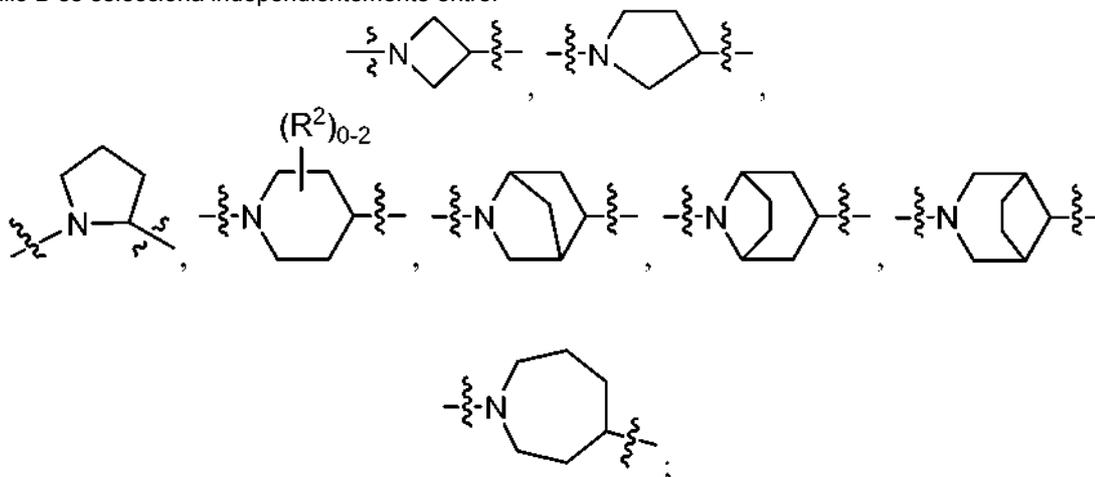
20

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



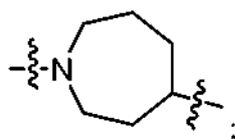
25 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

X se selecciona independientemente entre: O, N(CH₃), CH₂, CH₂O y CH₂CH₂O; el anillo B se selecciona independientemente entre:

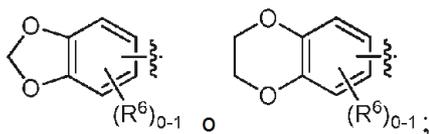


30

y



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



R², en cada caso, se selecciona independientemente entre: OH, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 CN, alcoxi C₁₋₆, bencilo y tetrazolilmetilo;

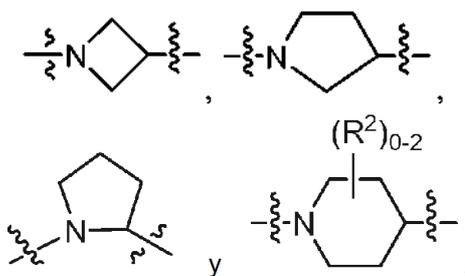
5 R³, en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, fenilo, bencilo, fenoxi, benzoxi, 1-alquil C₁₋₄-pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, -O-piridinilo, pirimidinilo y -O-pirimidinilo; en donde cada resto de anillo mencionado está sustituido con 0-2 R¹⁰;

10 R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, CN, alquilo C₁₋₈, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄, cicloalquenilo C₅₋₆ sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄, -O-cicloalquilo C₃₋₆, bencilo y oxazolilo; y

R¹⁰, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄ y CO₂(alquilo C₁₋₂).

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

el anillo B se selecciona independientemente entre:



20

R¹, en cada caso, es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o piridinilo sustituido con 0-2 R⁶;

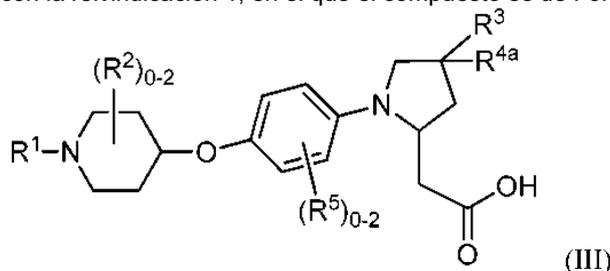
R², en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆;

25 R³, en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, halógeno, CN, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, fenilo, bencilo, fenoxi, benzoxi, 1-alquil C₁₋₄-pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, -O-piridinilo y -O-pirimidinilo; en donde dichos fenilo, bencilo, fenoxi -O-piridinilo y -O-pirimidinilo están cada uno sustituido con 0-2 R¹⁰;

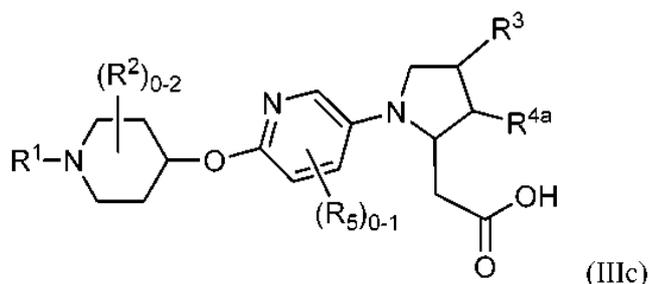
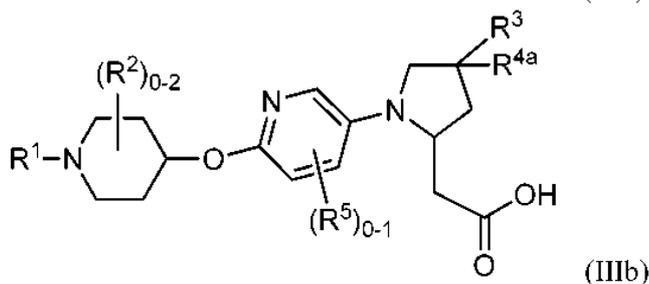
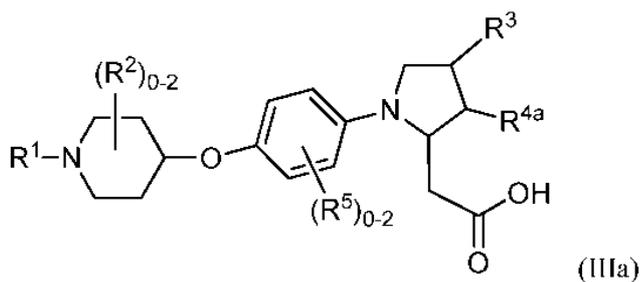
30 R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄, cicloalquenilo C₅₋₆ sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄ y bencilo; y

R¹⁰, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, CN, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es de Fórmulas (III), (IIIa), (IIIb) o (IIIc):



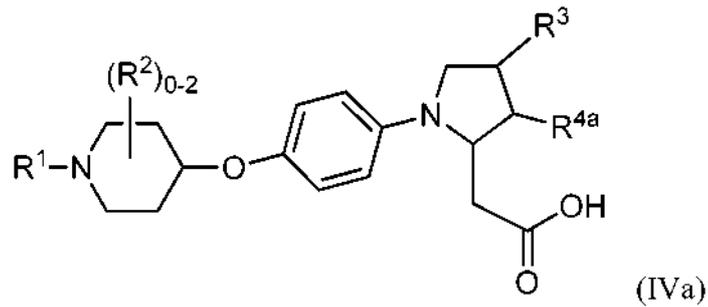
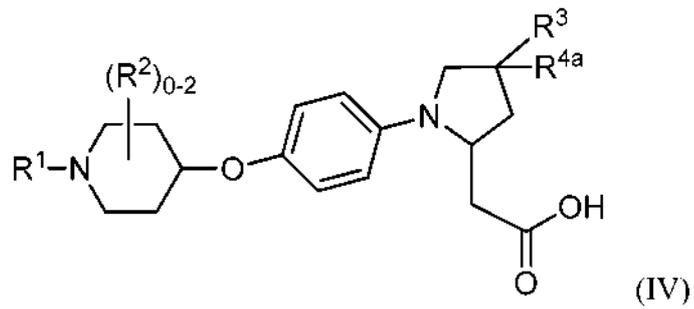
35



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

- 5
 10
 15
- R¹ en cada caso, es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o piridinilo sustituido con 0-2 R⁶;
 - R², en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₆;
 - R³, en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, fenilo, bencilo, fenoxi, piridinilo y -O-piridinilo; en donde dichos fenilo, bencilo, fenoxi, piridinilo y -O-piridinilo están cada uno sustituido con 0-1 R¹⁰;
 - R^{4a}, en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y ciclopropilo;
 - R⁵, en cada caso, es independientemente halógeno y alcoxi;
 - R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄ y cicloalqueno C₅₋₆ sustituido con 0-2 alquilo C₁₋₄; y
 - R¹⁰ se selecciona independientemente entre: halógeno, CF₃, OCF₃, CN, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el compuesto es de las Fórmulas (IV) o (IVa):



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

5 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que:

R¹ es independientemente fenilo sustituido con 0-3 R⁶ o piridinilo sustituido con 0-2 R⁶;

R² es independientemente halógeno o alquilo C₁₋₄;

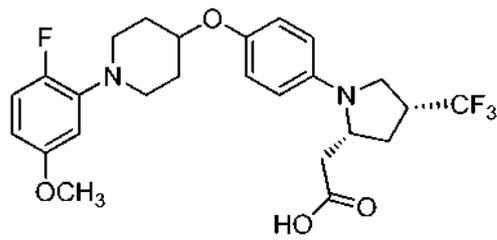
R³ se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CF₃, fenilo, bencilo y fenoxi;

10 R^{4a} se selecciona independientemente entre: H, halógeno y alquilo C₁₋₄; y

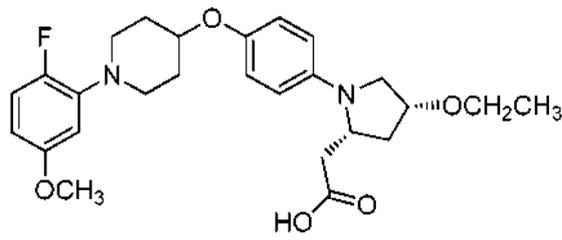
R⁶, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

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

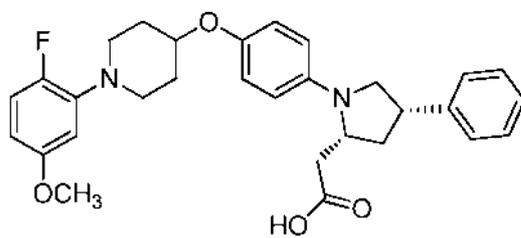
15 Ejemplo 1



Ejemplo 2

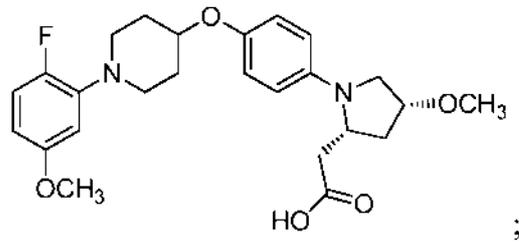


Ejemplo 3

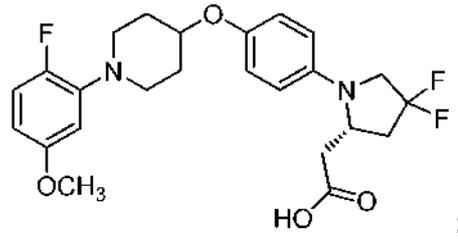


20

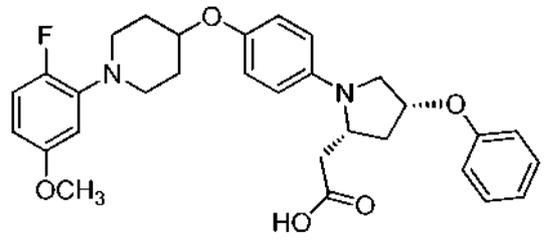
Ejemplo 4



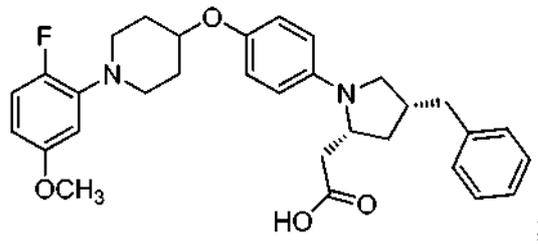
Ejemplo 5



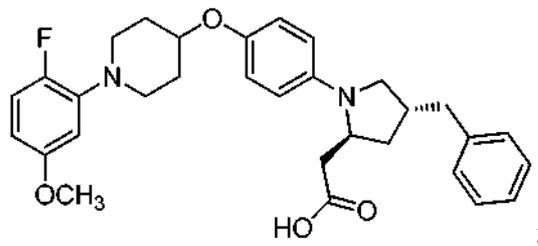
5 Ejemplo 6



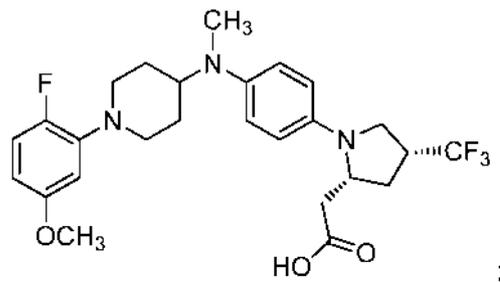
Ejemplo 7



Ejemplo 8

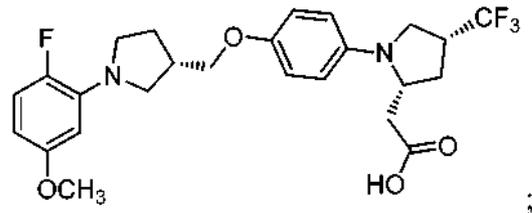


10 Ejemplo 9

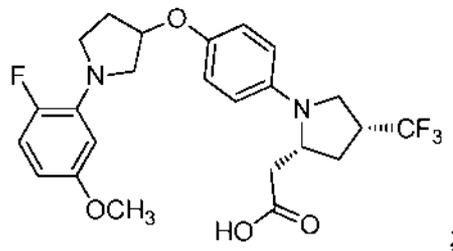
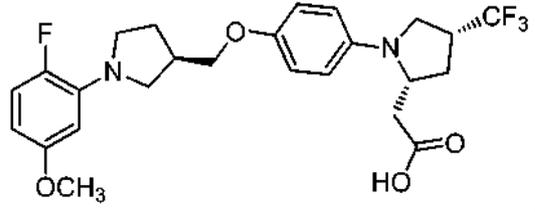


Ejemplo 10

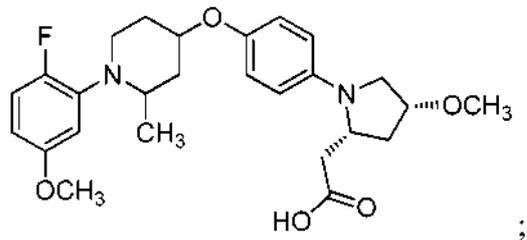
Ejemplo 11



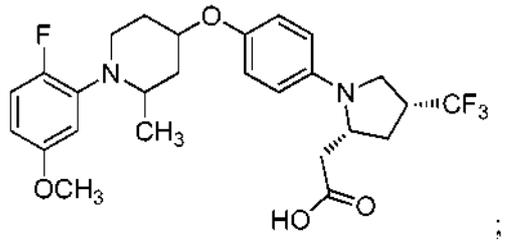
Ejemplo 12



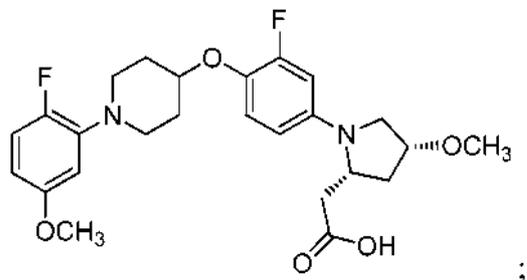
Ejemplo 13



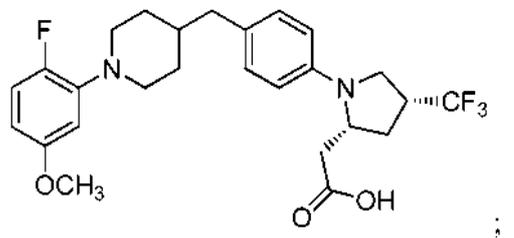
Ejemplo 14



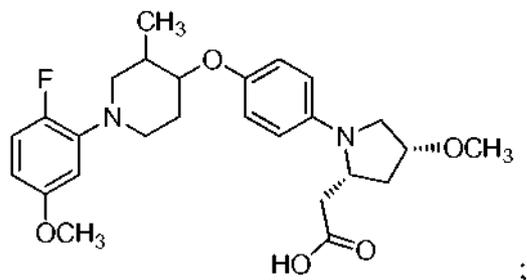
5 Ejemplo 15



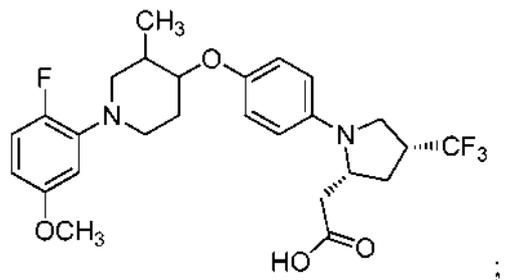
Ejemplo 16



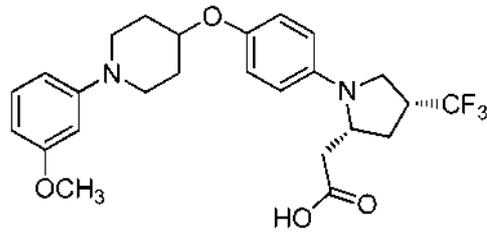
Ejemplo 17



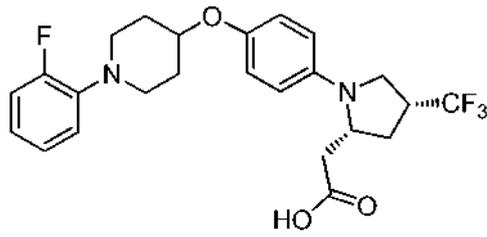
10 Ejemplo 18



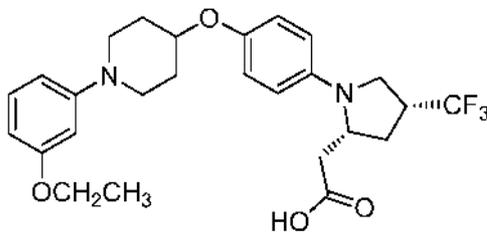
Ejemplo 19



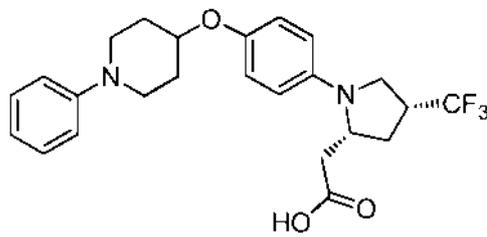
Ejemplo 20



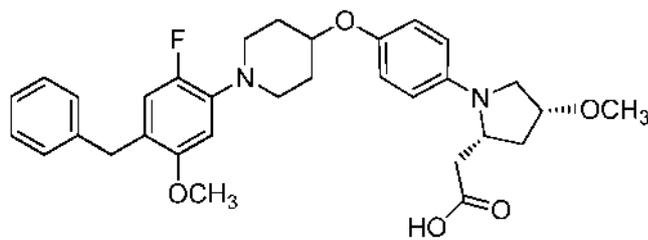
5 Ejemplo 21



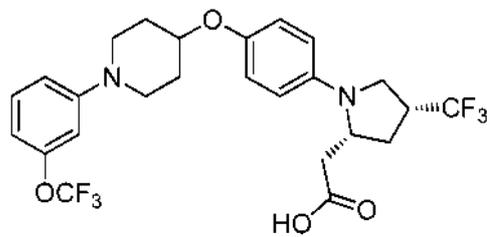
Ejemplo 22



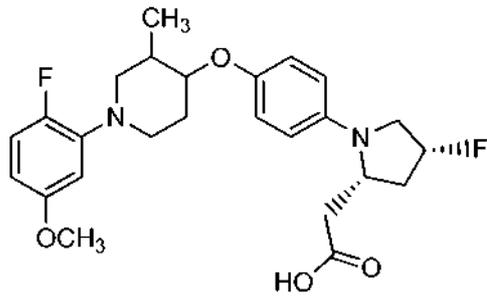
Ejemplo 23



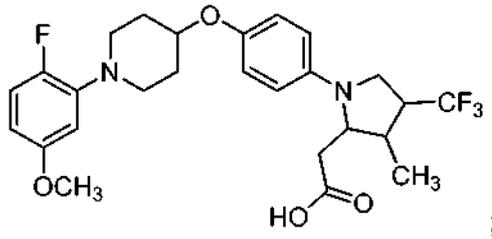
10 Ejemplo 24



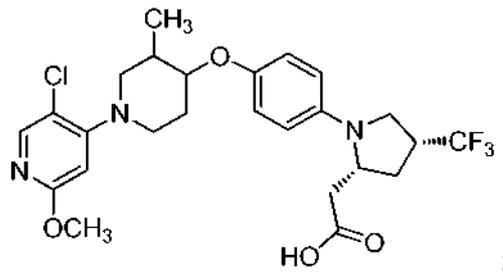
Ejemplo 25



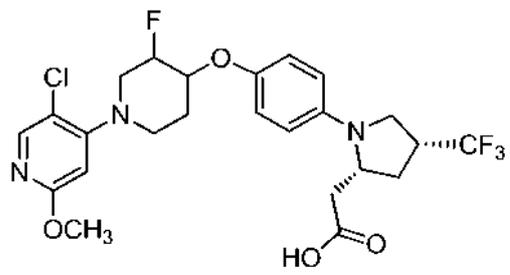
Ejemplo 26



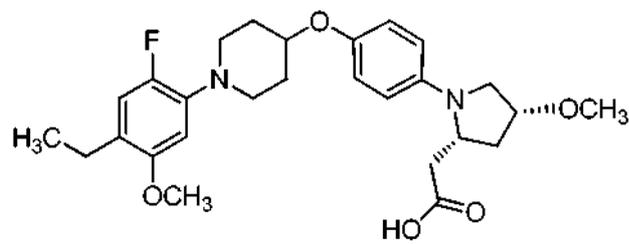
5 Ejemplo 27



Ejemplo 28

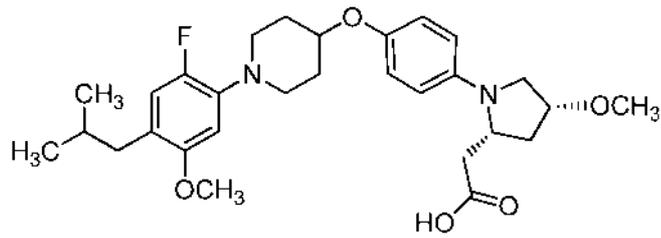


Ejemplo 29

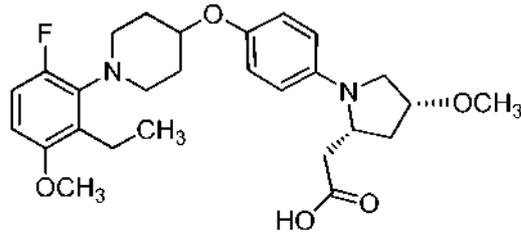


10

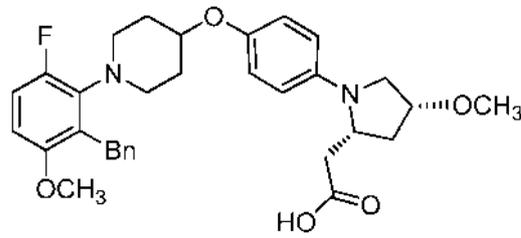
Ejemplo 30



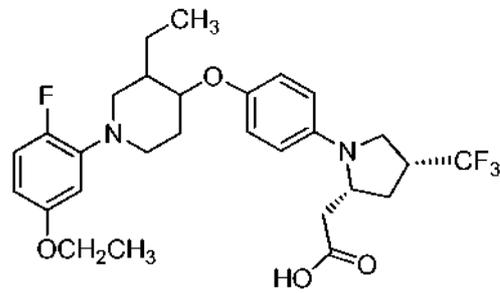
Ejemplo 31



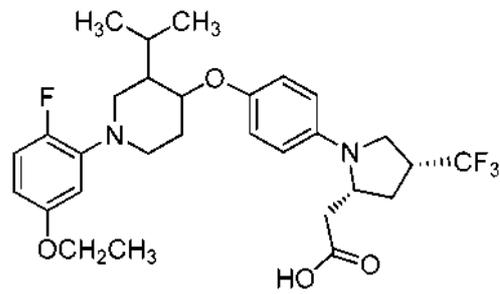
5 Ejemplo 32



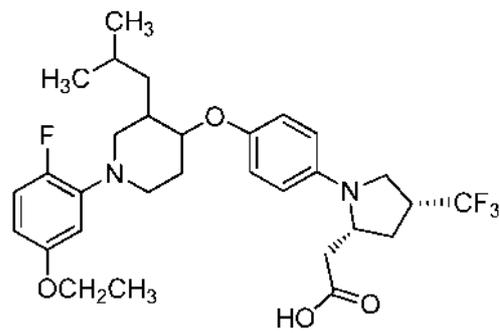
Ejemplo 33



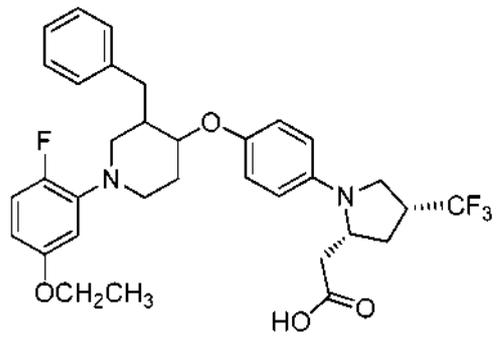
Ejemplo 34



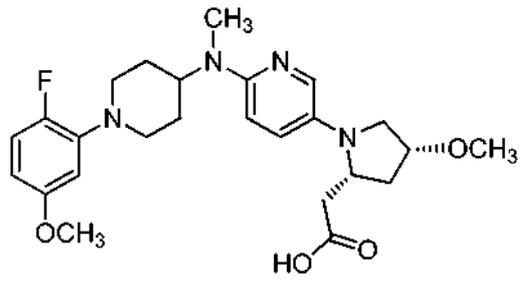
10 Ejemplo 35



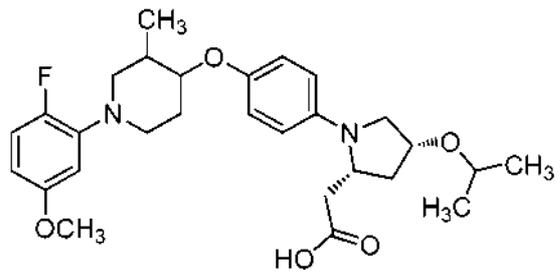
Ejemplo 36



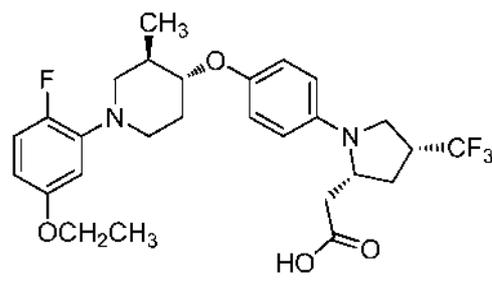
Ejemplo 37



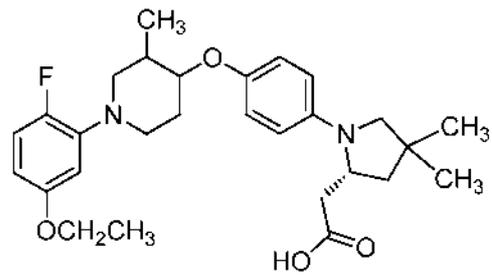
5 Ejemplo 38



Ejemplo 39

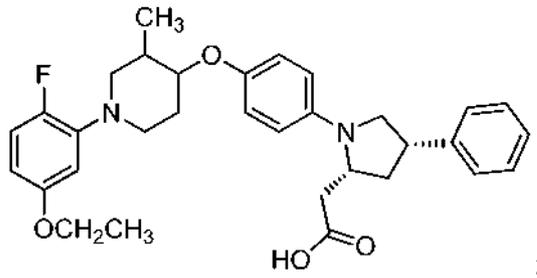


Ejemplo 40

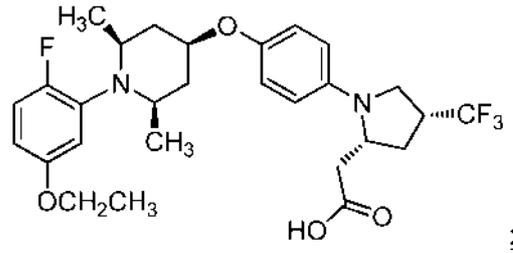


10

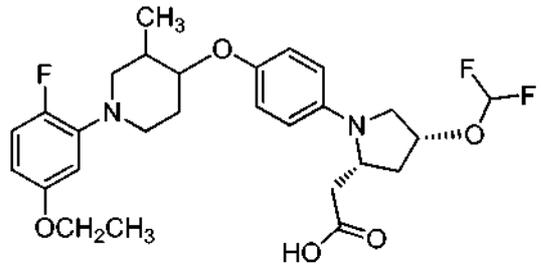
Ejemplo 41



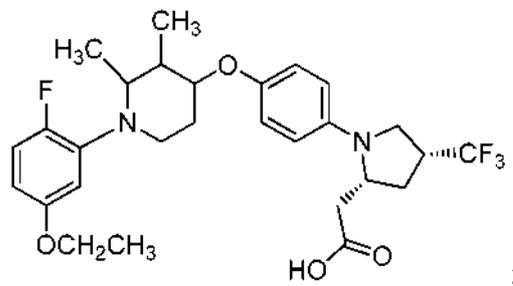
Ejemplo 42



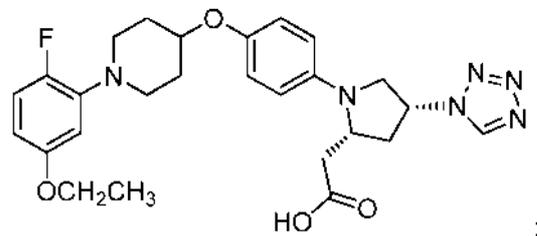
5 Ejemplo 43



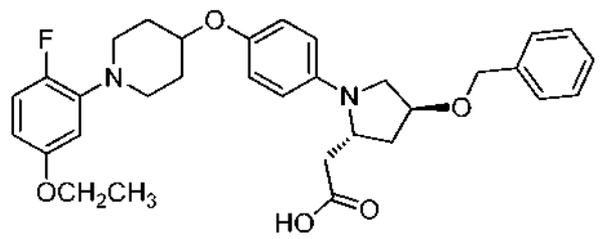
Ejemplo 44



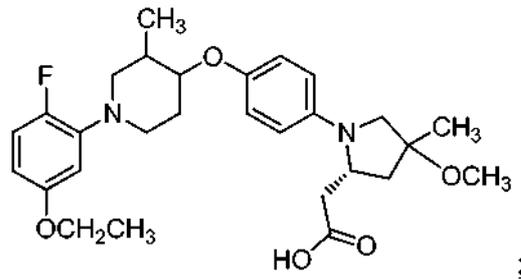
Ejemplo 45



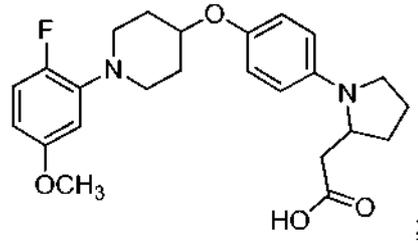
10 Ejemplo 46



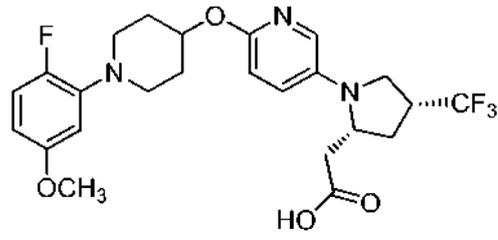
Ejemplo 47



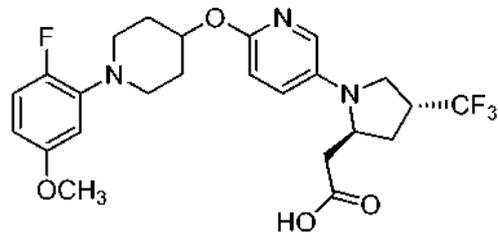
Ejemplo 48



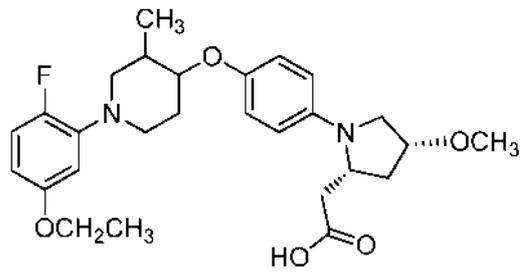
5 Ejemplo 49



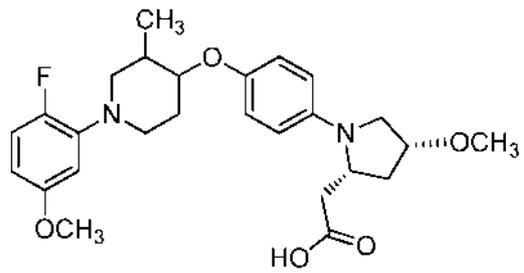
Ejemplo 50



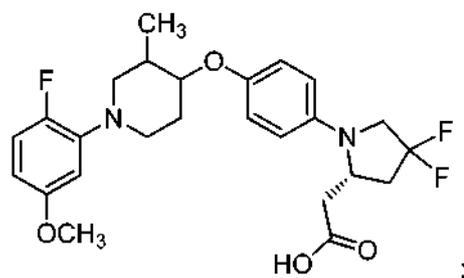
Ejemplo 51



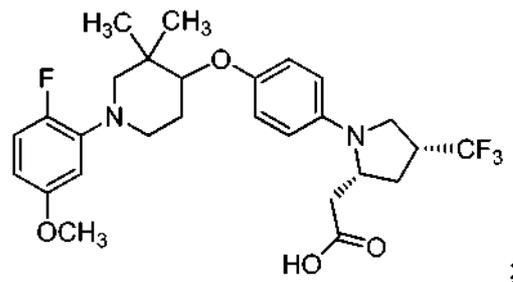
10 Ejemplo 52



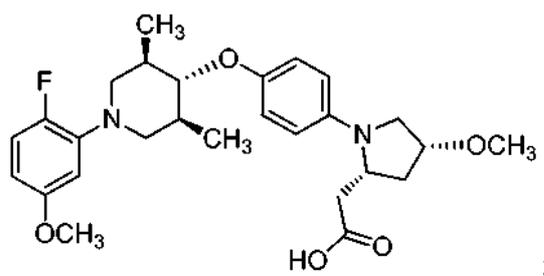
Ejemplo 53



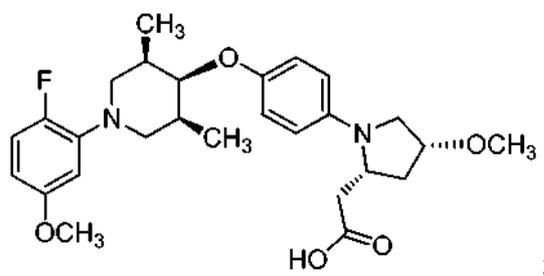
Ejemplo 54



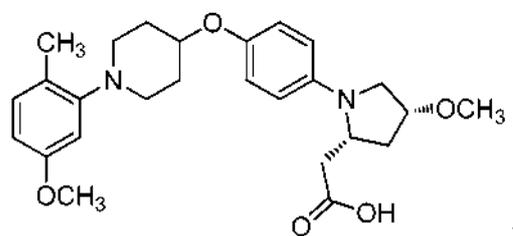
5 Ejemplo 55



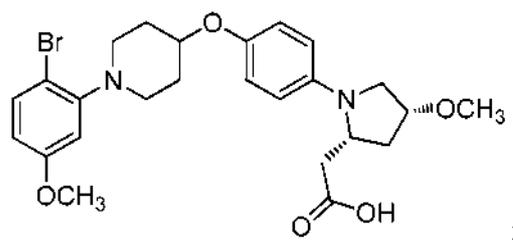
Ejemplo 56



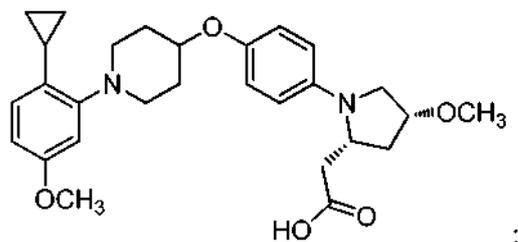
Ejemplo 57



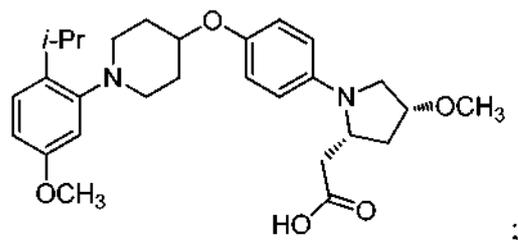
10 Ejemplo 58



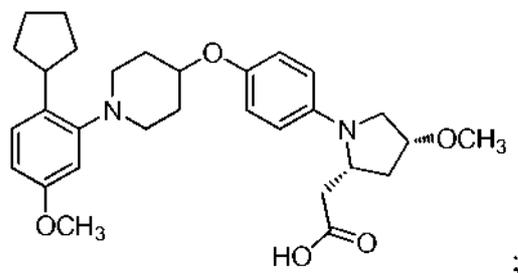
Ejemplo 59



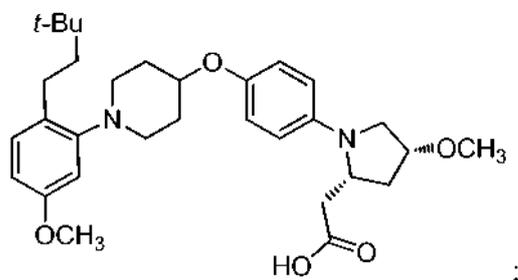
Ejemplo 60



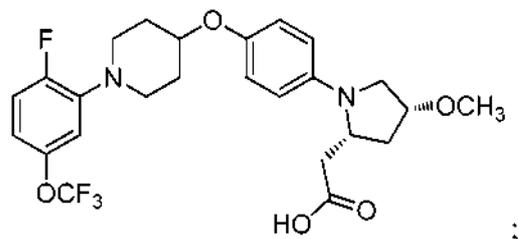
5 Ejemplo 61



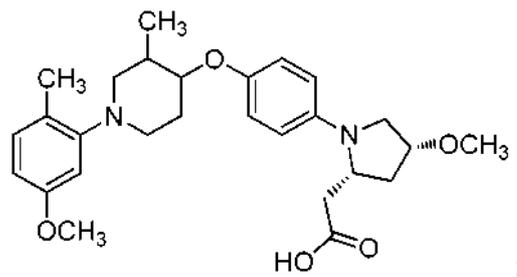
Ejemplo 62



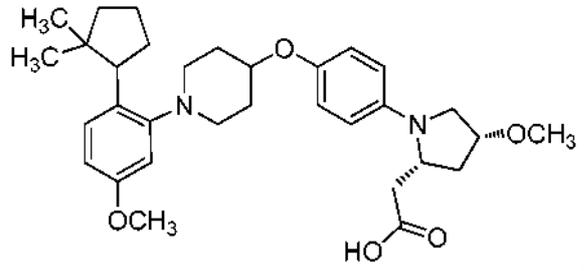
Ejemplo 63



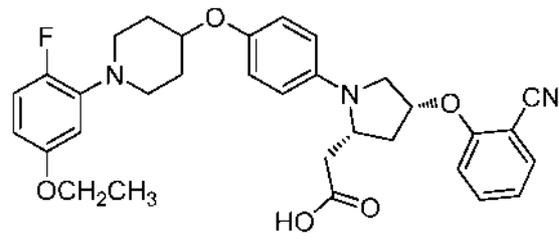
10 Ejemplo 64



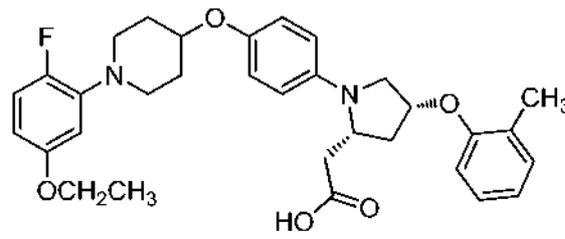
Ejemplo 65



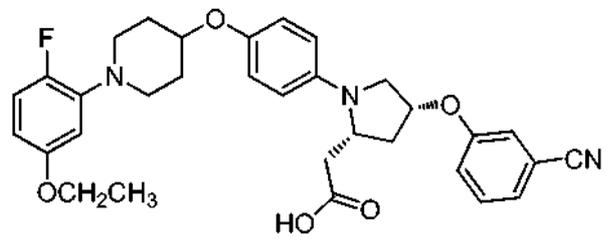
Ejemplo 66



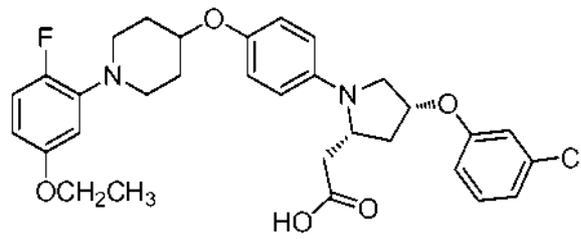
5 Ejemplo 67



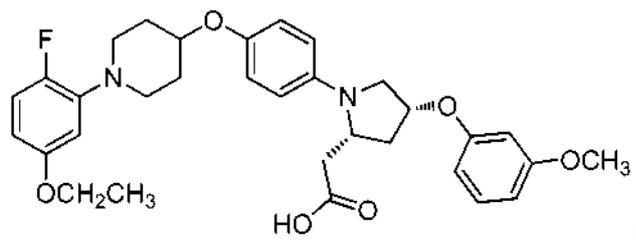
Ejemplo 68



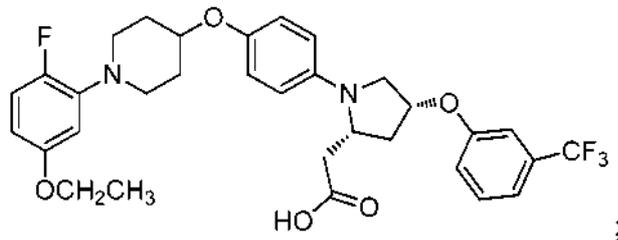
Ejemplo 69



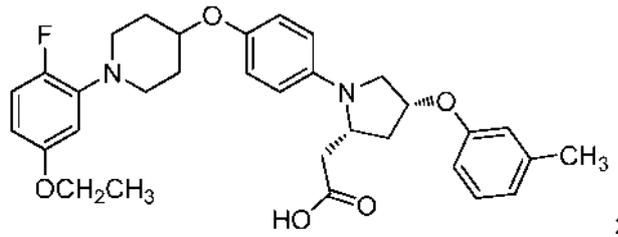
10 Ejemplo 70



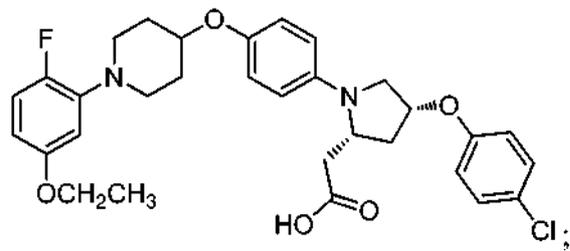
Ejemplo 71



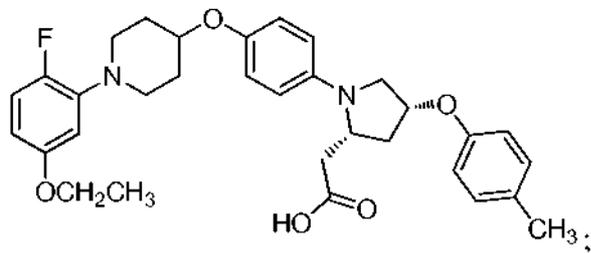
Ejemplo 72



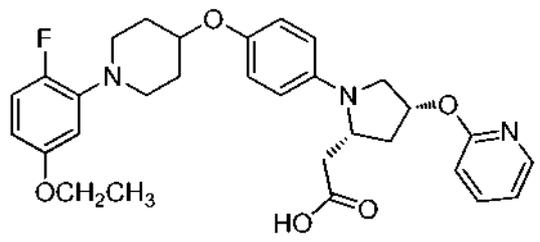
5 Ejemplo 73



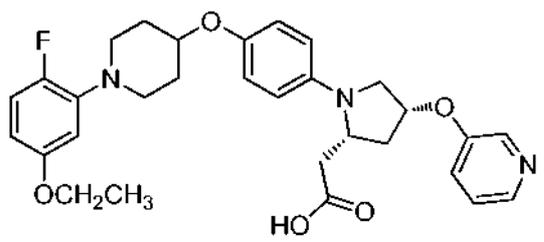
Ejemplo 74



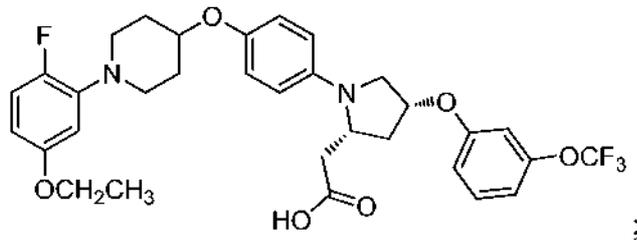
Ejemplo 75



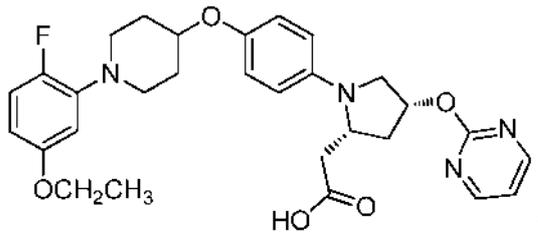
10 Ejemplo 76



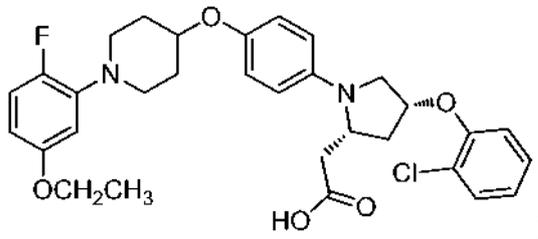
Ejemplo 77



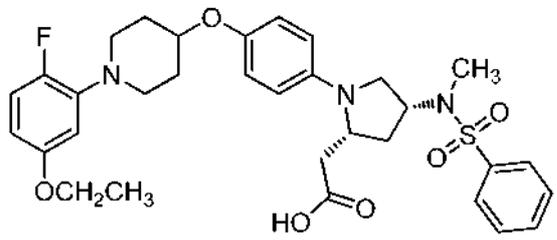
Ejemplo 78



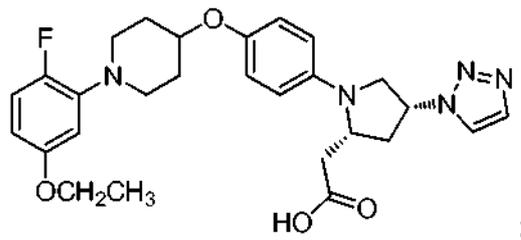
5 Ejemplo 79



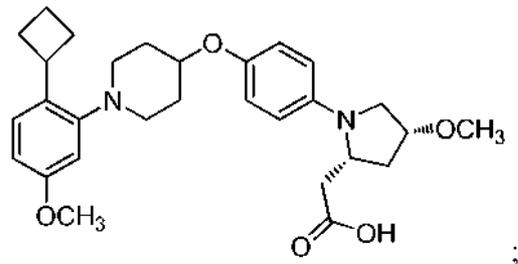
Ejemplo 80



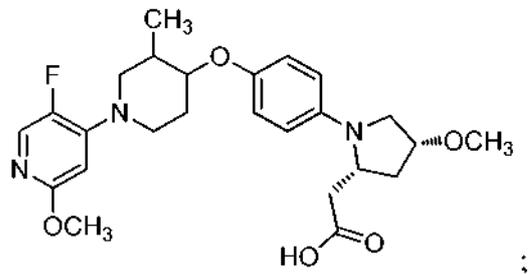
Ejemplo 81



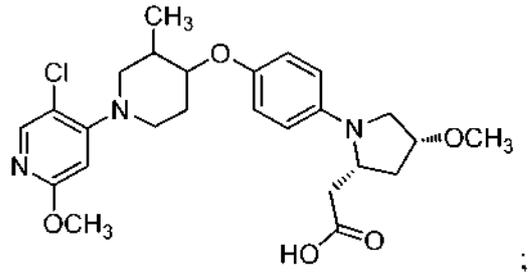
10 Ejemplo 82



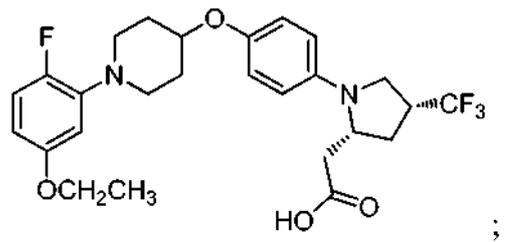
Ejemplo 83



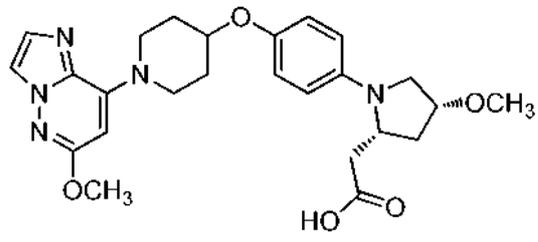
Ejemplo 84



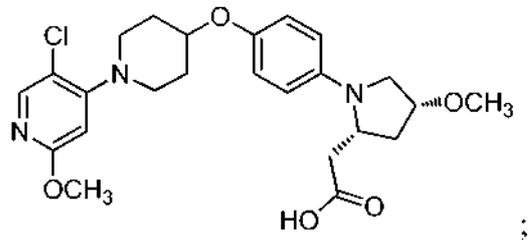
5 Ejemplo 85



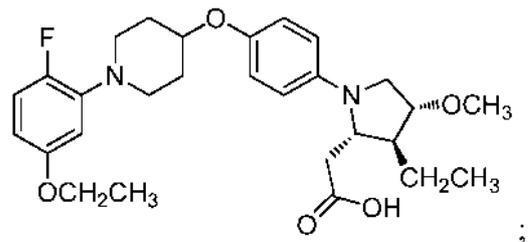
Ejemplo 86



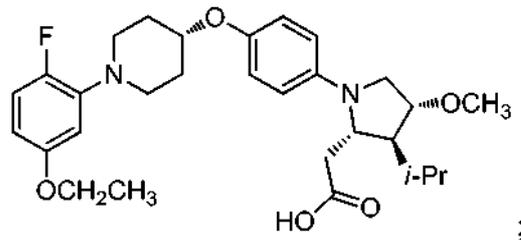
Ejemplo 87



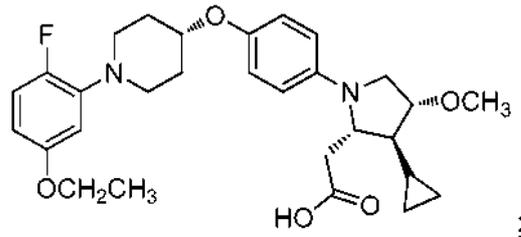
10 Ejemplo 88



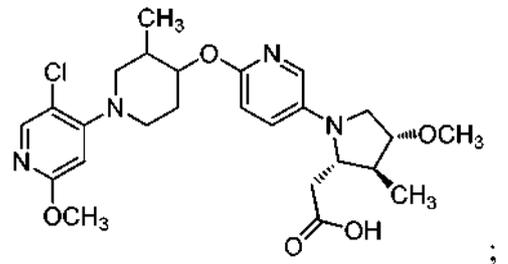
Ejemplo 89



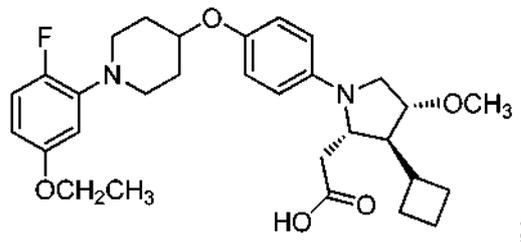
Ejemplo 90



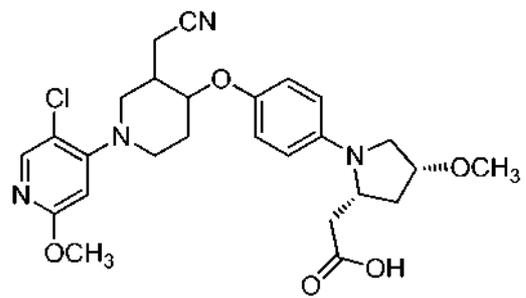
5 Ejemplo 91



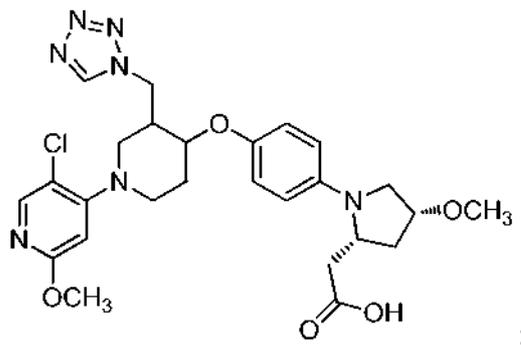
Ejemplo 92



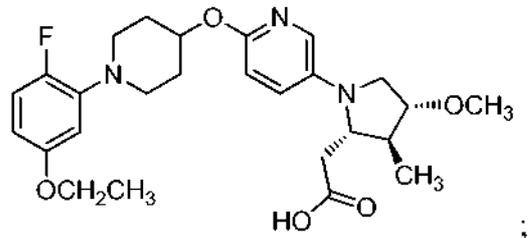
Ejemplo 93



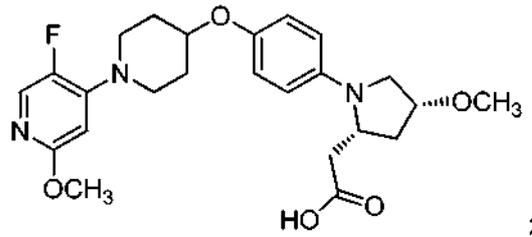
10 Ejemplo 94



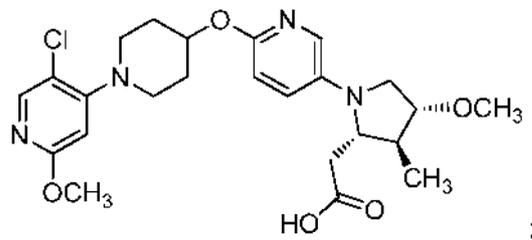
Ejemplo 95



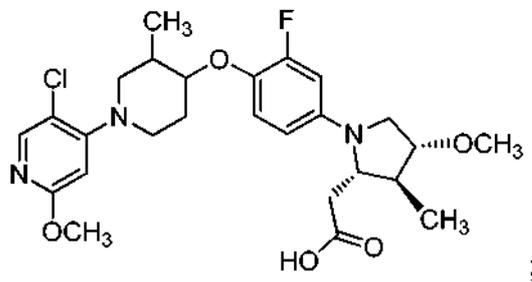
Ejemplo 96



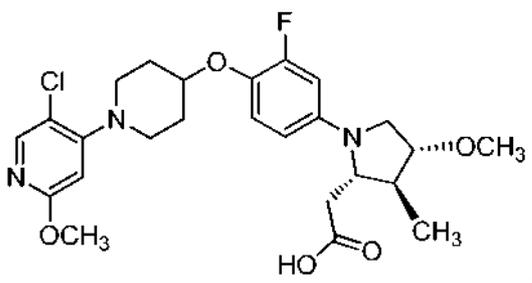
5 Ejemplo 97



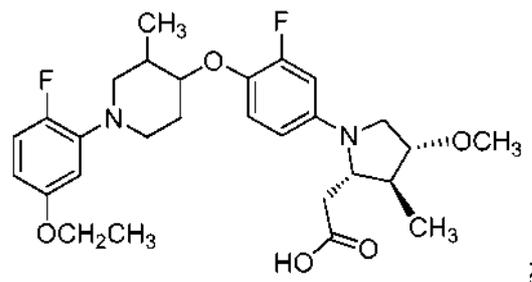
Ejemplo 98



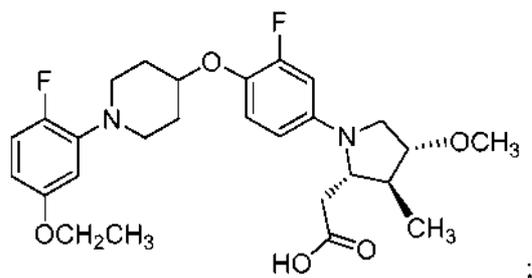
Ejemplo 99



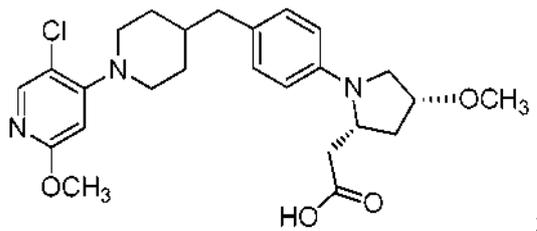
10 Ejemplo 100



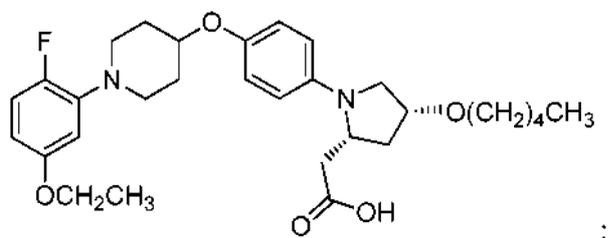
Ejemplo 101



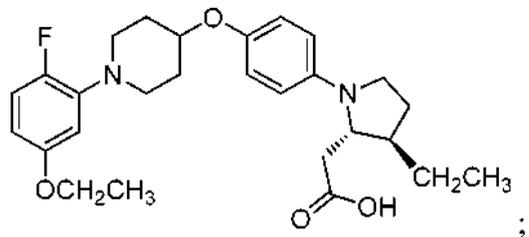
Ejemplo 102



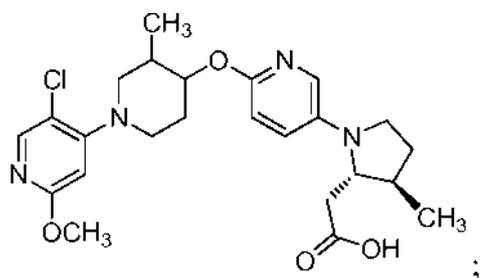
5 Ejemplo 103



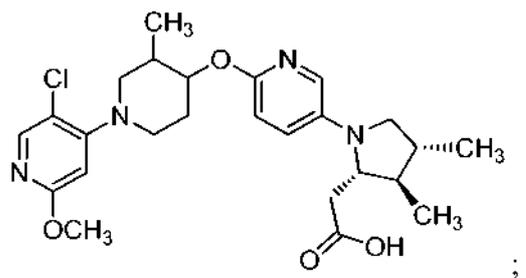
Ejemplo 104



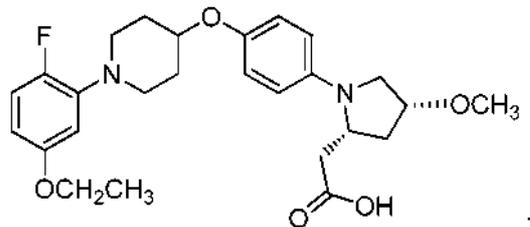
Ejemplo 105



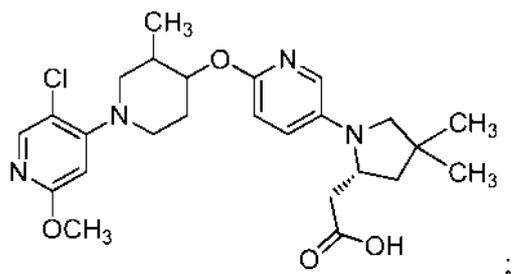
10 Ejemplo 106



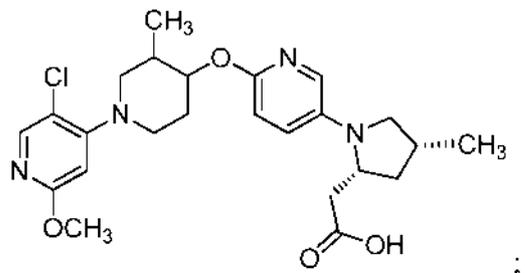
Ejemplo 107



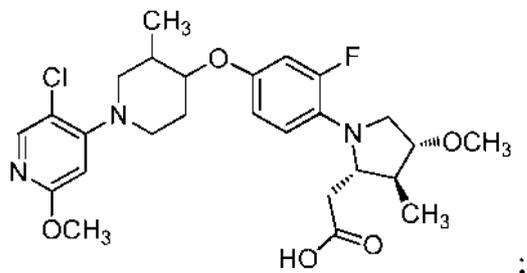
Ejemplo 109



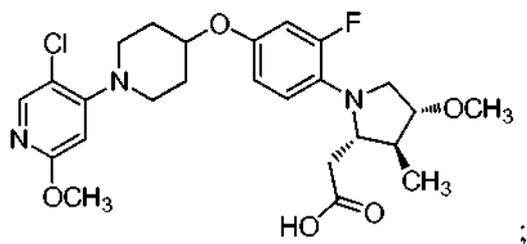
5 Ejemplo 110



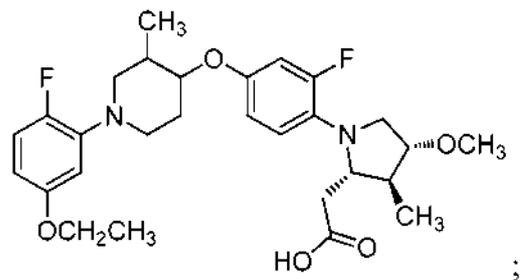
Ejemplo 111



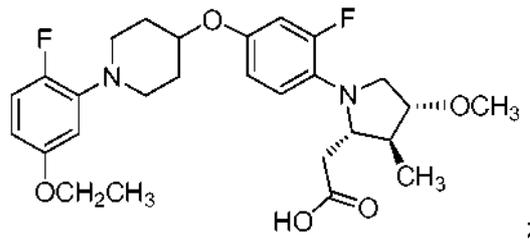
Ejemplo 112



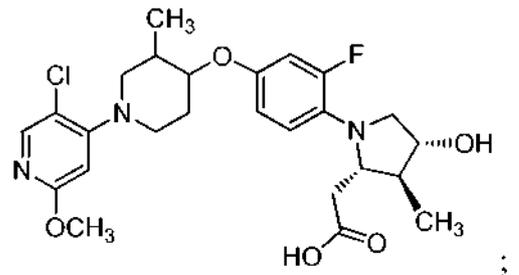
10 Ejemplo 113



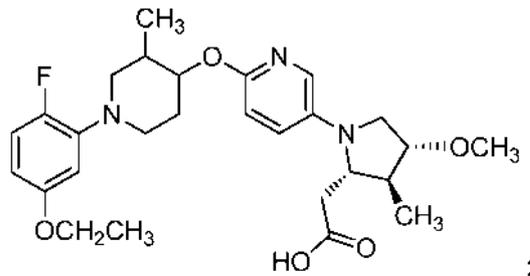
Ejemplo 114



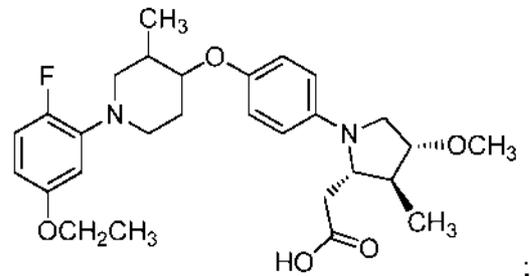
Ejemplo 115



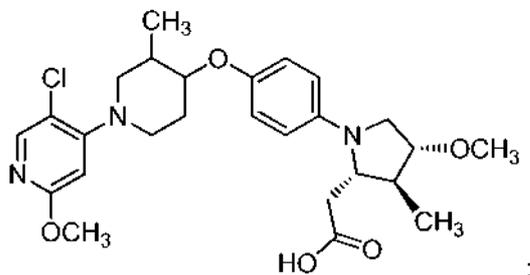
5 Ejemplo 117



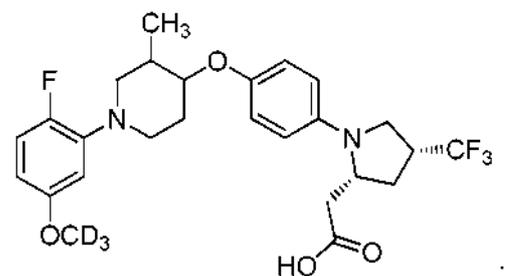
Ejemplo 118



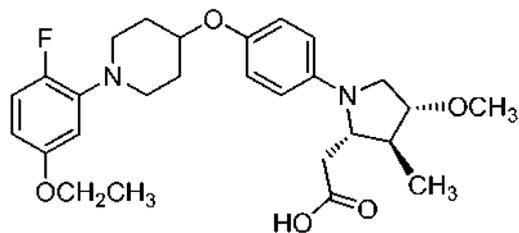
Ejemplo 119



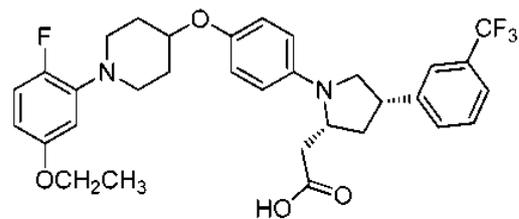
10 Ejemplo 120



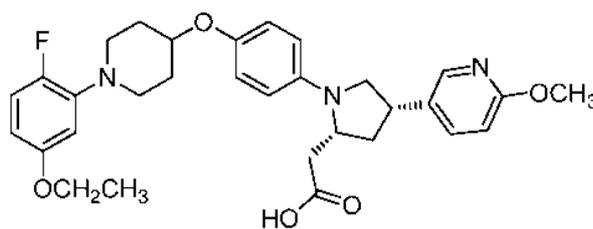
Ejemplo 121



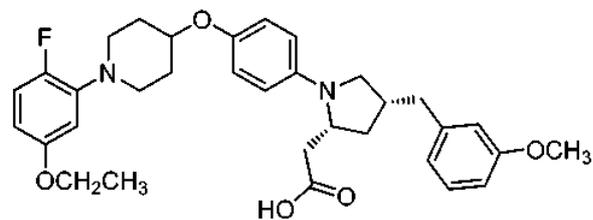
Ejemplo 122



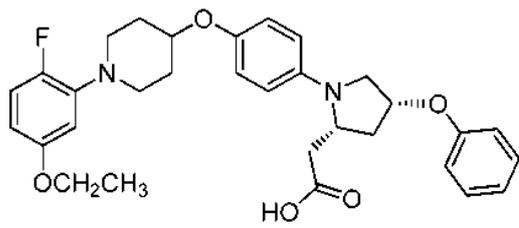
5 Ejemplo 123



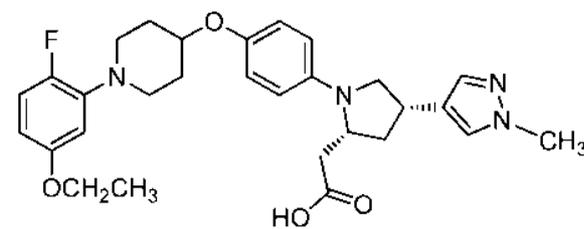
Ejemplo 124



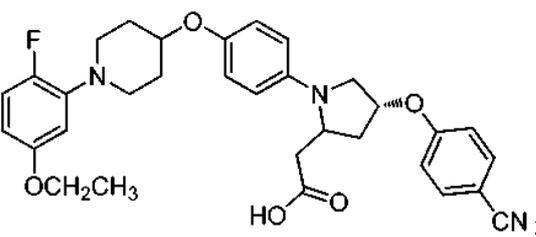
Ejemplo 125



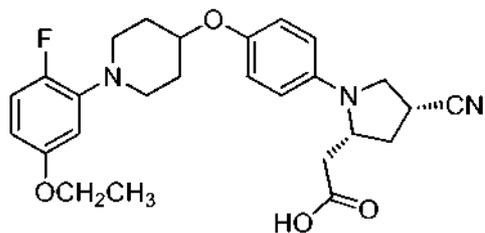
10 Ejemplo 126



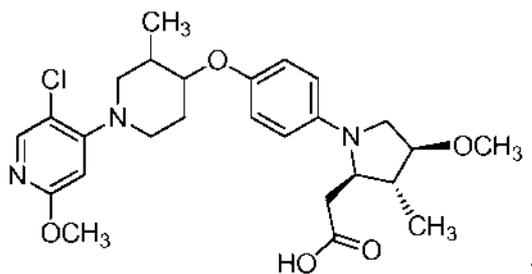
Ejemplo 128



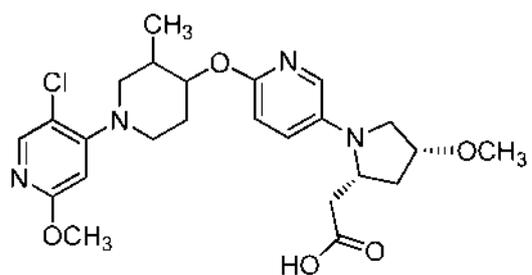
Ejemplo 130



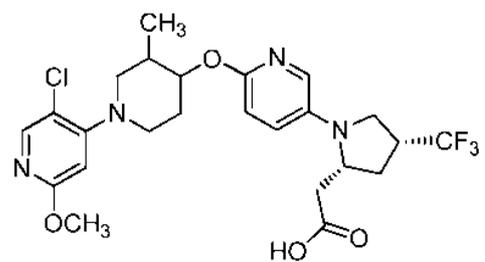
Ejemplo 131



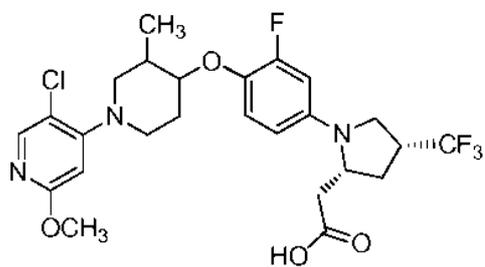
5 Ejemplo 132



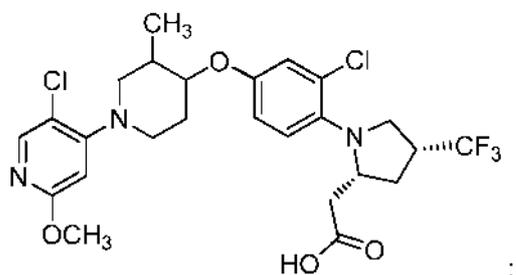
Ejemplo 133



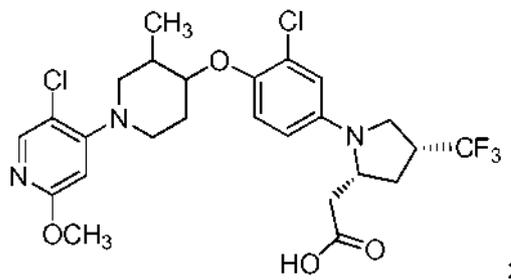
Ejemplo 134



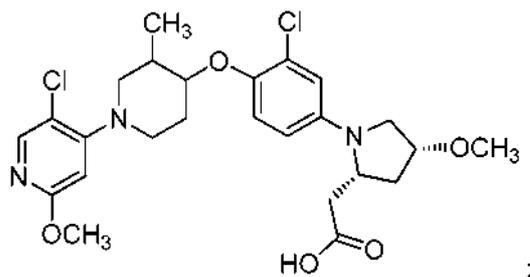
10 Ejemplo 135



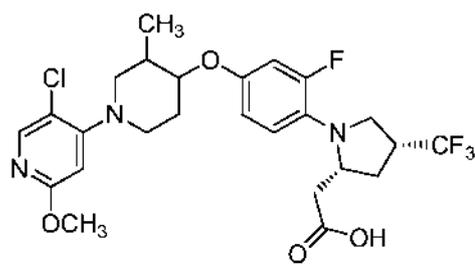
Ejemplo 136



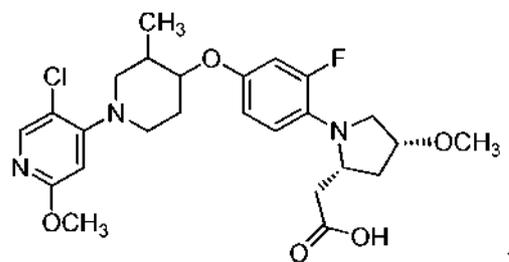
Ejemplo 137



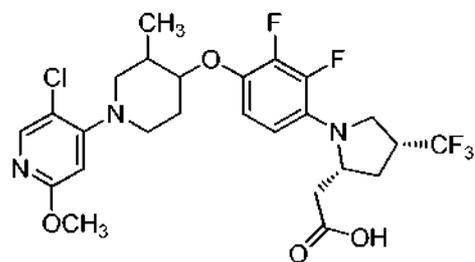
5 Ejemplo 138



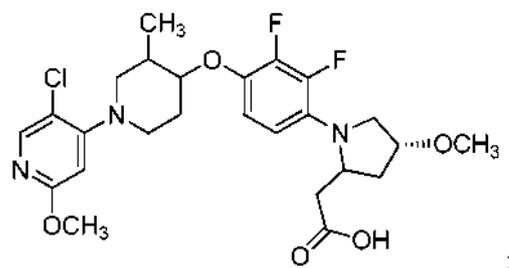
Ejemplo 139



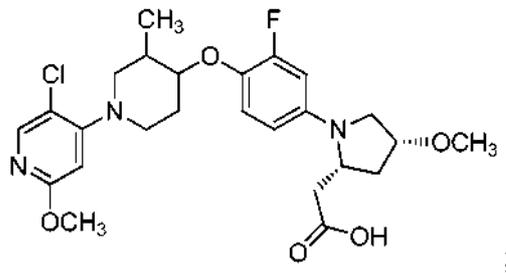
Ejemplo 140



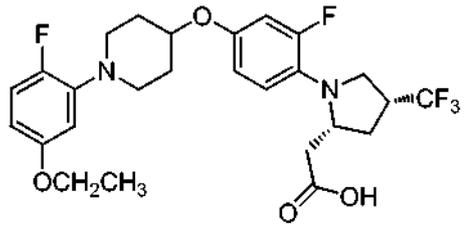
10 Ejemplo 141



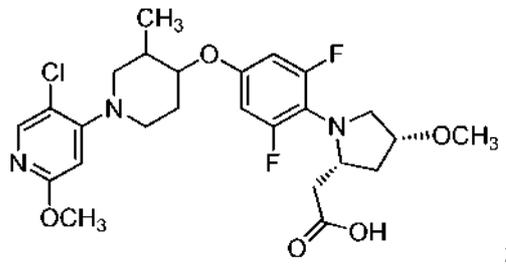
Ejemplo 142



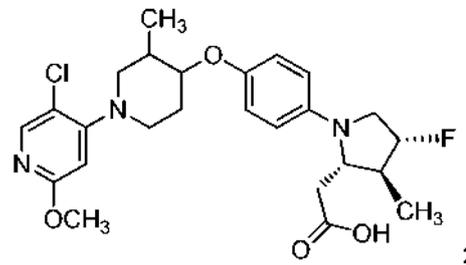
Ejemplo 143



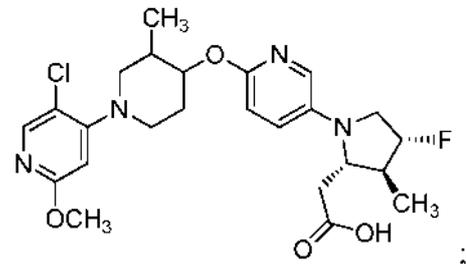
5 Ejemplo 144



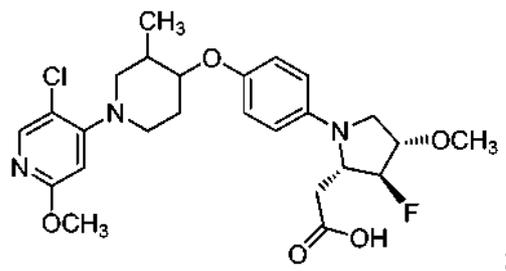
Ejemplo 145

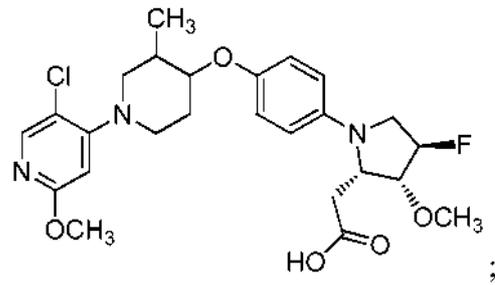


Ejemplo 146

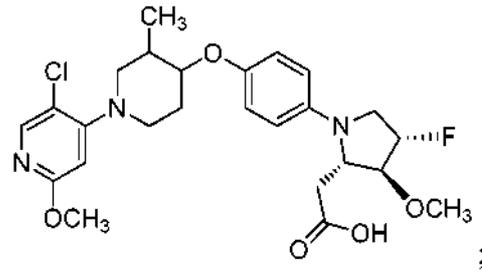


10 Ejemplo 147

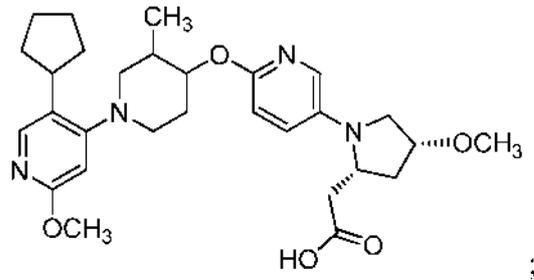




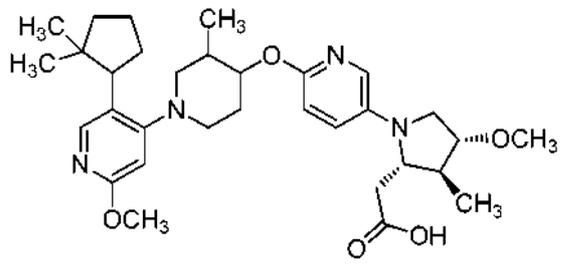
Ejemplo 148



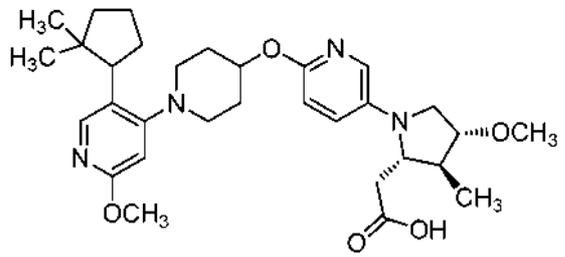
Ejemplo 149



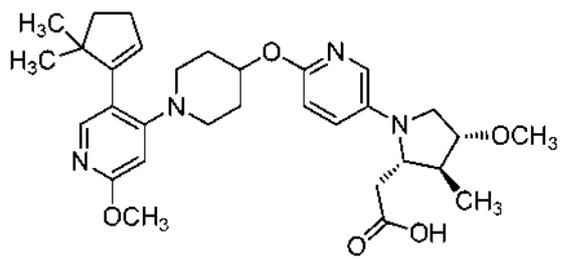
5 Ejemplo 150



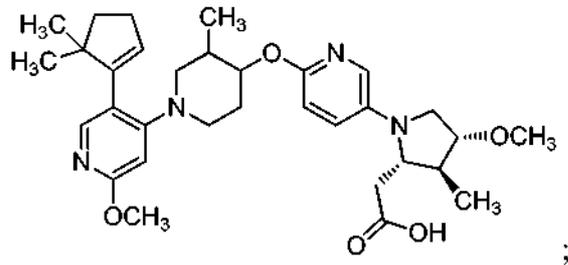
Ejemplo 151



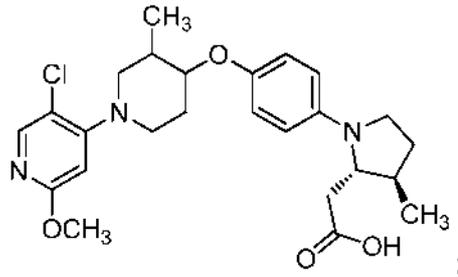
10 Ejemplo 152



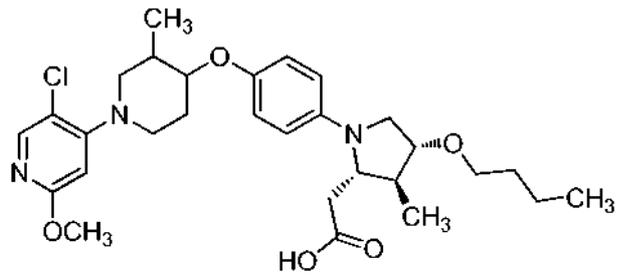
Ejemplo 153



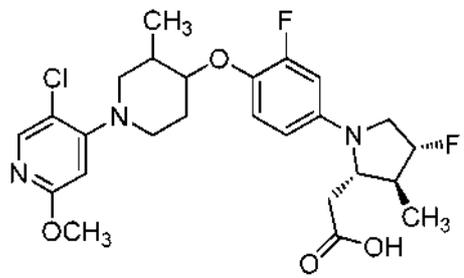
Ejemplo 154



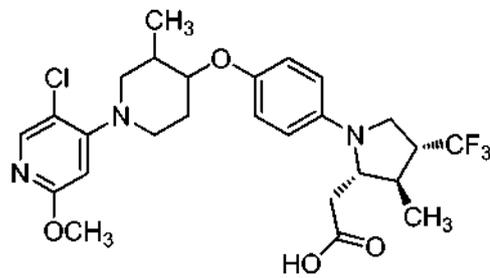
5 Ejemplo 155



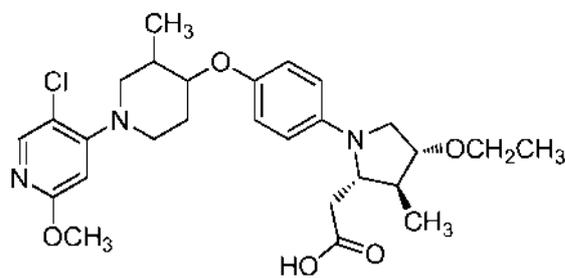
Ejemplo 156



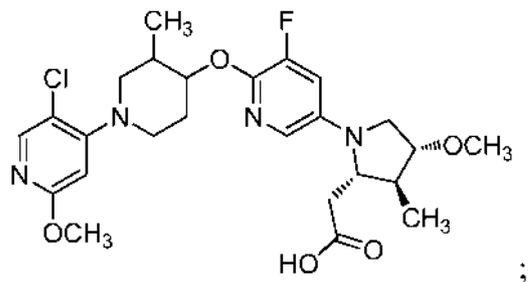
Ejemplo 157



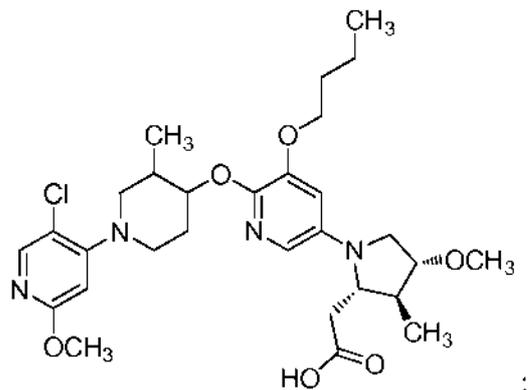
10 Ejemplo 158



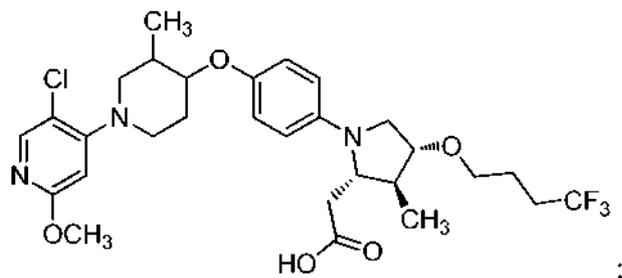
Ejemplo 159



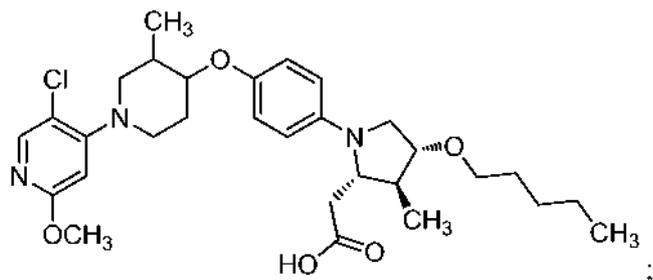
Ejemplo 160



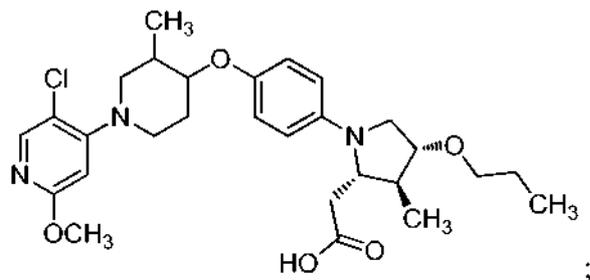
5 Ejemplo 161



Ejemplo 162

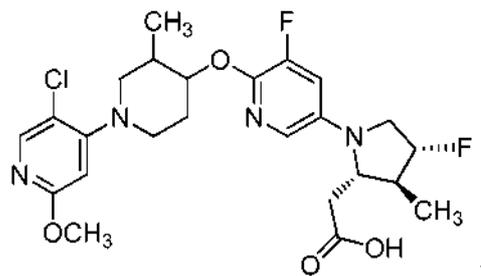


Ejemplo 163

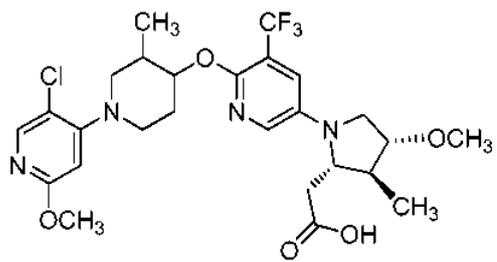


10

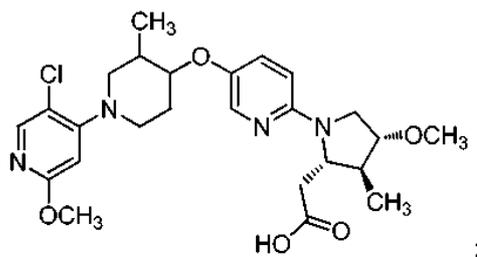
Ejemplo 164



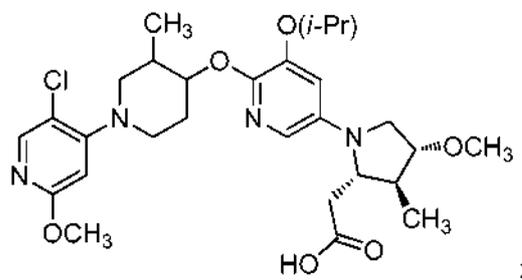
Ejemplo 165



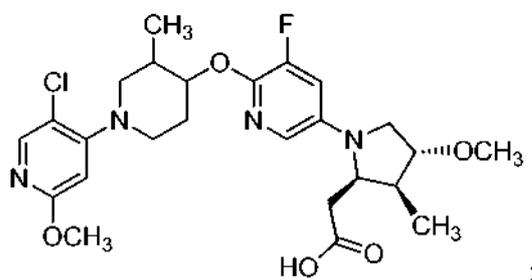
5 Ejemplo 166



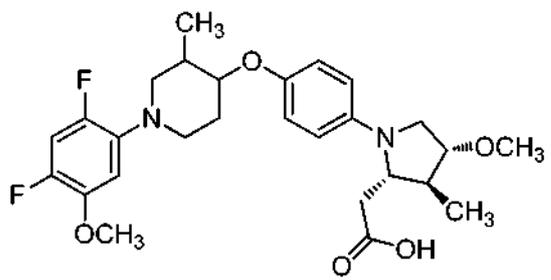
Ejemplo 167



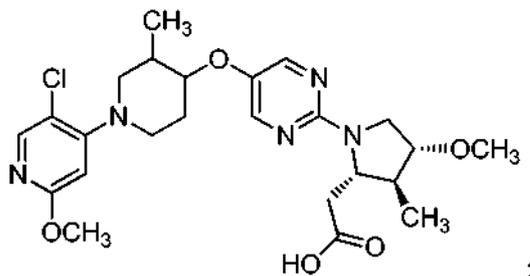
Ejemplo 168



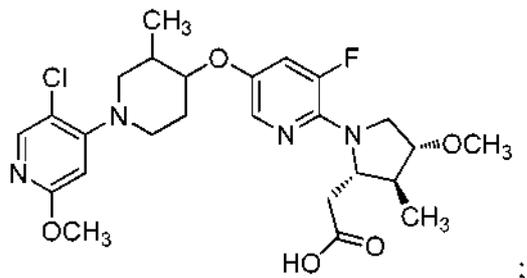
10 Ejemplo 169



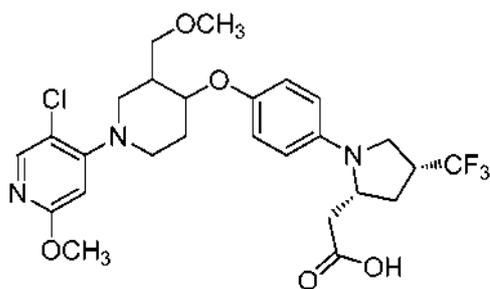
Ejemplo 170



Ejemplo 171



5 y
Ejemplo 172



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

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

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende adicionalmente uno o más de otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente incluyendo: agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucemiantes, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroescleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensivos, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antireestenóticos, agentes antipancreáticos, agentes reductores de lípidos, agentes anorexígenos, agentes potenciadores de la memoria, agentes antidemencia, agentes que estimulan la cognición, supresores del apetito, tratamientos para la insuficiencia cardíaca, tratamientos para la enfermedad arterial periférica y agentes antiinflamatorios.

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

14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en la prevención, la modulación o el tratamiento de diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, enfermedad renal diabética, lesión renal aguda, síndrome cardiorenal, síndrome coronario agudo, cicatrización retardada, aterosclerosis y sus secuelas, función cardíaca anómala, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia de miocardio, ictus, Síndrome Metabólico, hipertensión, obesidad, enfermedad del hígado graso, dislipidemia, dislipemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, lipoproteína de alta densidad (HDL) baja, lipoproteína de baja densidad (LDL) elevada, isquemia no cardíaca, pancreatitis, trastornos lipídicos, enfermedad neurodegenerativa, deficiencia cognitiva, demencia y enfermedades hepáticas tales como EHNA (Esteatohepatitis No Alcohólica), EHGNA (Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico) y cirrosis hepática.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso de forma simultánea, separada o secuencial con un agente terapéutico adicional, en la prevención, la modulación o el tratamiento de diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, enfermedad renal diabética, lesión renal aguda, síndrome cardiorrenal, síndrome coronario agudo, cicatrización retardada, aterosclerosis y sus secuelas, función cardíaca anómala, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia de miocardio, ictus, Síndrome Metabólico, hipertensión, obesidad, enfermedad del hígado graso, dislipidemia, dislipemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, lipoproteína de alta densidad (HDL) baja, lipoproteína de baja densidad (LDL) elevada, isquemia no cardíaca, pancreatitis, trastornos lipídicos, enfermedad neurodegenerativa, deficiencia cognitiva, demencia y enfermedades hepáticas tales como
- 5 EHNA (Esteatohepatitis No Alcohólica), EHGNA (Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico) y cirrosis hepática.
- 10