

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 747 973**

51 Int. Cl.:

C07D 221/16 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2014 PCT/US2014/064722**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.05.2015 WO15073342**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2014 E 14862098 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 3068768**

54 Título: **Compuestos tricíclicos antidiabéticos**

30 Prioridad:

15.11.2013 US 201361904673 P
27.08.2014 US 201462042442 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.03.2020

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US

72 Inventor/es:

BIFTU, TESFAYE;
BIJU, PURAKKATTLE;
COLLETTI, STEVEN L.;
DANG, QUN;
DHONDI, PAWAN K.;
GUDE, CANDIDO;
JOSIEN, HUBERT;
KAR, NAM FUNG;
NAIR, ANILKUMAR G.;
NARGUND, RAVI P.;
YANG, DE-YI;
XIAO, DONG y
ZHU, CHENG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 747 973 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos tricíclicos antidiabéticos

5 **Antecedentes de la invención**

La diabetes mellitus es una enfermedad procedente de múltiples factores causales y se caracteriza por niveles elevados de glucosa en plasma (hiperglucemia) en ayunas o después de la administración de glucosa durante un ensayo de tolerancia oral a la glucosa. Hay dos formas generalmente reconocidas de diabetes. En diabetes de tipo 1 o diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM), los pacientes producen poca o ninguna insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa. En diabetes de tipo 2 o diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM), la insulina todavía se produce en el cuerpo. Los pacientes que tienen diabetes de tipo 2 tienen resistencia a los efectos de la insulina a la hora de estimular el metabolismo de la glucosa y los lípidos en los tejidos principales sensibles a insulina, que son los músculos, hígado y tejidos adiposos. Estos pacientes a menudo tienen niveles normales de insulina, y pueden tener hiperinsulinemia (niveles elevados de insulina en plasma), ya se compensan la eficacia reducida de la insulina secretando cantidades aumentadas de insulina. La resistencia a la insulina no está causada principalmente por una cantidad disminuida de receptores de insulina, sino en su lugar por un defecto posterior a la unión al receptor de insulina que aún no está completamente comprendido. Esta ausencia de sensibilidad a la insulina provoca una insuficiente activación mediada por insulina de la captación, oxidación y almacenamiento de glucosa en el músculo, y una represión inadecuada mediada por insulina de la lipólisis en tejido adiposo y de la producción y secreción de glucosa en el hígado.

La hiperglucemia persistente o no controlada que se produce con la diabetes se asocia con una morbilidad y mortalidad aumentadas y prematuras. A menudo, la homeostasis anómala de la glucosa se asocia tanto directa como indirectamente con la obesidad, la hipertensión y alteraciones del metabolismo de los lípidos, las lipoproteínas y las apolipoproteínas, así como otras enfermedades metabólicas y hemodinámicas. Los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 tienen un riesgo significativamente aumentado de complicaciones macrovasculares y microvasculares, incluyendo aterosclerosis, arteriopatía de coronarias, ictus, vasculopatía periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía y retinopatía. Por lo tanto, el control terapéutico de la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de los lípidos, la obesidad y la hipertensión son muy importante en el control y el tratamiento clínico de la diabetes mellitus.

Los pacientes que tienen resistencia a la insulina a menudo tienen varios síntomas que, juntos, se mencionan como síndrome X o síndrome metabólico. De acuerdo con una definición ampliamente utilizada, un paciente con síndrome metabólico se caracteriza por tener tres o más síntomas seleccionados del siguiente grupo de cinco síntomas: (1) obesidad abdominal; (2) hipertrigliceridemia; (3) colesterol de lipoproteína de baja densidad de alta densidad (HDL); (4) presión arterial alta; y (5) glucosa en ayunas elevada, que puede estar en el rango característico de la diabetes tipo 2 si el paciente también es diabético. Cada uno de estos síntomas se define clínicamente en el Tercer Informe del National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, Publicación del NIH N.º 01-3670. Los pacientes con síndrome metabólico, ya tengan o desarrollen diabetes mellitus, tienen un mayor riesgo de desarrollar las complicaciones macrovasculares y microvasculares que se producen con la diabetes tipo 2, tal como aterosclerosis y enfermedad coronaria.

Hay varios tratamientos disponibles para la diabetes de tipo 2, cada uno de los cuales tiene sus propias limitaciones y riesgos potenciales. El ejercicio físico y una reducción en la ingesta de calorías en la dieta a menudo mejoran drásticamente la afección diabética y son el tratamiento de primera línea recomendado habitual de la diabetes de tipo 2 y de las afecciones prediabéticas asociadas a la resistencia a la insulina. La adhesión a este tratamiento generalmente es muy baja a causa de los estilos de vida sedentarios tan arraigados y el consumo excesivo de alimentos, especialmente de alimentos que contienen grandes cantidades de grasa y carbohidratos. Los tratamientos farmacológicos para la diabetes se han centrado en gran medida en tres áreas de fisiopatología: (1) producción de glucosa hepática (biguanidas, tales como fenformina y metformina), (2) resistencia a la insulina (agonistas de PPAR, tales como rosiglitazona, troglitazona, englitazona, balaglitazona, MCC-555, netoglitazona, T-131, LY-300512, LY-818 y pioglitazona), (3) secreción de insulina (sulfonilureas, tales como tolbutamida, glipizida y glimipirida); (4) miméticos hormonales de incretina (derivados y análogos de GLP-1, tales como exenatida y liraglutida); y (5) inhibidores de la degradación de la hormona incretina (inhibidores de DPP-4, tales como sitagliptina, alogliptina, vildagliptina, linagliptina, denagliptina, y saxagliptina).

Se ha renovado el enfoque en la secreción de insulina a base de islotes pancreáticos que se controla mediante la secreción de insulina dependiente de glucosa. Este enfoque tiene el potencial de estabilización y restauración de la función de los linfocitos β . En este sentido, recientemente se han identificado varios receptores acoplados a la proteína G huérfanos (GPCR) que se expresan preferiblemente en las células β y que están implicados en la secreción de insulina estimulada por glucosa (GSIS). GPR40 es un GPCR de superficie celular altamente expresado en islotes humanos (y roedores), así como en líneas celulares secretoras de insulina. Recientemente, varios ácidos grasos de cadena media a larga (FA) de origen natural, así como compuestos sintéticos, incluyendo varios miembros de la clase de tiazolidindiona de agonistas de PPAR γ , se han identificado recientemente como ligandos para GPR40 [Itoh, Y. et al., Nature, 422: 173 (2003); Briscoe, C.P. et al., J. Biol. Chem., 278: 11303 (2003); Kotarsky, K. et al., Biochem.

Biophys. Res. Comm., 301: 406 (2003)]. En condiciones hiperglucémicas, los agonistas de GPR40 son capaces de aumentar la liberación de insulina de las células de los islotes. La especificidad de esta respuesta es sugerida por los resultados que muestran que la inhibición de la actividad de GPR40 por ARNsi atenúa la amplificación de GSIS inducida por FA. Estos hallazgos indican que, además de la generación intracelular de derivados de lípidos de FA que se cree que promueven la liberación de insulina, los FA (y otros agonistas sintéticos de GPR40) también pueden actuar como ligandos extracelulares que se unen a GPR40 en la mediación de la secreción de insulina inducida por FA.

Existen varias ventajas potenciales de GPR40 como objetivo potencial para el tratamiento de la diabetes tipo 2. En primer lugar, dado que la secreción de insulina mediada por GPR40 depende de la glucosa, existe poco o ningún riesgo de hipoglucemia. En segundo lugar, la distribución tisular limitada de GPR40 (principalmente en islotes) sugiere que habría menos posibilidades de efectos secundarios asociados con la actividad de GPR40 en otros tejidos. En tercer lugar, los agonistas de GPR40 que están activos en los islotes pueden tener el potencial de restaurar o preservar la función de los islotes. Esto sería muy ventajoso, ya que la terapia de diabetes a largo plazo a menudo conduce a una disminución gradual de la actividad de los islotes, por lo que después de periodos prolongados de tratamiento, a menudo es necesario tratar a los pacientes con diabetes tipo 2 con inyecciones diarias de insulina. Al restaurar o preservar la función de los islotes, los agonistas de GPR40 pueden retrasar o prevenir la disminución y pérdida de la función de los islotes en un paciente con diabetes tipo 2.

Los compuestos que son agonistas del receptor 40 acoplado a proteína G (GPR40) pueden ser útiles para tratar diabetes mellitus tipo 2, obesidad, hipertensión, dislipidemia, cáncer y síndrome metabólico, así como enfermedades cardiovasculares, tales como infarto de miocardio e ictus, mejorando el metabolismo de la glucosa y los lípidos y reduciendo el peso corporal. Existe la necesidad de potentes agonistas de GPR40 que tengan propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas adecuadas para su uso como agentes farmacéuticos para seres humanos.

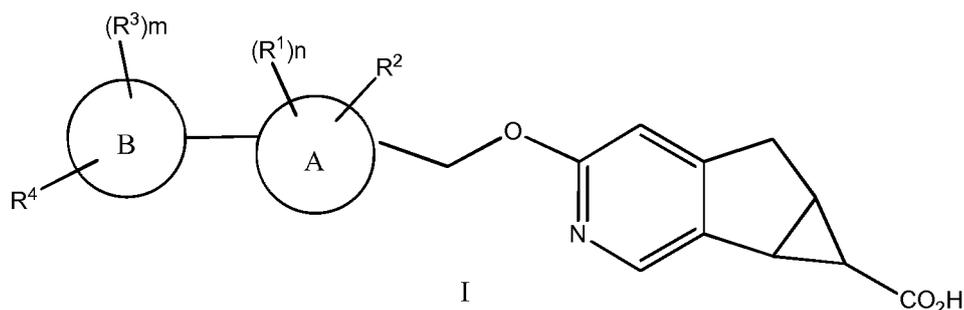
Se divulgan compuestos de bencimidazol en los documentos WO 2010/051206; WO 2010/051176; WO 2010/047982; WO 2010/036613; WO 93/07124; WO 95/29897; WO 98/39342; WO 98/39343; WO 00/03997; WO 00/14095; WO 01/53272; WO 01/53291; WO 02/092575; WO 02/40019; WO 03/018061; WO 05/002520; WO 05/018672; WO 06/094209; US 6.312.662; US 6.489.476; US 2005/0148643; DE 3 316 095; JP 6 298 731; EP 0 126 030; EP 0 128 862; EP 0 129 506; y EP 0 120 403.

Los agonistas del receptor 40 acoplado a proteína G (GPR40) se describen en los documentos WO 2007/136572, WO 2007/136573, WO 2009/058237, WO 2006/083612, WO 2006/083781, WO 2010/085522, WO 2010/085525, WO 2010/085528, WO 2010/091176, WO 2004/041266, EP 2004/1630152, WO 2004/022551, WO 2005/051890, WO 2005/051373, EP 2004/1698624, WO 2005/086661, WO 2007/213364, WO 2005/063729, WO 2005/087710, WO 2006/127503, WO 2007/1013689, WO 2006/038738, WO 2007/033002, WO 2007/106469, WO 2007/123225, WO 2008/001931, WO 2008/030520, WO 2008/030618, WO 2008/054674, WO 2008/054675, WO 2008/066097, WO 2008/130514, WO 2009/048527, WO 2009/058237, WO 2009/111056, WO 2010/004347, WO 2010/045258, WO 2010/085522, WO 2010/085525, WO 2010/085528, WO 2010/091176, WO 2010/143733, WO 2012/0004187, WO 2012/072691, WO 2013/122028, WO 2013/122029, y GB 2498976.

Los agonistas de GPR40 también se divulgan en Walsh et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2011), 21(11), 3390-3394; Zhou et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2010), 20(3), 1298-1301; Tan et al., Diabetes (2008), 57(8), 2211-2219; Houze et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2012), 22(2), 1267-1270; Brown et al., ACS Medicinal Chemistry Letters (2012), 3(9), 726-730; Lin et al., PloS One (2011), 6(11), e27270; Lou et al., PloS One (2012), 7(10), e46300; Lin et al., Molecular Pharmacology (2012), 82(5), 843-859; Yang, Lihu, Abstracts of Papers, 239th ACS Meeting, San Francisco, CA, EE.UU., 21-25 de marzo de 2010 MEDI-313; y Houze et al., Abstracts of Papers, 243rd ACS National Meeting & Exposition, San Diego, CA, EE.UU., 25-29 de marzo de 2012, MEDI-265.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos sustituidos de fórmula estructural I:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de fórmula estructural I y realizaciones de los mismos, son agonistas del receptor 40 acoplado a proteína G (GPR40) y pueden ser útiles en el tratamiento, la

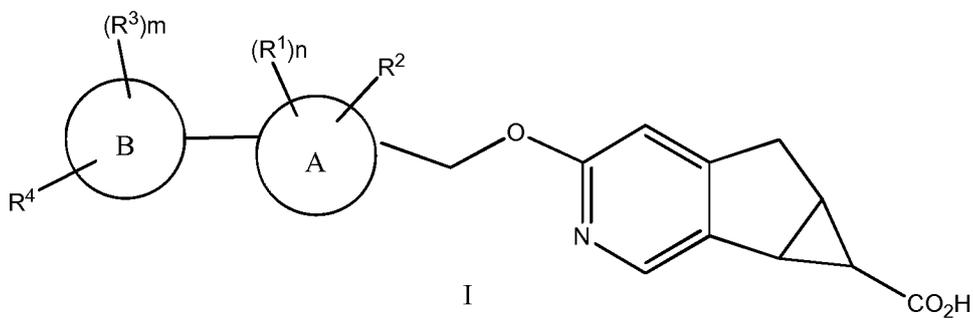
prevención y la supresión de enfermedades, trastornos y afecciones mediadas por el agonismo del receptor 40 acoplado a proteína G, tales como diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la insulina, hiperglucemia, dislipidemia, trastornos lipídicos, obesidad, hipertensión, síndrome metabólico y aterosclerosis.

- 5 La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente invención también se refiere a compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento, el control o la prevención de trastornos, enfermedades y afecciones que pueden responder al agonismo del receptor 40 acoplado a proteína G en un sujeto que lo necesite mediante la administración los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención.
- 10 La presente invención también se refiere al uso de compuestos de la presente invención para la fabricación de un medicamento útil en el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones que pueden responder al agonismo del receptor 40 acoplado a proteína G. La presente invención también se refiere al tratamiento de estas enfermedades, trastornos y afecciones mediante la administración de los compuestos de la presente invención en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente que puede ser útil para tratar la enfermedad, el trastorno y la afección. La invención se refiere además a procesos para preparar los compuestos de esta invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de la Fórmula estructural I:

20



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en la que

25

A es fenilo;
B se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) fenilo, y
- (2) piridilo;

30

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) halógeno,
- (2) -CN,
- (3) -alquilo C₁₋₆,
- (4) -(CH₂)_r-Oalquilo C₁₋₆,
- (5) -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, y
- (6) -(CH₂)_r-O-(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆,

35

40

en la que cada CH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆ y -cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, -alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_v-cicloalquilo C₃₋₆;
R² es halógeno;
cada R³, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

45

- (1) halógeno,
- (2) -CN,
- (3) -alquilo C₁₋₆, y
- (4) -(CH₂)_u-cicloalquilo C₃₋₆,

50

en la que cada CH₂, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno;
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:

55

- (1) -(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₆,
- (2) -O(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₆,

- (3) $-(CH_2)_p$ -cicloheteroalquilo C_{2-10} ,
- (4) arilo, y
- (5) heteroarilo,

5 en la que R^4 está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados de R^5 ; R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) $-(CH_2)_s$ halógeno,
- (2) -alquilo C_{1-6} ,
- 10 (3) $-(CH_2)_s$ -O-alquilo C_{1-6} ,
- (4) $-(CH_2)_s$ OH,
- (5) $-(CH_2)_s$ CN,
- (6) $-(CH_2)_s$ SO₂alquilo C_{1-6} ,
- 15 (7) $-(CH_2)_s$ SO₂-(CH₂)_t-cicloalquilo C_{3-6} ,
- (8) -CF₃,
- (9) -OCHF₂,
- (10) -OCF₃,
- (11) -SCH₃,
- (12) -NH₂,
- 20 (13) oxo,
- (14) -NHSO₂alquilo C_{1-6} ,
- (15) -NHCOalquilo C_{1-6} ,
- (16) -NH(alquilo C_{1-6}), y
- 25 (17) -N(alquilo C_{1-6})₂,

en la que cada CH₂, alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , y $-(CH_2)_w$ OH;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 1 o 2;

30 p es 0, 1, 2, 3 o 4;

r es 0, 1, 2 o 3;

s es 0, 1, 2 o 3;

t es 0, 1, 2 o 3;

u es 0, 1, 2 o 3;

35 v es 0, 1, 2 o 3; y

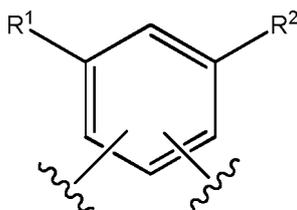
w es 0, 1, 2 o 3.

La invención tiene numerosas realizaciones, que se resumen a continuación. La invención incluye los compuestos como se muestra, y también incluye diastereoisómeros, enantiómeros y epímeros individuales de los compuestos, y mezclas de diastereoisómeros y/o enantiómeros de los mismos, incluidas mezclas racémicas.

40 En una realización de la presente invención, A es fenilo. En una clase de esta realización, A es fenilo, en la que fenilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de R^1 , y en la que fenilo está sustituido con un sustituyente seleccionado de R^2 . En otra clase de esta realización, A es fenilo, en la que fenilo está sustituido con dos sustituyentes seleccionados de R^1 , y en la que fenilo está sustituido con un sustituyente seleccionado de R^2 .

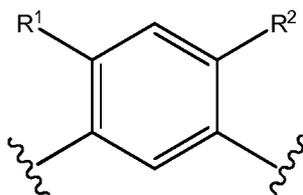
En otra clase de esta realización, A es fenilo, en la que fenilo está sustituido con un sustituyente seleccionado de R^1 , y en la que fenilo está sustituido con un sustituyente seleccionado de R^2 .

50 En otra realización de la presente invención, A es



En otra realización de la presente invención, A es

55



En otra realización de la presente invención, B se selecciona del grupo que consiste en: fenilo y piridilo.

- 5 En otra realización de la presente invención, B se selecciona de fenilo y piridilo, en la que fenilo y piridilo están sustituidos con R⁴, y están sin sustituir o sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R³. En una clase de esta realización de la presente invención, B se selecciona de fenilo y piridilo, en la que fenilo y piridilo están sustituidos con R⁴, y están sin sustituir o sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados de R³. En otra clase de esta realización de la presente invención, B se selecciona de fenilo y piridilo, en la que fenilo y piridilo están sustituidos con R⁴, y están sin sustituir o sustituidos con un sustituyente seleccionado de R³. En otra clase de esta realización de la presente invención, B se selecciona de fenilo y piridilo.

15 En otra realización de la presente invención, B es piridilo, en la que piridilo está sustituido con R⁴, y está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R³.

En otra realización de la presente invención, B es fenilo, en la que fenilo está sustituido con R⁴, y está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R³.

20 En otra realización de la presente invención, cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-Oalquilo C₁₋₆, -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, y -(CH₂)_r-O-(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, en la que cada CH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆ y -cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, -alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆. En otra realización de la presente invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste en: -CN, -alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆, en la que cada CH₂, -alquilo C₁₋₆ y -cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, y -alquilo C₁₋₆.

25 En otra realización de la presente invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste en: halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆, y -(CH₂)_r-Oalquilo C₁₋₆, en la que cada CH₂, -alquilo C₁₋₆ y -Oalquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, y -alquilo C₁₋₆.

30 En otra realización de la presente invención, R¹ se selecciona del grupo que consiste en: halógeno, -CN y -alquilo C₁₋₆, en la que cada -alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, y -alquilo C₁₋₆.

35 En otra realización de la presente invención, R² es halógeno.

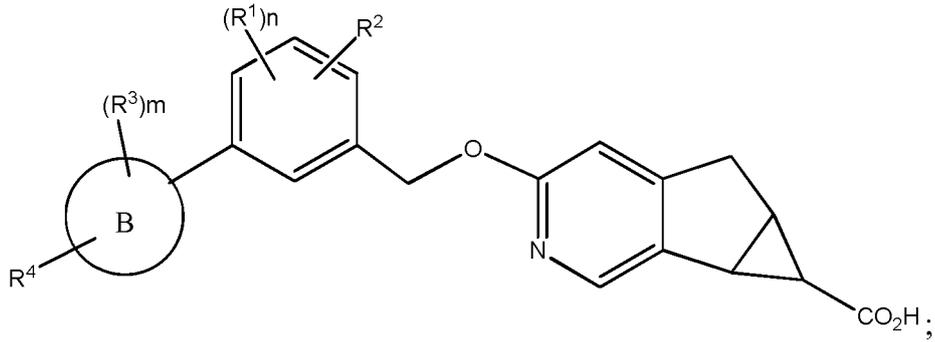
En otra realización de la presente invención, R² es F.

40 En otra realización de la presente invención, cada R³, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_u-cicloalquilo C₃₋₆, en la que cada CH₂, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno.

45 En otra realización de la presente invención, cada R³, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en: halógeno, y -alquilo C₁₋₆, en la que cada alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno.

50 En otra realización de la presente invención, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en: -(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₆, -O(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_p-cicloheteroalquilo C₂₋₁₀, arilo y heteroarilo, en la que cada R⁴ está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados de R⁵.

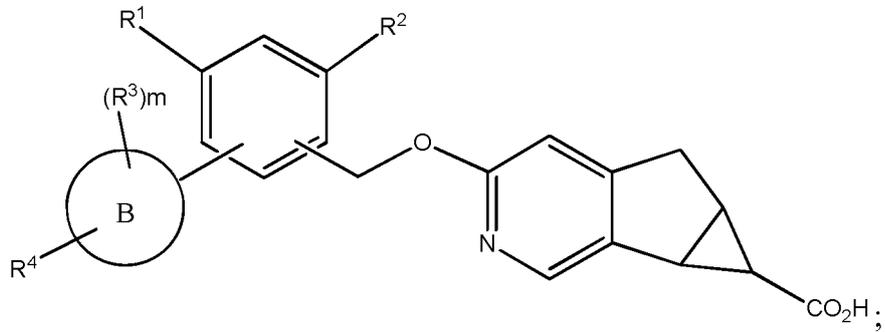
55 En otra realización de la presente invención, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en: -O(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₆, -cicloheteroalquilo C₂₋₁₀, arilo y heteroarilo, en la que R⁴ está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados de R⁵. En otra realización de la presente invención, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en: -O(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₆, -cicloheteroalquilo C₂₋₈ y arilo, en la que R⁴ está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados de R⁵. En otra realización de la presente invención, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en: -O-CH₂-ciclobutilo, -O-ciclohexilo, 2,6-diazoespиро[3,3]heptan-2-ilo, piperidina, y fenilo, en la que R⁴ está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados de R⁵. En otra realización de la presente invención, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en: -O(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₆, -cicloheteroalquilo C₂₋₈, arilo, y heteroarilo, en la que R⁴ está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco



Ib

en la que B se selecciona de: fenilo y piridilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En otra realización de la presente invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula estructural Ic:

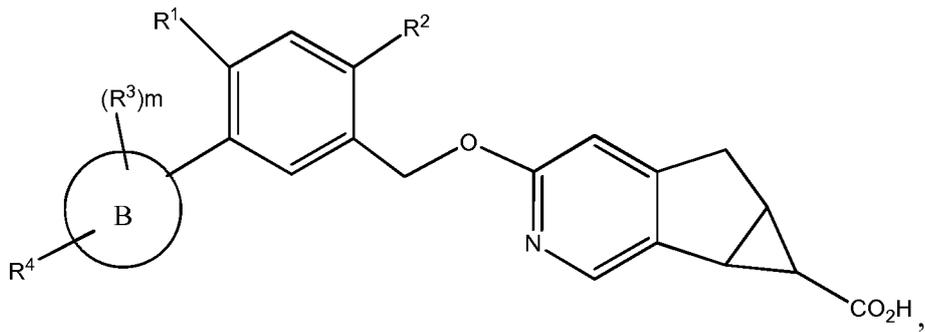


Ic

en la que B se selecciona de: fenilo y piridilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10

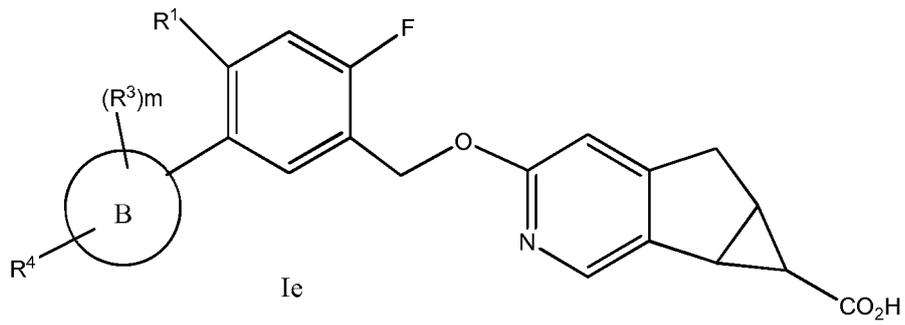
En otra realización de la presente invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula estructural Id:



Id

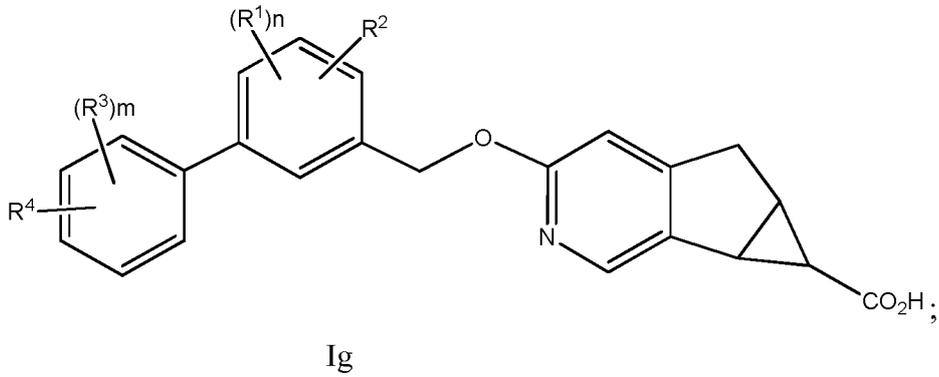
15 en la que B se selecciona de: fenilo y piridilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización de la presente invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula estructural Ie:



en la que B se selecciona de: fenilo y piridilo; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

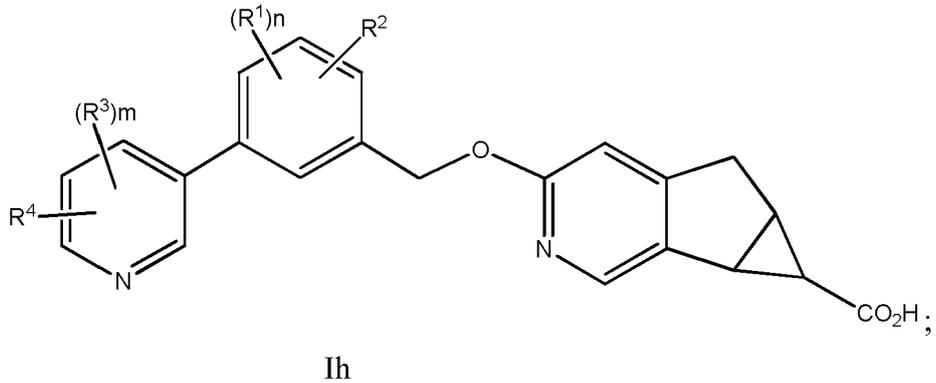
5 En otra realización de la presente invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula estructural Ig:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

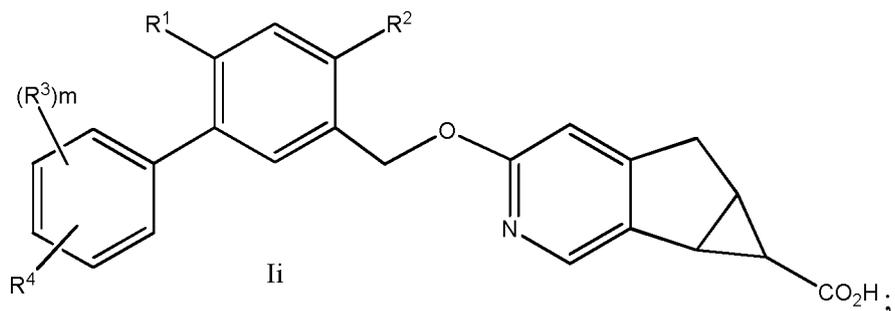
10

En otra realización de la presente invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula estructural Ih:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

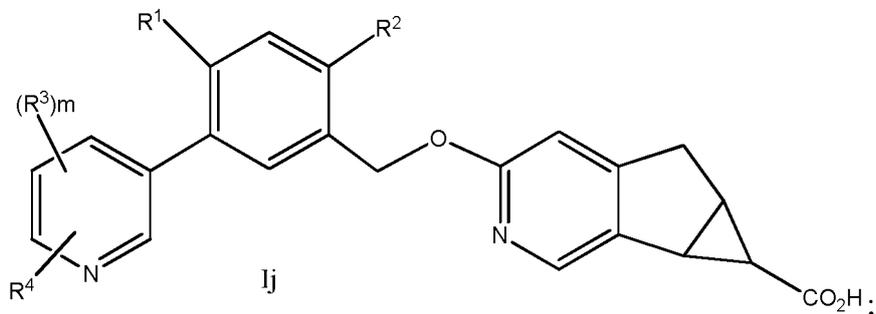
En otra realización de la presente invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula estructural Ii:



20

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización de la presente invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula estructural Ij:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El compuesto de fórmula estructural I, incluye los compuestos de las fórmulas estructurales Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii y Ij, y sales, hidratos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I en la que:

15

A es fenilo;
B es fenilo;
R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

20

- (1) halógeno,
- (2) -CN,
- (3) -alquilo C₁₋₆, y
- (4) -(CH₂)_r-Oalquilo C₁₋₆,

25

en la que cada CH₂, -alquilo C₁₋₆ y -Oalquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, y -alquilo C₁₋₆;
R² es halógeno;
cada R³, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

30

- (1) halógeno, y
- (2) -alquilo C₁₋₆,

en la que cada alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno;
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:

35

- (1) -O(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₆,
- (2) -cicloheteroalquilo C₂₋₆,
- (3) arilo, y
- (4) heteroarilo,

40

en la que R⁴ está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados de R⁵;
R⁵ se selecciona del grupo que consiste en:

45

- (1) -(CH₂)_shalógeno,
- (2) -alquilo C₁₋₆,
- (3) -(CH₂)_sOH,
- (4) -(CH₂)_sCN,
- (5) -(CH₂)_sSO₂alquilo C₁₋₆, y
- (6) -(CH₂)_sSO₂-(CH₂)_t-cicloalquilo C₃₋₆,

50

en la que cada CH₂, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, y -(CH₂)_wOH;

55

m es 1;
n es 1;
p es 0, 1, 2, 3 o 4;
r es 0, 1, 2 o 3;
s es 0, 1, 2 o 3; y

t es 0, 1, 2 o 3;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I en la que:

5

A es fenilo;
B es fenilo;
R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

10

- (1) halógeno,
- (2) -CN,
- (3) -alquilo C₁₋₆, y
- (4) -(CH₂)_r-Oalquilo C₁₋₆,

15

en la que cada CH₂, -alquilo C₁₋₆ y -Oalquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, y -alquilo C₁₋₆;
R² es halógeno;
cada R³, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

20

- (1) halógeno, y
- (2) -alquilo C₁₋₆,

en la que cada alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno;
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:

25

- (1) -O(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₆,
- (2) -cicloheteroalquilo C₂₋₆,
- (3) arilo, y
- (4) heteroarilo,

30

en la que R⁴ está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados de R⁵;
R⁵ se selecciona del grupo que consiste en:

35

- (1) -(CH₂)_shalógeno,
- (2) -alquilo C₁₋₆,
- (3) -(CH₂)_sOH,
- (4) -(CH₂)_sCN,
- (5) -(CH₂)_sSO₂alquilo C₁₋₆, y
- (6) -(CH₂)_sSO₂-(CH₂)_t-cicloalquilo C₃₋₆,

40

en la que cada CH₂, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, y -(CH₂)_wOH;
m es 0, 1 o 2;

45

n es 1;
p es 0, 1, 2, 3 o 4;
r es 0, 1, 2 o 3;
s es 0, 1, 2 o 3; y
t es 0, 1, 2 o 3;
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I en la que:

55

A es fenilo;
B es piridilo;
R¹ es -alquilo C₁₋₆, sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, y -alquilo C₁₋₆;
R² es halógeno;
R³ cuando está presente es -alquilo C₁₋₆, en la que cada alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno;
R⁴ es -O(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₆, en la que R⁴ está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados de R⁵;
cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

65

- (1) -alquilo C₁₋₆, y
- (2) -(CH₂)_sOH,
- (3) -(CH₂)_sCN,

en la que cada CH_2 , alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , y $-(\text{CH}_2)_w\text{OH}$;

m es 0, 1 o 2;

n es 1;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

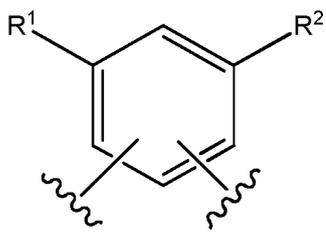
s es 0, 1, 2 o 3;

y w es 0, 1, 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I en la que:

A es:



B es fenilo;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) halógeno,
- (2) $-\text{CN}$, y
- (3) -alquilo C_{1-6} ,

en la que -alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, y -alquilo C_{1-6} ;

R^2 es halógeno;

cada R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- (1) halógeno, y
- (2) -alquilo C_{1-6} ,

en la que cada alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) $-\text{O}(\text{CH}_2)_p$ cicloalquilo C_{3-6} ,
- (2) -cicloheteroalquilo C_{2-8} ,
- (3) arilo, y
- (4) heteroarilo,

en la que R^4 está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados de R^5 ;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- (1) $-(\text{CH}_2)_s$ halógeno,
- (2) -alquilo C_{1-6} ,
- (3) $-(\text{CH}_2)_s\text{OH}$,
- (4) $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2$ alquilo C_{1-6} , y
- (5) $-(\text{CH}_2)_s\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_t$ cicloalquilo C_{3-6} ,

en la que cada CH_2 , alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} , y $-(\text{CH}_2)_w\text{OH}$;

m es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

s es 0, 1, 2 o 3;

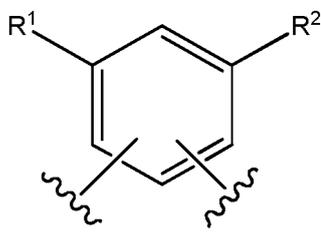
t es 0, 1, 2 o 3; y

w es 0, 1, 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I en la que:

A es:



5

B es fenilo;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- 10
- (1) halógeno,
 - (2) -CN, y
 - (3) -alquilo C₁₋₆,

en la que cada -alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, y -alquilo C₁₋₆;

15 R² es halógeno;

cada R³, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- 20
- (1) halógeno, y
 - (2) -alquilo C₁₋₆,

20

en la que cada alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno; R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:

- 25
- (1) -O(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₆,
 - (2) -cicloheteroalquilo C₂₋₈, y
 - (3) arilo,

25

en la que R⁴ está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados de R⁵; R⁵ se selecciona del grupo que consiste en:

30

- (1) -(CH₂)_shalógeno,
- (2) -alquilo C₁₋₆,
- (3) -(CH₂)_sOH,
- (4) -(CH₂)_sSO₂alquilo C₁₋₆, y
- (5) -(CH₂)_sSO₂-(CH₂)_tcicloalquilo C₃₋₆,

35

en la que cada CH₂, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, y -(CH₂)_wOH;

40

m es 1;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

s es 0, 1, 2 o 3;

t es 0, 1, 2 o 3; y

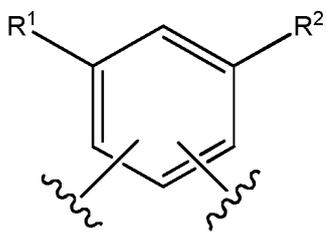
w es 0, 1, 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I en la que:

A es:



50

B es fenilo;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 (1) halógeno,
 (2) -CN, y
 (3) -alquilo C₁₋₆,

10 en la que cada -alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, y -alquilo C₁₋₆;

R² es halógeno;

cada R³, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- 15 (1) halógeno, y
 (2) -alquilo C₁₋₆,

en la que cada alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:

- 20 (1) -O(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₆,
 (2) -cicloheteroalquilo C₂₋₈, y
 (3) arilo,

en la que R⁴ está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados de R⁵;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en:

- 25 (1) -(CH₂)_shalógeno,
 (2) -alquilo C₁₋₆,
 (3) -(CH₂)_sOH,
 30 (4) -(CH₂)_sSO₂alquilo C₁₋₆, y
 (5) -(CH₂)_sSO₂-(CH₂)_t-cicloalquilo C₃₋₆,

en la que cada CH₂, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, y -(CH₂)_wOH;

35 m es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

s es 0, 1, 2 o 3;

t es 0, 1, 2 o 3; y

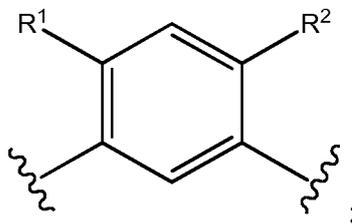
w es 0, 1, 2 o 3;

40 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I en la que:

A es

45



B es fenilo;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- 50 (1) halógeno,
 (2) -CN, y
 (3) -alquilo C₁₋₆,

55 en la que -alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, y -alquilo C₁₋₆;

R² es F;

cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- (1) halógeno, y
- (2) -alquilo C₁₋₆,

5 en la que alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno; R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) -O-CH₂-ciclobutilo,
- (2) -O-ciclobutilo,
- (3) -O-ciclohexilo,
- 10 (4) 2,6-diazoespиро[3,3]heptan-2ilo,
- (5) piperidina, y
- (6) fenilo,

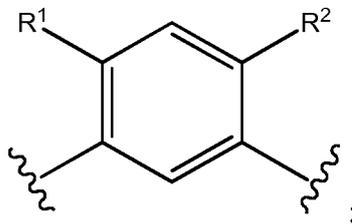
15 en la que R⁴ está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados de R⁵; cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- (1) halógeno,
- (2) -alquilo C₁₋₆,
- (3) -OH,
- 20 (4) -SO₂alquilo C₁₋₆, y
- (5) -SO₂-cicloalquilo C₃₋₆,

25 en la que cada CH₂, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, y -(CH₂)_wOH; m es 0, 1 o 2; y w es 0, 1, 2 o 3; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I en la que:

A es



35 B es fenilo; R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) halógeno,
- (2) -CN, y
- 40 (3) -alquilo C₁₋₆,

45 en la que cada -alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, y -alquilo C₁₋₆; R² es F; cada R³, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- (1) halógeno, y
- (2) -alquilo C₁₋₆,

50 en la que cada alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno; R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) -O-CH₂-ciclobutilo,
- (2) -O-ciclohexilo,
- 55 (3) 2,6-diazoespиро[3,3]heptan-2ilo,
- (4) piperidina, y
- (5) fenilo,

en la que R⁴ está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados de R⁵;

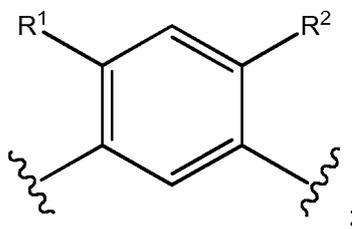
R⁵ se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 (1) halógeno,
 (2) -alquilo C₁₋₆,
 (3) -OH,
 (4) -SO₂alquilo C₁₋₆, y
 (5) -SO₂-cicloalquilo C₃₋₆,

10 en la que cada CH₂, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, y -(CH₂)_wOH;
 m es 1; y
 w es 0, 1, 2 o 3;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula estructural I en la que:

A es



20

B es fenilo;
 R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- 25 (1) halógeno,
 (2) -CN, y
 (3) -alquilo C₁₋₆,

30 en la que cada -alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, y -alquilo C₁₋₆;
 R² es F;
 cada R³, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- 35 (1) halógeno, y
 (2) -alquilo C₁₋₆,

en la que cada alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno;
 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:

- 40 (1) -O-CH₂-ciclobutilo,
 (2) -O-ciclohexilo,
 (3) 2,6-diazoespino[3,3]heptan-2-ilo,
 (4) piperidina, y
 (5) fenilo,

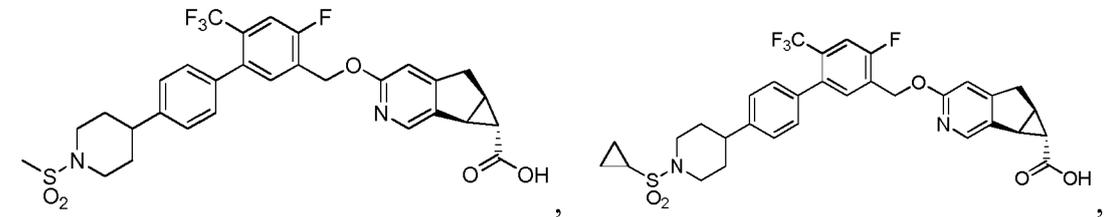
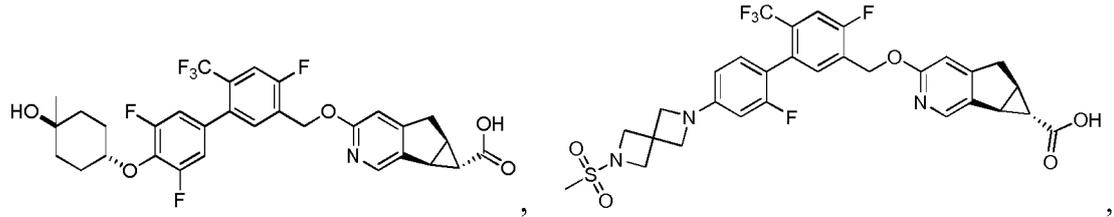
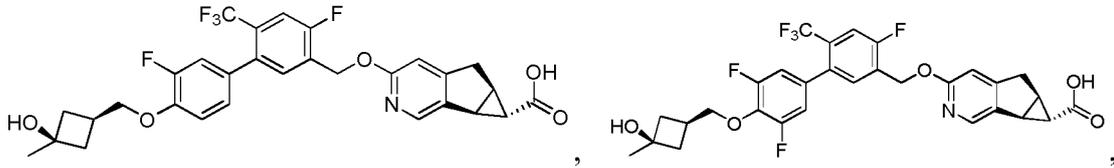
45 en la que R⁴ está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados de R⁵;
 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en:

- 50 (1) halógeno,
 (2) -alquilo C₁₋₆,
 (3) -OH,
 (4) -SO₂alquilo C₁₋₆, y
 (5) -SO₂-cicloalquilo C₃₋₆,

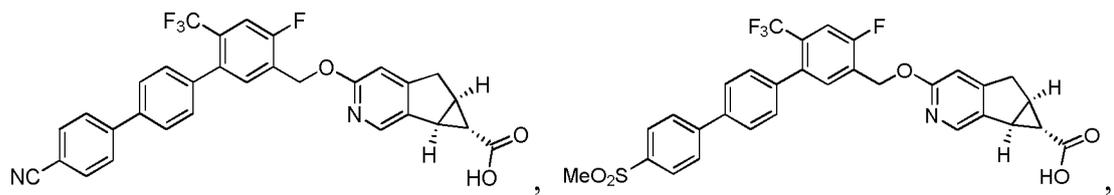
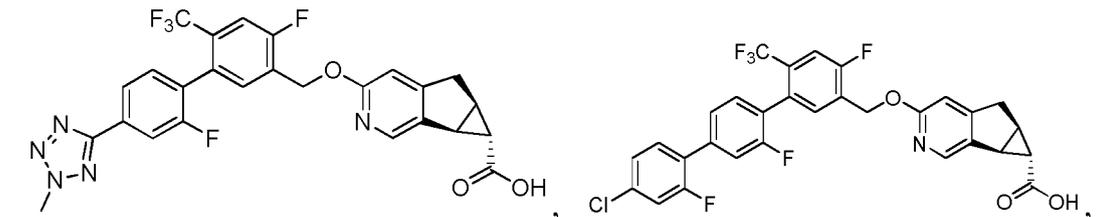
55 en la que cada CH₂, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆, y -(CH₂)_wOH;
 m es 0, 1 o 2; y
 w es 0, 1, 2 o 3;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los ejemplos ilustrativos, pero no limitantes, de los compuestos de la presente invención que son útiles como agonistas del receptor 40 acoplado a proteína G (GPR40) son los siguientes compuestos:

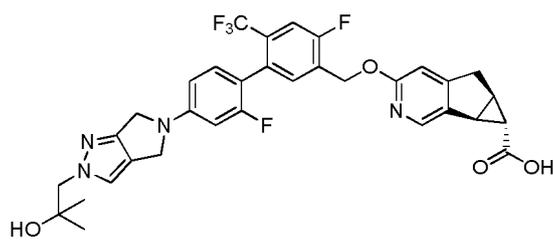
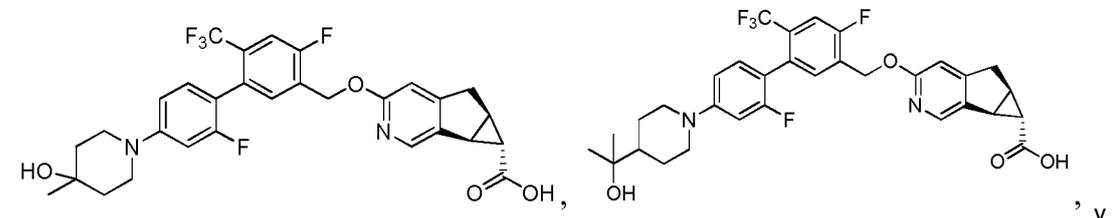
5



10



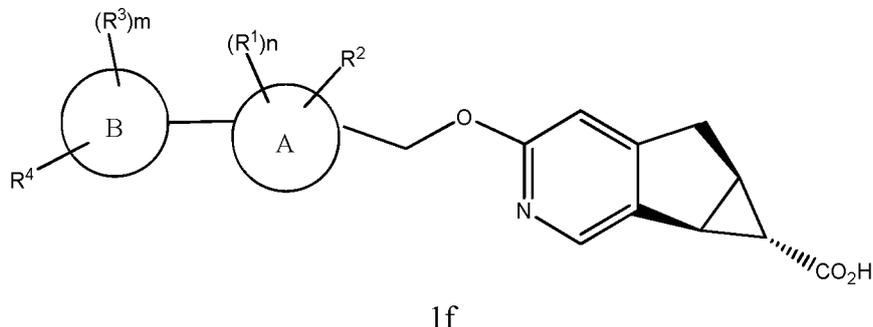
15



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula I tienen la estereoquímica absoluta en los dos

centros de carbono estereogénicos como se indica en el compuesto de fórmula estructural 1f:



5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Aunque se prefieren las estereoquímicas específicas descritas anteriormente, otros estereoisómeros, incluyendo los diaestereoisómeros, enantiómeros, epímeros, y mezclas de estos también pueden tener utilidad en el tratamiento de enfermedades mediadas por GPR40.

10 Los métodos sintéticos para preparar los compuestos se divulgan en los Ejemplos que se muestran a continuación. Cuando no se proporcionan detalles sintéticos en los ejemplos, los compuestos se preparan fácilmente por un experto en la técnica de la química medicinal o química orgánica sintética aplicando la información sintética proporcionada en el presente documento. Cuando no se define un centro estereoquímico, la estructura representa una mezcla de estereoisómeros en ese centro. Para dichos compuestos, los estereoisómeros individuales, incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros, y mezclas de estos, también son compuestos de la invención.

Definiciones:

20 "Ac" es acetilo, que es $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$.

"Alquilo" significa cadenas de carbono saturadas que pueden ser lineales o ramificadas, o combinaciones de las mismas, a menos que la cadena de carbono se defina de otro modo. Otros grupos que tienen el prefijo "alq/c", tales como alcoxi y alcanóilo, también pueden ser lineales o ramificados, o combinaciones de los mismos, a menos que la cadena de carbono se defina de otro modo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares.

"Cicloalquilo" significa un anillo carbocíclico saturado monocíclico, bicíclico o puenteado, que tiene un número especificado de átomos de carbono. El término también se puede usar para describir un anillo carbocíclico fusionado a un grupo arilo. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. En una realización de la presente invención, cicloalquilo se selecciona de: ciclopropano, ciclobutano y ciclohexano. En otra realización de la presente invención, cicloalquilo se selecciona de: ciclobutano y ciclohexano. En otra realización de la presente invención, cicloalquilo es ciclopropano. En otra realización de la presente invención, cicloalquilo es ciclohexano.

35 "Cicloheteroalquilo" significa un anillo o sistema anular carbocíclico saturado o parcialmente insaturado no aromático monocíclico, bicíclico o puenteado que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado de N, NH, S (incluyendo SO y SO_2) y O. El anillo cicloheteroalquilo puede sustituirse en los carbonos del anillo y/o en los nitrógenos de los anillos. En una realización de la presente invención, cicloheteroalquilo significa un anillo o sistema anular carbocíclico saturado o parcialmente insaturado no aromático monocíclico, bicíclico o puenteado que contiene uno o dos heteroátomos en el anillo seleccionados de N, NH, S (incluyendo SO y SO_2) y O. Los ejemplos de cicloheteroalquilo incluyen tetrahidrofurano, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, azetidina, piperazina, piperidina, morfolina, oxetano y tetrahidropirano, hexosa, pentosa, isosorbida e isomanida, dianhidromanitol, 1,4:3, 6-dianhidromanitol, 1,4:3, 6-dianhidro[D]manitol, hexahidrofuro[3,2-b]furano, y 2,3,3a,5,6,6a-hexahidrofuro[3,2-b]furano. En una realización de la presente invención, cicloheteroalquilo se selecciona de: 2,6-diazoespiro[3,3]heptan-2-ilo, y piperidina. En otra realización de la presente invención, cicloheteroalquilo es 2,6-diazoespiro[3,3]heptan-2-ilo. En otra realización de la presente invención, cicloheteroalquilo es piperidina.

50 "Arilo" significa un anillo o sistema anular carbocíclico aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene 5-14 átomos de carbono, en el que al menos uno de los anillos es aromático. Los ejemplos de arilo incluyen fenilo y naftilo. En una realización de la presente invención, arilo es fenilo.

55 "Heteroarilo" significa anillo o sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene 5-14 átomos de carbono y que contiene al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de N, NH, S (incluyendo SO y SO_2) y O, en el que al menos uno de los anillos que contienen el heteroátomo es aromático. Los ejemplos de heteroarilo incluyen pirrolilo,

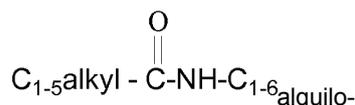
5 isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo (incluyendo S-óxido y dióxido), furo(2,3-b)piridilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, dibenzofuranilo, y pirrolo[3,4-c]pirazol y similares. En una realización de la presente invención, heteroarilo se selecciona de: piridina, pirimidina, tiazol, bencimidazol, benzotiazol, benzoxazol, y benzoisoxazol. En otra realización de la presente invención, heteroarilo es tetrazol y pirrolo[3,4-c]pirazol. En otra realización de la presente invención, heteroarilo es tetrazol. En otra realización de la presente invención, heteroarilo es pirrolo[3,4-c]pirazol.

10 "Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. En otra realización de la presente invención, halógeno incluye flúor, cloro y yodo. En otra realización de la presente invención, halógeno incluye flúor y cloro. En otra realización de la presente invención, halógeno es cloro. En otra realización de la presente invención, halógeno es flúor.

15 "Me" representa metilo.

20 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R¹, R^a, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la fórmula I, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables. Una línea ondulada a través de un enlace en una variable sustituyente representa el punto de unión.

25 Bajo la nomenclatura estándar usada a lo largo de esta divulgación, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por ejemplo, un sustituyente alquilcarbonilamino C₁₋₅ alquilo C₁₋₆ es equivalente a:



30 Al elegir los compuestos de la presente invención, un experto habitual en la técnica reconocerá que los diversos sustituyentes, es decir, R¹, R², etc., deben elegirse de conformidad con los principios bien conocidos de conectividad y estabilidad de la estructura química.

35 Se considerará que el término "sustituido" incluye múltiples grados de sustitución por un sustituto nombrado. Cuando se desvelan o reivindican múltiples restos sustituyentes, el compuesto sustituido puede sustituirse independientemente con uno o más de los restos sustituyentes desvelados o reivindicados, en singular o en plural. Por sustitución independiente, se entiende que los (dos o más) sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

40 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, sales y/o formas de dosificación que son, utilizando un criterio médico sólido, y siguiendo todas las regulaciones gubernamentales aplicables, seguras y adecuadas para su administración a un ser humano o un animal.

45 El término "% de exceso enantiomérico" (abreviado "e.e.") significará el % de enantiómero principal menos el % de enantiómero secundario. Por lo tanto, un exceso enantiomérico del 70 % corresponde a la formación del 85 % de un enantiómero y el 15 % del otro. El término "exceso enantiomérico" es sinónimo del término "pureza óptica".

Los compuestos de Fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden aparecer como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Se pretende que la presente invención incluya todas dichas formas isoméricas de los compuestos de Fórmula I.

50 Las síntesis independientes de isómeros ópticos y diastereoisómeros o sus separaciones cromatográficas se pueden conseguir tal como se conoce en la técnica mediante las modificaciones adecuadas de la metodología divulgada en el presente documento. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante la cristalografía de rayos X de los productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida.

55 Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos se pueden separar de forma que se puedan aislar los enantiómeros individuales. La separación puede realizarse por métodos bien conocidos en la técnica, tal como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de separación de los diastereómeros individuales por métodos convencionales, como la cristalización fraccionada o la cromatografía. La reacción de acoplamiento es frecuentemente la formación de sales usando un ácido o base enantioméricamente puro. Los derivados diastereoméricos se pueden convertir después en los enantiómeros puros mediante escisión del resto quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también se puede separar directamente por métodos cromatográficos usando fases estacionarias quirales, métodos que son bien

60

conocidos en la técnica.

Como alternativa, se puede obtener cualquier enantiómero o compuesto mediante síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida por métodos bien conocidos en la técnica.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefinicos y, a menos que se especifique otra cosa, se entiende que incluyen los isómeros geométricos E y Z.

Los tautómeros se definen como compuestos que experimentan desplazamientos de protones rápidos desde un átomo del compuesto hasta otro átomo del compuesto. Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en forma de tautómeros con diferentes puntos de unión de hidrógeno. Un ejemplo de ese tipo puede ser una cetona y su forma enólica, lo que se conoce como tautómeros ceto-enol. Tanto los tautómeros individuales como las mezclas de los mismos están abarcados en los compuestos de Fórmula I.

En los compuestos de fórmula general I, los átomos pueden mostrar sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden estar artificialmente enriquecidos en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra predominantemente en la naturaleza. Se entiende que la presente invención incluye todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la fórmula estructural I. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas del hidrógeno (H) incluyen protio (^1H), deuterio (^2H), y tritio (^3H). El protio es el isótopo del hidrógeno predominante en la naturaleza. El enriquecimiento en deuterio puede proporcionar como resultado determinadas ventajas terapéuticas, tal como una mayor semivida *in vivo* o una reducción en los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como patrón para caracterizar muestras biológicas. El tritio es radiactivo y, por lo tanto, puede proporcionar un compuesto radiomarcado, útil como trazador en estudios metabólicos o cinéticos. Los compuestos enriquecidos isotópicamente dentro de la fórmula estructural I, pueden prepararse sin una experimentación excesiva mediante técnicas convencionales bien conocidas de los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos del presente documento usando reactivos y compuestos intermedios isotópicamente enriquecidos apropiados.

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos, y como tal está previsto incluirlas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua o disolventes orgánicos habituales. Dichos solvatos se abarcan por el alcance de esta invención.

En general es preferible administrar compuestos de la presente invención como formulaciones enantioméricamente puras. Las mezclas racémicas pueden separarse en sus enantiómeros individuales mediante cualquiera de varios métodos convencionales. Estas incluyen cromatografía quiral, derivatización con un auxiliar quiral seguido de separación por cromatografía o cristalización y cristalización fraccionada de sales diastereoméricas.

Sales:

Se entenderá que, como se usa en el presente documento, las referencias a los compuestos de la presente invención pretenden incluir también las sales farmacéuticamente aceptables, y también sales que no son farmacéuticamente aceptables cuando se usan como precursores de los compuestos libres o sus sales farmacéuticamente aceptables, o en otras manipulaciones sintéticas.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales de compuestos básicos incluidas en el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención que se preparan generalmente haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales representativas de compuestos básicos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, las siguientes: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato. Además, donde los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos incluyen, pero sin limitación, las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas que incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales procedentes de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N*-dibenciletildiamina,

dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etilmorfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

5 Además, en el caso de un ácido carboxílico (-COOH) o grupo alcohol que está presente en los compuestos de la presente invención, pueden emplearse ésteres farmacéuticamente aceptables de derivados de ácido carboxílico, tales como derivados de metilo, etilo, o pivaloiloximetilo, o acilo de alcoholes, tales como *O*-acetilo, *O*-pivaloilo, *O*-benzoilo, *O*-aminoacilo. Se incluyen los ésteres y grupos acilo conocidos en la técnica para modificar las características de solubilidad o hidrólisis para su uso como formulaciones de liberación sostenida o profármaco.

Los solvatos, y en particular, los hidratos de los compuestos de la presente invención también se incluyen en la presente invención.

15 Utilidades

Los compuestos de la presente invención son potentes agonistas del receptor GPR40. Los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser eficaces en el tratamiento de enfermedades que están moduladas por los ligandos GPR40, que generalmente son agonistas. Muchas de estas enfermedades se resumen a continuación.

25 Una o más de estas enfermedades pueden tratarse por la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que necesita el tratamiento. Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse para la fabricación de un medicamento que puede ser útil para tratar una o más de estas enfermedades: (1) diabetes mellitus no insulino dependiente (diabetes de tipo 2); (2) hiperglucemia; (3) resistencia a la insulina; (4) síndrome metabólico; (5) obesidad; (6) hipercolesterolemia; (7) hipertrigliceridemia (niveles elevados de lipoproteínas ricas en triglicéridos); (8) dislipidemia mixta o diabética; (9) colesterol HDL bajo; (10) colesterol LDL alto; (11) hiperapo-B-lipoproteinemia; y (12) aterosclerosis.

30 Los usos preferidos de los compuestos pueden ser el tratamiento de una o más de las siguientes enfermedades mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz a un paciente que necesita el tratamiento. Los compuestos pueden usarse para fabricar un medicamento para el tratamiento de una o más de estas enfermedades: (1) diabetes tipo 2, y específicamente hiperglucemia asociada con diabetes tipo 2; (2) síndrome metabólico; (3) obesidad; y (4) hipercolesterolemia.

40 Los compuestos pueden ser eficaces para reducir los niveles de glucosa y lípidos en pacientes diabéticos y en pacientes no diabéticos que tienen tolerancia alterada a la glucosa y/o están en un estado prediabético. Los compuestos pueden mejorar la hiperinsulinemia, que a menudo se produce en pacientes diabéticos o prediabéticos, modulando los cambios bruscos en el nivel de glucosa en suero que a menudo se producen en estos pacientes. Los compuestos también pueden ser eficaces en el tratamiento o la reducción de la resistencia a la insulina. Los compuestos pueden ser eficaces en el tratamiento o la prevención de la diabetes gestacional.

45 Los compuestos también pueden ser eficaces en el tratamiento o prevención de trastornos lipídicos. Los compuestos pueden ser eficaces para tratar o prevenir trastornos relacionados con la diabetes. Los compuestos también pueden ser eficaces en el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con la obesidad.

50 Los compuestos de esta invención también pueden tener utilidad en la mejora o la restauración de la función de las células β , de modo que pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes de tipo 1 o en el retardo o la prevención de la necesidad de tratamiento con insulina en un paciente con diabetes de tipo 2.

55 La invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de la resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, hiperglucemia, y dislipidemia asociada con diabetes tipo 2 y resistencia a la insulina. Los compuestos también pueden ser útiles para el tratamiento de la obesidad

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de diabetes tipo 2 en un ser humano u otro paciente mamífero.

60 El uso de un compuesto de la presente invención para tratar diabetes tipo 2 comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto, a un ser humano u otro sujeto mamífero o paciente que lo necesite. Otros usos médicos de los compuestos de la presente invención se describen en el presente documento.

65 Ciertos compuestos de la presente invención de fórmula I d tienen el beneficio inesperado de una depuración inferior

en ensayos farmacocinéticos estándar realizados en especies preclínicas, tales como perros y ratas, en comparación con los compuestos sin un sustituyente R² seleccionado de halógeno, y sin al menos un sustituyente R¹. Debido a la menor depuración, estos compuestos de la presente invención exhiben una semivida más larga (o un tiempo de residencia medio más largo), y pueden ser útiles para una dosificación semanal. En particular, ciertos compuestos de la presente invención de fórmula Id en la que al menos un sustituyente R¹ se selecciona de CF₃, CN y ciclopropilo tienen el beneficio inesperado de una depuración inferior y una semivida (o tiempo de residencia medio) que es al menos dos veces más larga que la semivida de los compuestos sin un sustituyente R² seleccionado de halógeno, y sin al menos un sustituyente R¹ seleccionado de CF₃, CN y ciclopropilo en el anillo A.

Ciertos compuestos de la presente invención de fórmula Id tienen el beneficio inesperado de una depuración inferior en ensayos farmacocinéticos estándar realizados en especies preclínicas, tales como perros y ratas, en comparación con los compuestos en los que el anillo de fenilo no está sustituido (es decir, no hay sustituyentes R¹ y R² en el anillo de fenilo). Debido a la menor depuración, estos compuestos de fórmula Id exhiben una semivida más larga (o un tiempo de residencia medio más largo).

En particular, ciertos compuestos de la presente invención de fórmula Id, en la que R¹ se selecciona de CF₃, CN y ciclopropilo tienen el beneficio inesperado de una depuración inferior y una semivida más larga (o un tiempo de residencia medio más largo) que la semivida de los compuestos en los que el anillo de fenilo no está sustituido (es decir, no hay sustituyentes R¹ y R² en el anillo de fenilo).

El término "diabetes", como se usa en el presente documento, incluye tanto diabetes mellitus insulino dependiente (es decir, IDDM, también conocida como diabetes de tipo 1) como diabetes mellitus no insulino dependiente (es decir, NIDDM, también conocida como diabetes de tipo 2). La diabetes de tipo 1, o diabetes insulino dependiente, es el resultado de una carencia absoluta de insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa. diabetes tipo 2, o diabetes insulino independiente (es decir, diabetes mellitus no insulino dependiente), a menudo se produce frente a niveles normales o incluso elevados de insulina y parece ser el resultado de la incapacidad de los tejidos de responder apropiadamente a la insulina. La mayoría de los diabéticos de tipo 2 son también obesos. Las composiciones de la presente invención pueden ser útiles para tratar la diabetes tanto de tipo 1 como de tipo 2. La expresión "diabetes asociada con la obesidad" se refiere a la diabetes causada por la obesidad o como resultado de la obesidad.

La diabetes se caracteriza por un nivel plasmático de glucosa en ayunas de más de o igual a 126 mg/dl. Un sujeto diabético tiene un nivel plasmático de glucosa en ayunas de más de o igual a 126 mg/dl. Un sujeto prediabético es alguien que padece prediabetes. La prediabetes se caracteriza por un nivel plasmático alterado de glucosa en ayunas (FPG) de más de o igual a 110 mg/dl y menos de 126 mg/dl; o tolerancia alterada a la glucosa; o resistencia a la insulina. Un sujeto prediabético es un sujeto con un nivel alterado de glucosa en ayunas (glucosa plasmática en ayunas (FPG)) de más de o igual a 110 mg/dl y menos de 126 mg/dl; o tolerancia alterada a la glucosa (un nivel plasmático de glucosa en 2 horas >140 mg/dl y <200 mg/dl); o resistencia a la insulina, que provoca un riesgo aumentado de desarrollo de diabetes.

El tratamiento de la diabetes mellitus se refiere a la administración de un compuesto o combinación de la presente invención para tratar a un sujeto diabético. Un resultado del tratamiento puede ser la disminución del nivel de glucosa en un sujeto con niveles elevados de glucosa. Otro resultado del tratamiento puede ser la disminución de los niveles de insulina en un sujeto con niveles elevados de insulina. Otro resultado del tratamiento puede ser la disminución de los triglicéridos plasmáticos en un sujeto con niveles elevados de triglicéridos en plasma. Otro resultado del tratamiento en la disminución del colesterol LDL en un sujeto con niveles elevados de colesterol LDL. Otro resultado del tratamiento puede ser aumentar el colesterol HDL en un sujeto con bajos niveles de colesterol HDL. Otro resultado del tratamiento es el aumento de la sensibilidad a la insulina. Otro resultado del tratamiento puede ser la potenciación de la tolerancia a la glucosa en un sujeto con intolerancia a la glucosa. Otro resultado más del tratamiento puede ser la disminución de la resistencia a la insulina en un sujeto con resistencia aumentada a la insulina o niveles elevados de insulina. La prevención de la diabetes mellitus, en particular la diabetes asociada con la obesidad, se refiere a la administración de un compuesto o combinación de la presente invención para prevenir la aparición de la diabetes en un sujeto que lo necesita. Un sujeto que necesite prevención de la diabetes es un sujeto prediabético que tiene sobrepeso o es obeso.

Debe entenderse que la expresión "trastornos relacionados con la diabetes" significa trastornos que están asociados con, causados por, o son el resultado de la diabetes. Los ejemplos de trastornos relacionados con la diabetes incluyen daños en el retina, nefropatía y daños en los nervios.

El término "ateroesclerosis", como se usa en el presente documento, abarca enfermedades y afecciones vasculares que están reconocidas y comprendidas por los médicos en funciones en los compones pertinentes de medicina. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica, la cardiopatía coronaria (también conocida como arteriopatía coronaria o cardiopatía isquémica), la enfermedad cerebrovascular y la angiopatía periférica son todas manifestaciones clínicas de la aterosclerosis y, por lo tanto, están englobadas por las expresiones "ateroesclerosis" y "enfermedad aterosclerótica". La combinación compuesta de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiobesidad en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antihipertensivo puede administrarse para prevenir o reducir el riesgo de aparición, o recidiva, donde existe la posibilidad de un evento de cardiopatía coronaria, un evento cerebrovascular o claudicación intermitente. Se pretende que los eventos de cardiopatía coronaria incluyan

morte por CHD, infarto de miocardio (es decir, un ataque al corazón) y procedimientos de revascularización coronaria. Se pretende que los eventos cerebrovasculares incluyan apoplejía isquémica o hemorrágica (también conocida como accidentes cerebrovasculares) y ataques isquémicos transitorios. La claudicación intermitente es una manifestación clínica de angiopatía periférica. Se pretende que la expresión "evento de enfermedad aterosclerótica", como se usa

5 en el presente documento, abarque eventos de cardiopatía coronaria, eventos cerebrovasculares y claudicación intermitente. Se pretende que las personas que han experimentado previamente uno o más eventos de enfermedad aterosclerótica no letales sean aquellos para los que existe la posibilidad de recidiva de dicho evento. Debe entenderse que la expresión "trastornos relacionados con la aterosclerosis" significa trastornos asociados con, causados por, o son el resultado de la aterosclerosis.

10 El término "hipertensión", como se usa en el presente documento, incluye hipertensión esencial, o primaria, en la que la causa es desconocida o donde la hipertensión se debe a más de una causa, tal como cambios tanto en el corazón como en los vasos sanguíneos; e hipertensión secundaria en la que la causa es conocida. Las causas de hipertensión secundaria incluyen, pero sin limitación, obesidad; nefropatía; trastornos hormonales; uso de determinados fármacos, tales como anticonceptivos orales, corticoesteroides, ciclosporina y similares. El término "hipertensión" abarca alta presión sanguínea, en que los niveles de presión tanto sistólica como diastólica están elevados (>140 mmHg/>90 mmHg), e hipertensión sistólica aislada, en que únicamente la presión sistólica está elevada a más de o igual a 140 mm de Hg, mientras que la presión diastólica es de menos de 90 mm de Hg. La presión sanguínea normal puede definirse como menos de 120 mm de Hg en la sistólica y menos de 80 mm de Hg en la diastólica. Un sujeto hipertensivo es un sujeto con hipertensión. Un sujeto prehipertensivo es un sujeto con una presión sanguínea que está entre 120 mm de Hg sobre 80 mm de Hg y 139 mm de Hg sobre 89 mm de Hg. Un resultado del tratamiento es la disminución de la presión sanguínea en un sujeto con hipertensión. El tratamiento de la hipertensión se refiere a la administración de los compuestos y combinaciones de la presente invención para tratar la hipertensión en un sujeto hipertensivo. El tratamiento del trastorno relacionado con la hipertensión se refiere a la administración de un compuesto o combinación de la presente invención para tratar el trastorno relacionado con la hipertensión. La prevención de la hipertensión, o un trastorno relacionado con la hipertensión, se refiere a la administración de las combinaciones de la presente invención a un sujeto prehipertensivo para prevenir la aparición de la hipertensión o un trastorno relacionado con la hipertensión. Los trastornos relacionados con la hipertensión en el presente documento están asociados con, causados por, o son el resultado de la hipertensión. Los ejemplos de trastornos relacionados con la hipertensión

15 20 25 30 incluyen, pero sin limitación: cardiopatía, insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco, insuficiencia renal y apoplejía.

Las dislipidemias y trastornos de los lípidos son trastornos del metabolismo de los lípidos, incluyendo diversas afecciones caracterizadas por concentraciones anómalas de uno o más lípidos (es decir, colesterol y triglicéridos) y/o apolipoproteínas (es decir, apolipoproteínas A, B, C y E), y/o lipoproteínas (es decir, los complejos macromoleculares formados por el lípido y la apolipoproteína que permite que los lípidos circulen en la sangre, tales como LDL, VLDL e IDL). La hiperlipidemia está asociada con niveles anormalmente altos de lípidos, colesterol LDL y VLDL, y/o triglicéridos. El tratamiento de la dislipidemia se refiere a la administración de las combinaciones de la presente invención a un sujeto dislipidémico. La prevención de la dislipidemia se refiere a la administración de las combinaciones de la presente invención a un sujeto predislipidémico. Un sujeto predislipidémico es un sujeto con niveles de lípidos mayores de los normales, que aún no es dislipidémico.

35 40

Debe entenderse que las expresiones "trastornos relacionados con la dislipidemia" y "trastornos relacionados con trastornos de los lípidos" significa trastornos asociados con, causados por, o que son el resultado de la dislipidemia o trastornos de los lípidos. Los ejemplos de trastornos relacionados con la dislipidemia y trastornos relacionados con trastornos de los lípidos incluyen, pero sin limitación: hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de lipoproteína de alta densidad (HDL), niveles altos de lipoproteína de baja densidad (LDL) en plasma, aterosclerosis y sus secuelas, arteriopatía coronaria o carotídea, infarto de miocardio y apoplejía.

45

El término "obesidad", como se usa en el presente documento, es una afección en que hay un exceso de grasa corporal. La definición funcional de la obesidad se basa en el índice de masa corporal (IMC), que se calcula como el peso corporal por la estatura en metros cuadrados (kg/m^2). "Obesidad" se refiere a una afección por la cual un sujeto, por lo demás sano, tiene un índice de masa corporal (IMC) mayor de o igual a 30 kg/m^2 , o una afección por la cual un sujeto con al menos una comorbilidad tiene un IMC mayor de o igual a 27 kg/m^2 . Un "sujeto obeso" es un sujeto, por lo demás sano, con un índice de masa corporal (IMC) mayor de o igual a 30 kg/m^2 o un sujeto con al menos una comorbilidad con un IMC mayor de o igual a 27 kg/m^2 . Un sujeto con sobrepeso es un sujeto en riesgo de obesidad. Un "sujeto en riesgo de obesidad" es un sujeto, por lo demás sano, con un IMC de 25 kg/m^2 hasta menos de 30 kg/m^2 o un sujeto con al menos una comorbilidad con un IMC de 25 kg/m^2 hasta menos de 27 kg/m^2 .

50 55

Los riesgos aumentados asociados con la obesidad se producen a un índice de masa corporal (IMC) inferior en asiáticos. En los países asiáticos, incluyendo Japón, la "obesidad" se refiere a una afección por la cual un sujeto con al menos una comorbilidad inducida por la obesidad o relacionada con la obesidad, que requiere reducción del peso o que mejoraría por reducción del peso, tiene un IMC mayor de o igual a 25 kg/m^2 . En los países asiáticos, incluyendo Japón, un "sujeto obeso" se refiere a un sujeto con al menos una comorbilidad inducida por la obesidad o relacionada con la obesidad que requiere reducción del peso o que mejoraría por reducción del peso, con un IMC mayor de o igual a 25 kg/m^2 . En Asia y el Pacífico, un "sujeto en riesgo de obesidad" es un sujeto con un IMC mayor de 23 kg/m^2 hasta menos de 25 kg/m^2 .

60 65

Como se usa en el presente documento, se entiende que el término "obesidad" abarca todas las definiciones anteriores de obesidad.

5 Las comorbilidades inducidas por la obesidad o relacionadas con la obesidad incluyen, pero sin limitación, diabetes mellitus, diabetes mellitus no insulino dependiente - de tipo 2, diabetes asociada con la obesidad, tolerancia alterada a la glucosa, niveles alterados de glucosa en ayunas, síndrome de resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión, hipertensión asociada con la obesidad, hiperuricacidemia, gota, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, síndrome de apnea del sueño, síndrome de Pickwickian, esteatosis hepática; infarto cerebral, trombotosis cerebral, ataque isquémico transitorio, trastornos ortopédicos, artritis deformante, lumbodinia, emenopatía e infertilidad. En particular, las comorbilidades incluyen: hipertensión, hiperlipidemia, dislipidemia, intolerancia a la glucosa, enfermedad cardiovascular, apnea del sueño y otras afecciones relacionadas con la obesidad.

15 El tratamiento de la obesidad y los trastornos relacionados con la obesidad se refiere a la administración de los compuestos de la presente invención para reducir o mantener el peso corporal de un sujeto obeso. Un resultado del tratamiento puede ser la reducción del peso corporal de un sujeto obeso respecto al peso corporal del sujeto inmediatamente antes de la administración de los compuestos de la presente invención. Otro resultado del tratamiento puede ser la prevención de la recuperación del peso corporal que se había perdido previamente como resultado de la dieta, el ejercicio o el tratamiento farmacológico. Otro resultado del tratamiento puede ser la disminución de la aparición de y/o la gravedad de enfermedades relacionadas con la obesidad. El tratamiento adecuadamente puede producir una reducción en la ingesta de alimentos o calorías por parte del sujeto, incluyendo una reducción en la ingesta total del alimentos, o una reducción de la ingesta de componentes específicos de la dieta tales como carbohidratos o grasas; y/o la inhibición de la absorción de nutrientes; y/o la inhibición de la reducción de la tasa metabólica; y una reducción del peso en pacientes que lo necesitan. El tratamiento también puede provocar una alteración de la tasa metabólica, tal como un aumento en la tasa metabólica, en lugar de o además de una inhibición de la reducción de la tasa metabólica; y/o una minimización de la resistencia metabólica que normalmente se produce por la pérdida de peso.

25 La prevención de la obesidad y los trastornos relacionados con la obesidad se refiere a la administración de los compuestos de la presente invención para reducir o mantener el peso corporal de un sujeto en riesgo de obesidad. Un resultado de la prevención puede ser la reducción del peso corporal de un sujeto en riesgo de obesidad respecto al peso corporal del sujeto inmediatamente antes de la administración de los compuestos de la presente invención. Otro resultado de la prevención puede ser la prevención de la recuperación del peso corporal que se había perdido previamente como resultado de la dieta, el ejercicio o el tratamiento farmacológico. Otro resultado de la prevención puede ser la prevención de que se produzca obesidad si el tratamiento se administra antes de la aparición de la obesidad en un sujeto en riesgo de obesidad. Otro resultado de la prevención puede ser la disminución de la aparición de y/o la gravedad de los trastornos relacionados con la obesidad si el tratamiento se administra antes de la aparición de la obesidad en un sujeto en riesgo de obesidad. Además, si el tratamiento se comienza en sujetos que ya son obesos, dichos tratamiento puede prevenir la aparición, la progresión o la gravedad de los trastornos relacionados con la obesidad, tales como, pero sin limitación, arteriosclerosis, diabetes de tipo II, enfermedad de ovario poliquístico, enfermedades cardiovasculares, artrosis, trastornos dermatológicos, hipertensión, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y colelitiasis.

35 Los trastornos relacionados con la obesidad en el presente documento están asociados con, causados por, o son resultado de la obesidad. Los ejemplos de trastornos relacionados con la obesidad incluyen sobrealimentación y bulimia, hipertensión, diabetes, concentraciones elevadas de insulina en plasma y resistencia a la insulina, dislipidemias, hiperlipidemia, cáncer de endometrio, mama, próstata y colon, artrosis, apnea del sueño obstructiva, colelitiasis, cálculos biliares, cardiopatía, ritmos cardíacos anormales y arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arteriopatía de coronarias, muerte súbita, ictus, enfermedad de ovario poliquístico, craneofaringioma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, sujetos con deficiencia de GH, estatura baja variante normal, síndrome de Turner, y otras afecciones patológicas que muestran actividad metabólica reducida o una disminución del gasto de energía en reposo como un porcentaje de la masa total libre de grasas, por ejemplo, niños con leucemia linfoblástica aguda. Otros ejemplos de trastornos relacionados con la obesidad son síndrome metabólico, también conocido como síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina, disfunción sexual y reproductiva, tal como infertilidad, hipogonadismo en varones e hirsutismo en mujeres, trastornos de movilidad gastrointestinal, tal como reflujo gastroesofágico relacionado con la obesidad, trastornos respiratorios, tales como síndrome de hipoventilación relacionado con la obesidad (síndrome de Pickwickian), trastornos cardiovasculares, inflamación, tal como inflamación sistémica de la vasculatura, arteriosclerosis, hipercolesterolemia, hiperuricacidemia, dolor lumbar, enfermedad de la vesícula, gota y cáncer de riñón. Los compuestos de la presente invención también son útiles para reducir el riesgo de resultados secundarios de la obesidad, tales como reducción del riesgo de hipertrofia ventricular izquierda.

60 La expresión "síndrome metabólico", también conocido como síndrome X, se define en el Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, Publicación del NIH N.º 01-3670. E.S. Ford et al., JAMA, vol. 287 (3), Jan. 16, 2002, págs. 356-359. En resumen, una persona se define con síndrome metabólico si la persona tiene tres o más de los siguientes trastornos: obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, bajo

colesterol HDL, hipertensión y altos niveles de glucosa en plasma en ayunas. Los criterios para estos se definen en ATP-III. El tratamiento del síndrome metabólico se refiere a la administración de las combinaciones de la presente invención a un sujeto con síndrome metabólico. La prevención del síndrome metabólico se refiere a la administración de las combinaciones de la presente invención a un sujeto con dos de los trastornos que definen el síndrome metabólico.

Debe entenderse que las expresiones "administración de" y/o "administrar un" compuesto significan proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención a un ser humano u otro mamífero que necesita tratamiento.

La administración del compuesto de fórmula estructural I para poner en práctica los presentes usos terapéuticos se realiza administrando una cantidad eficaz del compuesto de fórmula estructural I al mamífero que necesita dicho tratamiento o profilaxis. La necesidad de una administración profiláctica de acuerdo con los usos terapéuticos de la presente invención se determina mediante el uso de factores de riesgo bien conocidos. La cantidad eficaz de un compuesto individual se determina, en el análisis final, por el médico o veterinario a cargo del caso, pero depende de factores tales como la enfermedad exacta a tratar, la gravedad de la enfermedad y otras enfermedades o afecciones que padece el paciente, la vía elegida de administración, otros fármacos y tratamientos que pueda requerir el paciente de forma simultánea, y otros factores a criterio del médico.

La utilidad de los presentes compuestos en estas enfermedades o trastornos puede demostrarse en modelos animales de la enfermedad que se han presentado en la bibliografía.

Administración e intervalos de dosis

Puede emplearse cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente un ser humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden emplear oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral.

En el tratamiento o prevención de afecciones que requieren agonismo de la actividad del receptor GPR40, un nivel de dosificación adecuado será generalmente de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día, que pueden administrarse en una sola o en múltiples dosis. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg al día; más preferentemente, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg al día, de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5 o de 5 a 50 mg/kg al día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 mg del principio activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 mg del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

Cuando se trata o se previene la diabetes mellitus y/o la hiperglucemia o la hipertrigliceridemia u otras enfermedades para las que están indicados los compuestos de la presente invención, se obtienen resultados generalmente satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del animal, preferiblemente administrados como una dosis diaria única o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. Para la mayoría de los grandes mamíferos, la dosis diaria total es de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 350 mg. Esta dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

Adicionalmente, en el tratamiento o prevención de afecciones que requieren agonismo de la actividad del receptor GPR40, un nivel de dosificación adecuado será generalmente de aproximadamente 0,01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente a la semana, que pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg a la semana; más preferiblemente, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg a la semana. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a 250 mg/kg a la semana, de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg a la semana, o de aproximadamente 0,1 a 50 mg/kg a la semana. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de 0,05 a 0,5, de 0,5 a 5 o de 5 a 50 mg/kg a la semana. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1000 mg del principio activo, particularmente 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 mg del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Los compuestos también pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces a la semana, preferiblemente una o dos veces a la semana.

5 Cuando se trata o se previene la diabetes mellitus y/o la hiperglucemia o la hipertrigliceridemia u otras enfermedades para las que están indicados los compuestos de la presente invención, se obtienen resultados generalmente satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran a una dosificación semanal de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del animal, preferiblemente administrados como una dosis semanal única o en dosis divididas de dos a seis veces a la semana, o en forma de liberación sostenida. Para la mayoría de los grandes mamíferos, la dosis semanal total es de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis semanal total será generalmente de aproximadamente 7 mg a aproximadamente 350 mg. Esta dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima.

10 Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis y la frecuencia de la dosificación específicos para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de diversos factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la afección particular y el huésped que se somete a terapia.

15 Los compuestos de esta invención pueden usarse en composiciones farmacéuticas que comprenden (a) el compuesto o compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de esta invención pueden usarse en composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más principios farmacéuticos activos. Los compuestos de esta invención también pueden usarse en composiciones farmacéuticas en las que el compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es el único principio activo.

20 El término "composición", como en composición farmacéutica, pretende incluir un producto que comprende el principio o principios activos, y el ingrediente o ingredientes inertes que componen el vehículo, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de dos o más ingredientes cualesquiera, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada premezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Los compuestos de la presente invención pueden usarse junto con otros fármacos que también pueden ser útiles en el tratamiento o mejora de las enfermedades o afecciones para las que son útiles los compuestos de la presente invención. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, de manera simultánea o secuencial con un compuesto de la presente invención. En el tratamiento de pacientes que tienen diabetes tipo 2, resistencia a la insulina, obesidad, síndrome metabólico, y comorbilidades que acompañan a estas enfermedades, se administra comúnmente más de un fármaco. Los compuestos de esta invención pueden administrarse generalmente a un paciente que ya está tomando uno o más fármacos para estas afecciones. A menudo, los compuestos se administrarán a un paciente que ya está siendo tratado con uno o más compuestos antidiabéticos, tal como metformina, sulfonilureas, y/o agonistas de PPAR γ , cuando los niveles glucémicos del paciente no responden adecuadamente al tratamiento.

30 Cuando un compuesto de la presente invención se usa de manera contemporánea con uno o más fármacos distintos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que contiene dichos otros fármacos y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia combinada también incluye terapias en las que el compuesto de la presente invención y uno o más de otros fármacos se administren con pautas superpuestas diferentes. También se contempla, que cuando se usan en combinación con uno o más de otros principios activos, el compuesto de la presente invención y los otros principios activos pueden utilizarse en dosis más bajas que cuando cada uno se usa de manera individual. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más principios activos diferentes, además de un compuesto de la presente invención.

35 Los ejemplos de otros principios activos que pueden administrarse por separado o en la misma composición farmacéutica en combinación con un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento incluyen, pero sin limitación:

- 40 (1) otros inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-4) (por ejemplo, sitagliptina, alogliptina, linagliptina, vildagliptina, saxagliptina, teneligliptina, omarigliptina);
- 45 (2) sensibilizadores a la insulina, incluyendo (i) agonistas de PPAR γ , tales como las glitazonas (por ejemplo, pioglitazona, AMG 131, MBX2044, mitoglitazona, lobeglitazona, IDR-105, rosiglitazona y balaglitazona), y otros ligandos de PPAR, incluyendo (1) agonistas duales de PPAR α/γ (por ejemplo, ZYH2, ZYH1, GFT505, chiglitazar, muraglitazar, aleglitazar, sodelglitazar, y naveglitazar); (2) agonistas de PPAR α tales como derivados del ácido fenofibrico (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, ciprofibrato, fenofibrato, bezafibrato), (3) moduladores de PPAR γ selectivos (SPPARyM), (por ejemplo, tales como los descritos en los documentos WO 02/060388, WO 02/08188, WO 2004/019869, WO 2004/020409, WO 2004/020408, y WO 2004/066963); y (4) agonistas parciales de PPAR γ ;
- 50 (ii) biguanidas, tales como metformina y sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular, clorhidrato de

metformina, y formulaciones de liberación prolongada de las mismas, tales como Glumetza™, Fortamet™, y GlucophageXR™; e (iii) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) (por ejemplo, ISIS-113715 y TTP814);

- 5 (3) insulina o análogos de insulina (por ejemplo, insulina detemir, insulina glulisina, insulina degludec, insulina glargina, insulina lispro, SBS1000 y formulaciones orales e inhalables de insulina y análogos de insulina);
- (4) leptina y derivados de leptina y agonistas;
- (5) amilina y análogos de amilina (por ejemplo, pramlintida);
- 10 (6) secretagogos de insulina sulfonilurea y no sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida, gliburida, glipizida, glimepirida, mitiglinida, meglitinidas, nateglinida y repaglinida);
- (7) inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, voglibosa y miglitol);
- (8) antagonistas del receptor de glucagón (por ejemplo, NOXG15, LY2409021);
- (9) miméticos de incretina, tales como GLP-1, análogos de GLP-1, derivados y miméticos; y agonistas del receptor GLP-1 (por ejemplo, dulaglutida, semaglutida, albiglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida, taspoglutida, GSK2374697, ADX72231, RG7685, NN9924, ZYOG1, CJC-1131 y BIM-51077, incluyendo formulaciones intranasales, transdérmicas y semanales de los mismos), y oxintomodulina y análogos y derivados de oxintomodulina;
- 15 (10) agentes reductores del colesterol LDL tales como (i) inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, simvastatina, lovastatina, pravastatina, crivastatina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina y rosuvastatina), (ii) agentes secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestilan, colestimida, clorhidrato de colesevalam, colestipol, colestiramina y derivados de dialquilaminoalquilo de dextrano reticulado), (iii) inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, ezetimiba) y (iv) inhibidores de acil CoA:colesterol aciltransferasa, (por ejemplo, avasimiba);
- (11) fármacos que aumentan el HDL, (por ejemplo, agonistas del receptor de niacina y ácido nicotínico, y versiones de liberación prolongada de los mismos);
- 20 (12) compuestos antiobesidad;
- (13) agentes destinados a su uso en afecciones inflamatorias, tal como aspirina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o AINE, glucocorticoides e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 o COX-2;
- (14) agentes antihipertensivos, tales como inhibidores de ECA (por ejemplo, lisinopril, enalapril, ramipril, captopril, quinapril, y tandolapril), bloqueadores de los receptores A-II (por ejemplo, losartán, candesartán, irbesartán, olmesartán medoxomilo, valsartán, telmisartán, y eprosartán), inhibidores de renina (por ejemplo, aliskiren), bloqueantes beta y bloqueantes del canal de calcio;
- 30 (15) activadores de glucocinasa (GKA) (por ejemplo, AZD6370);
- (16) inhibidores de 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (por ejemplo, tales como los descritos en la Patente de EE.UU. N.º 6.730.690, y LY-2523199);
- 35 (17) inhibidores de CETP (por ejemplo, anacetrapib, evacetrapib y torcetrapib);
- (18) inhibidores de fructosa 1,6-bisfosfatasa, (por ejemplo, tales como los divulgados en las Patentes de EE.UU. N.º 6.054.587; 6.110.903; 6.284.748; 6.399.782; y 6.489.476);
- (19) inhibidores de acetil CoA carboxilasa-1 o 2 (ACC1 o ACC2);
- (20) activadores de proteína cinasa activada por AMP (AMPK), tales como MB 1055, 1002;
- 40 (21) otros agonistas de los receptores acoplados a proteína G: (i) GPR-109, (ii) GPR-119 (por ejemplo, MBX2982, APD597, GSK1292263, HM47000, y PSN821), y (iii) GPR-40 (por ejemplo, TAK875, MR 1704, TUG 469, TUG499, ASP 4178);
- (22) antagonistas de SSTR3 (por ejemplo, tales como los divulgados en el documento WO 2009/001836);
- (23) agonistas del receptor de neuromedina U (por ejemplo, tales como los divulgados en el documento WO 45 2009/042053, incluyendo, pero sin limitación, neuromedina S (NMS));
- (24) inhibidores de SCD;
- (25) antagonistas de GPR-105 (por ejemplo, tales como los divulgados en el documento WO 2009/000087);
- (26) inhibidores de SGLT (por ejemplo, ASP1941, SGLT-3, empagliflozina, dapagliflozina, ertugliflozina, canagliflozina, BI-10773, PF-04971729, remogloflozina, TS-071, tofogliflozina, ipragliflozina, y LX-4211);
- 50 (27) inhibidores de acil coenzima A:diacilglicerol aciltransferasa 1 y 2 (DGAT-1 y DGAT-2);
- (28) inhibidores de ácido graso sintasa;
- (29) inhibidores de acil coenzima A:monoacilglicerol aciltransferasa 1 y 2 (MGAT-1 y MGAT-2);
- (30) agonistas del receptor TGR5 (también conocido como GPBAR1, BG37, GPCR19, GPR131, y M-BAR);
- (31) inhibidores ileales del transportador de ácidos biliares;
- 55 (32) PACAP, miméticos de PACAP y agonistas del receptor 3 de PACAP;
- (33) agonistas de PPAR;
- (34) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B);
- (35) anticuerpos IL-1b, (por ejemplo, XOMA052 y canakinumab);
- (36) mesilato de bromocriptina y formulaciones de liberación rápida de los mismos;
- 60 (37) agonistas de GPR 120 (tal como KDT501).

Otros principios activos/agentes farmacéuticos adecuados que pueden administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención, y administrarse por separado o en la misma composición farmacéutica, incluyen, pero sin limitación:

- 65 (a) agentes antidiabéticos tales como (1) agonistas de PPAR γ tales como glitazonas (por ejemplo, ciglitazona;

darglitazona; englitazona; isaglitazona (MCC-555); pioglitazona (ACTOS); rosiglitazona (AVANDIA); troglitazona; rivoglitazona, BRL49653; CLX-0921; 5-BTZD, GW-0207, LG-100641, R483 y LY-300512, y similares y compuestos divulgados en los documentos WO97/10813, 97/27857, 97/28115, 97/28137, 97/27847, 03/000685, y 03/027112 y SPPARMS (moduladores selectivos de PPAR gamma) tales como T131 (Amgen), FK614 (Fujisawa), netoglitazona y metaglidasen; (2) biguanidas tales como buformina; metformina; y fenformina, y similares; (3) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) tales como ISIS 113715, A-401674, A-364504, IDD-3, IDD 2846, KP-40046, KR61639, MC52445, MC52453, C7, OC-060062, OC-86839, OC29796, TTP-277BC1, los agentes divulgados en los documentos WO 04/041799, 04/050646, 02/26707, 02/26743, 04/092146, 03/048140, 04/089918, 03/002569, 04/065387, 04/127570, y US 2004/167183; (4) sulfonilureas tales como acetoexamida; clorpropamida; diabinese; glibenclamida; glipizida; gliburida; glimepirida; gliclazida; glipentida; gliquidona; glisolamida; tolazamida; y tolbutamida, y similares; (5) meglitinidas tales como repaglinida, metiglinida (GLUFAST) y nateglinida, y similares; (6) inhibidores de la alfa glucósido hidrolasa tales como acarbose; adiposina; camiglibose; emiglitato; miglitol; voglibosa; pradimicina-Q; salbostatina; KKD-711; MDL-25.637; MDL-73.945; y MOR 14, y similares; (7) inhibidores de alfa-amilasa tales como tendamistat, trestatina y AI-3688, y similares; (8) secretagogos de insulina tales como linogirida nateglinida, mitiglinida (GLUFAST), ID1101 A-4166 y similares; (9) inhibidores de la oxidación de los ácidos grasos, tales como clomoxir y etomoxir, y similares; (10) antagonistas de A2, tales como midaglizol; isaglidol; deriglidol; idazoxano; eoroxano; y fluparoxano, y similares; (11) insulina o miméticos de insulina, tales como biota, LP-100, novarapid, insulina detemir, insulina lispro, insulina glargina, suspensión de insulina y cinc (lente y ultralente); insulina Lys-Pro, GLP-1 (17-36), GLP-1 (73-7) (insulintropina); GLP-1 (7-36)-NH₂) exenatida/Exendina-4, Exenatida LAR, linaglutida, AVE0010, CJC 1131, BIM51077, CS 872, THO318, BAY-694326, GP010, ALBUGON (GLP-1 fusionado a albúmina), HGX-007 (agonista de Epac), S-23521 y compuestos divulgados en los documentos WO 04/022004, WO 04/37859, y similares; (12) no tiazolidinonas tales como JT-501 y farglitazar (GW-2570/GI-262579), y similares; (13) agonistas dobles de PPAR α/γ tales como AVE 0847, CLX-0940, GW-1536, GW1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LBM 642, LR-90, LY510919, MK-0767, ONO 5129, SB 219994, TAK-559, TAK-654, 677954 (GlaxoSmithkline), E-3030 (Eisai), LY510929 (Lilly), AK109 (Asahi), DRF2655 (Dr. Reddy), DRF8351 (Dr. Reddy), MC3002 (Maxocore), TY51501 (ToaEiyo), farglitazar, naveglitazar, muraglitazar, pelaglitazar, tesaglitazar (GALIDA), reglitazar (JT-501), chigitazar, y los divulgados en los documentos WO 99/16758, WO 99/19313, WO 99/20614, WO 99/38850, WO 00/23415, WO 00/23445, WO 00/23445, WO 00/50414, WO 01/00579, WO 01/79150, WO 02/062799, WO 03/033481, WO 03/033450, WO 03/033453; y (14) insulina, miméticos de insulina y otros fármacos sensibilizantes a la insulina; (15) agonistas del receptor VPAC2; (16) moduladores de GLK, tales como PSN105, RO 281675, RO 274375 y los divulgados en los documentos WO 03/015774, WO 03/000262, WO 03/055482, WO 04/046139, WO 04/045614, WO 04/063179, WO 04/063194, WO 04/050645, y similares; (17) moduladores de retinoides tales como los divulgados en el documento WO 03/000249; (18) inhibidores de GSK 3beta/GSK 3 tales como 4-[2-(2-bromofenil)-4-(4-fluorofenil-1H-imidazol-5-il)]piridina, CT21022, CT20026, CT-98023, SB-216763, SB410111, SB-675236, CP-70949, XD4241 y los compuestos divulgados en los documentos WO 03/037869, 03/03877, 03/037891, 03/024447, 05/000192, 05/019218 y similares; (19) inhibidores de la glucógeno fosforilasa (HGLPa), tales como AVE 5688, PSN 357, GPI-879, los divulgados en los documentos WO 03/037864, WO 03/091213, WO 04/092158, WO 05/013975, WO 05/013981, US 2004/0220229 y JP 2004-196702, y similares; (20) promotores del consumo de ATP tales como los divulgados en el documento WO 03/007990; (21) combinaciones fijas de agonistas de PPAR y y metformina, tales como AVANDAMET; (22) agonistas de PPAR pan tales como GSK 677954; (23) GPR40 (receptor 40 acoplado a proteína G) también llamado SNORF 55 tal como BG 700, y los divulgados en los documentos WO 04/041266, 04/022551, 03/099793; (24) GPR119 (receptor 119 acoplado a proteína G, también llamado RUP3; SNORF 25) tal como RUP3, HGPRBMY26, PFI 007, SNORF 25; (25) antagonistas del receptor 2B de adenosina tales como ATL-618, AT1-802, E3080, y similares; (26) inhibidores de la carnitina palmitoil transferasa tales como ST 1327 y ST 1326, y similares; (27) inhibidores de la fructosa 1,6-bisfosfatasa tales como CS-917, MB7803, y similares; (28) antagonistas del glucagón tales como AT77077, BAY 694326, GW 4123X, NN2501 y los divulgados en los documentos WO 03/064404, WO 05/00781, US 2004/0209928, US 2004/029943 y similares; (30) inhibidores de glucosa-6-fosfata; (31) inhibidores de la fosfoenolpiruvato carboxicinasa (PEPCK); (32) inhibidores de la piruvato deshidrogenasa cinasa (PDK); (33) agonistas de RXR tales como MC1036, CS00018, JNJ 10166806 y los divulgados en los documentos WO 04/089916, US 6759546 y similares; (34) inhibidores de SGLT tales como AVE 2268, KGT 1251, T1095/RWJ 394718; (35) BLX-1002; (36) inhibidores de la alfa glucosidasa; (37) agonistas del receptor de glucagón; (38) activadores de la glucocinasa; (39) GIP-1; (40) secretagogos de insulina; (41) agonistas de GPR-40, tales como TAK-875, 1-óxido de 5-[4-[[[(1R)-4-[6-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilpiridin-3-il]-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]oxi]fenil]isotiazol-3-ol, 5-(4-((3-(2,6-dimetil-4-(3-(metilsulfonyl)propoxi)fenil)fenil)-metoxi)-fenil)iso, 1-óxido de 5-(4-((3-(2-metil-6-(3 -hidroxipropoxi)piridin-3 -il)-2-metilfenil)metoxi)-fenil]isotiazol-3-ol, y 1-óxido de 5-[4-[[3-[4-(3-aminopropoxi)-2,6-dimetilfenil]fenil]-metoxi]fenil]isotiazol-3-ol), y los divulgados en el documento WO 11/078371.

(b) agentes antidislipémicos tales como (1) secuestrantes de ácidos biliares tales como, colestiramina, colesevelem, colestipol, derivados de dialquilaminoalquilo de dextrano reticulado; Colestid®; LoCholest®; y Questran®, y similares; (2) inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como atorvastatina, itavastatina, pitavastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, rosuvastatina (ZD-4522), y otras estatinas, particularmente simvastatina, atorvastatina o rosuvastatina; (3) inhibidores de la HMG-CoA sintasa; (4) inhibidores de la absorción de colesterol tales como FMVP4 (Forbes Medi-Tech), KT6-971 (Kotobuki Pharmaceutical), FM-VA12 (Forbes Medi-Tech), FM-VP-24 (Forbes Medi-Tech), ésteres de estanol, beta-sitosterol, glucósidos de estanol tales como tiqueside; y azetidionas tales como ezetimibe, y los divulgados en el documento

WO 04/005247 y similares; (5) inhibidores de la acil coenzima A-colesterol acil transferasa (ACAT) tales como avasimibe, eflucimibe, pactimibe (KY505), SMP 797 (Sumitomo), SM32504 (Sumitomo) y los divulgados en el documento WO 03/091216, y similares; (6) inhibidores de CETP tales como anacetrapib, JTT 705 (Japan Tobacco), torcetrapib, CP 532.632, BAY63-2149 (Bayer), SC 591, SC 795, y similares; (7) inhibidores de la escualeno sintetasa; (8) antioxidantes tales como probucol y similares; (9) agonistas de PPAR α tales como beclofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, etofibrato, fenofibrato, gemcabeno y gemfibrozilo, GW 7647, BM 170744 (Kowa), LY518674 (Lilly), GW590735 (GlaxoSmithkline), KRP-101 (Kyorin), DRF10945 (Dr. Reddy), NS-220/R1593 (Nippon Shinyaku/Roche, ST1929 (Sigma Tau) MC3001/MC3004 (MaxoCore Pharmaceuticals, gemcabeno calcio, otros derivados de ácido fíbrico, tales como Atromid®, Lopid® y Tricor®, y los divulgados en el documento US 6.548.538 y similares; (10) moduladores del receptor FXR tales como GW 4064 (GlaxoSmithkline), SR 103912, QRX401, LN-6691 (Lion Bioscience) y los divulgados en los documentos WO 02/064125, WO 04/045511, y similares; (11) moduladores del receptor LXR tales como GW 3965 (GlaxoSmithkline), T9013137, y XTCO179628 (X-Ceptor Therapeutics/Sanyo), y los divulgados en los documentos WO 03/031408, WO 03/063796, WO 04/072041, y similares; (12) inhibidores de la síntesis de lipoproteína tales como niacina; (13) inhibidores del sistema de renina angiotensina; (14) agonistas parciales de PPAR δ , tales como los divulgados en el documento WO 03/024395; (15) inhibidores de la reabsorción de los ácidos biliares, tales como BARI 1453, SC435, PHA384640, S8921, AZD7706, y similares; y secuestrantes de los ácidos biliares tales como colesevelam (WELCHOL/CHOLESTAGEL), colestipol, colestiramina y derivados de dialquilaminoalquilo de dextrano reticulado, (16) agonistas de PPAR δ tales como GW 501516 (Ligando, GSK), GW 590735, GW-0742 (GlaxoSmithkline), T659 (Amgen/Tularik), LY934 (Lilly), NNC610050 (Novo Nordisk) y los divulgados en los documentos WO97/28149, WO 01/79197, WO 02/14291, WO 02/46154, WO 02/46176, WO 02/076957, WO 03/016291, WO 03/033493, WO 03/035603, WO 03/072100, WO 03/097607, WO 04/005253, WO 04/007439 y JP10237049, y similares; (17) inhibidores de la síntesis de triglicéridos; (18) inhibidores del transporte microsómico de triglicéridos (MTTP), tales como implitapida, LAB687, JTT130 (Japan Tobacco), CP346086 y los divulgados en el documento WO 03/072532 y similares; (19) moduladores de la transcripción; (20) inhibidores de la escualeno epoxidasa; (21) inductores del receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL); (22) inhibidores de la agregación plaquetaria; (23) inhibidores de 5-LO o FLAP; y (24) agonistas del receptor de niacina, incluyendo agonistas del receptor de HM74A; (25) moduladores de PPAR tales como los divulgados en los documentos WO 01/25181, WO 01/79150, WO 02/79162, WO 02/081428, WO 03/016265, WO 03/033453; (26) cromo unido a niacina, como se divulga en el documento WO 03/039535; (27) derivados de ácido sustituidos divulgados en el documento WO 03/040114; (28) HDL infundido tal como LUV/ETC-588 (Pfizer), APO-A1 Milano/ETC216 (Pfizer), ETC-642 (Pfizer), ISIS301012, D4F (Bruin Pharma), ApoA1 trimérica sintética, Bioral Apo A1 dirigido a macrófagos espumosos, y similares; (29) inhibidores de IBAT tales como BARI143/HMR145A/ HMR1453 (Sanofi-Aventis, PHA384640E (Pfizer), S8921 (Shionogi) AZD7806 (AstrZeneca), AK105 (Asah Kasei), y similares; (30) inhibidores de Lp-PLA2 tales como SB480848 (GlaxoSmithkline), 659032 (GlaxoSmithkline), 677116 (GlaxoSmithkline), y similares; (31) otros agentes que afectan a la composición lipídica, incluyendo ETC1001/ESP31015 (Pfizer), ESP-55016 (Pfizer), AG11067 (AtheroGenics), AC3056 (Amylin), AZD4619 (AstrZeneca); y

(c) agentes antihipertensivos tales como (1) diuréticos, tales como tiazidas, incluyendo clortalidona, clortiazida, diclorofenamida, hidroflumetiazida, indapamida e hidroclorotiazida; diuréticos del asa, tales como bumetanida, ácido etacrínico, furosemida y torsemida; agentes ahorradores de potasio, tales como amilorida y triamtereno; y antagonistas de la aldosterona, tales como espironolactona, epi renona y similares; (2) bloqueantes beta-adrenérgicos tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bevantolol, bisoprolol, bopindolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, indenolol, metaprolol, nadolol, nebivolol, penbutolol, pindolol, propanolol, sotalol, tertatolol, tilisolol y timolol, y similares; (3) bloqueantes de los canales de calcio tales como amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, bepridilo, cinaldipina, clevidipina, diltiazem, efonidipina, felodipina, gallopamilo, isradipina, lacidipina, lemildipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodepina, nisoldipina, nitrendipina, manidipina, pranidipina y verapamilo, y similares; (4) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como alaceprilo, benazeprilo; captoprilo; ceronaprilo, cilazaprilol; delaprilol; enalaprilol; fosinoprilol; imidaprilol; losinoprilol; moveltiprilol; quinaprilol; quinaprilat; ramiprilol; perindoprilol; perindoprilol; quianiprilol; espiraprilol; temocaprilol; trandolaprilol y zofenoprilol, y similares; (5) inhibidores de la endopeptidasa neutra tales como omapatrilat, cadoxatrilol, ecadotrilol, fosidotrilol, sampatrilat, AVE7688, ER4030, y similares; (6) antagonistas de endotelina tales como tezosentano, A308165, e YM62899, y similares; (7) vasodilatadores tales como hidralazina, clonidina, minoxidilo y alcohol nicotínico, ácido nicotínico o sal del mismo, y similares; (8) antagonistas del receptor de angiotensina II, que pueden estar en ácido libre, base libre, sal o forma de profármaco, tales como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, prazosartán, tasosartán, telmisartán, valsartán y EXP-3137, F16828K, y RNH6270, y similares; (9) bloqueantes α/β -adrenérgicos como nipradilol, arotinolol y amosulalol, y similares; (10) bloqueantes alfa 1, tales como terazosina, urapidilo, prazosina, bunazosina, trimazosina, doxazosina, naftopidilo, indoramina, WHIP 164 y XEN010, y similares; (11) agonistas alfa 2 tales como lofexidina, tiamenidina, moxonidina, rilmenidina y guanobenz, y similares; (12) inhibidores de la aldosterona y similares; (13) inhibidores de la unión a angiotensina-2 tales como los divulgados en el documento WO 03/030833; y

(d) agentes antiobesidad, tales como (1) inhibidores del transportador 5HT (serotonina), tales como paroxetina, fluoxetina, fenfluramina, fluvoxamina, sertralina e imipramina, y los divulgados en el documento WO 03/00663, así como inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina tales como sibutramina (MERIDIA/REDUCTIL) e inhibidores de la captación de dopamina/inhibidores de la captación de norepinefrina tales como clorhidrato de radafaxina, 353162 (GlaxoSmithkline), y similares; (2) inhibidores del transportador de NE (norepinefrina), tales

como GW 320659, despiramina, talsupram y nomifensina; (3) antagonistas/agonistas inversos de CB1 (receptor de cannabinoides-1), tales como taranabant, rimonabant (ACCOMPLIA Sanofi Synthelabo), SR-147778 (Sanofi Synthelabo), AVE1625 (Sanofi-Aventis), BAY 65-2520 (Bayer), SLV 319 (Solvay), SLV326 (Solvay), CP945598 (Pfizer), E-6776 (Esteve), 01691 (Organix), ORG14481 (Organon), VER24343 (Vernalis), NESS0327 (Univ. de Sassari/Univ. de Cagliari) y los divulgados en las patentes de Estados Unidos N.º 4.973.587, 5.013.837, 5.081.122, 5.112.820, 5.292.736, 5.532.237, 5.624.941, 6.028.084, y 6.509.367; y WO 96/33159, WO97/29079, WO98/31227, WO 98/33765, WO98/37061, WO98/41519, WO98/43635, WO98/43636, WO99/02499, WO00/10967, WO00/10968, WO 01/09120, WO 01/58869, WO 01/64632, WO 01/64633, WO 01/64634, WO 01/70700, WO 01/96330, WO 02/076949, WO 03/006007, WO 03/007887, WO 03/020217, WO 03/026647, WO 03/026648, WO 03/027069, WO 03/027076, WO 03/027114, WO 03/037332, WO 03/040107, WO 04/096763, WO 04/111039, WO 04/111033, WO 04/111034, WO 04/111038, WO 04/013120, WO 05/000301, WO 05/016286, WO 05/066126 y EP-658546 y similares; (4) agonistas/antagonistas de grelina, tales como BVT81-97 (BioVitrum), RC1291 (Rejuvenon), SRD-04677 (Sumitomo), grelina no acilada (TheraTechnologies) y los divulgados en los documentos WO 01/87335, WO 02/08250, WO 05/012331, y similares; (5) antagonistas/agonistas inversos de H3 (histamina H3), tales como tioperamida, N-(4-pentenil)carbamato de 3-(1H-imidazol-4-il)propilo, clobenpropit, yodofenpropit, imoproxifan, GT2394 (Gliatech) y A331440, y los divulgados en el documento WO 02/15905; y O-[3-(1H-imidazol-4-il)propanol]carbamatos (Kiec-Kononowicz, K. et al., Pharmazie, 55:349-55 (2000)), antagonistas del receptor de histamina H3 que contienen piperidina (Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32 (2001)), derivados de benzofenona y compuestos relacionados (Sasse, A. et al., Arch. Pharm.(Weinheim) 334:45-52 (2001)), N-fenilcarbamatos sustituidos (Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6 (2000)), y derivados de proxifano (Sasse, A. et al., J. Med. Chem. 43:3335-43 (2000)) y moduladores del receptor de histamina H3 tales como los divulgados en los documentos WO 03/024928 y WO 03/024929; (6) antagonistas del receptor de la hormona 1 concentradora de melanina (MCH1R), tales como T-226296 (Takeda), T71 (Takeda/Amgen), AMGN-608450, AMGN-503796 (Amgen), 856464 (GlaxoSmithkline), A224940 (Abbott), A798 (Abbott), ATC0175/AR224349 (Arena Pharmaceuticals), GW803430 (GlaxoSmithkline), NBI-1A (Neurocrine Biosciences), NGX-1 (Neurogen), SNP-7941 (Synaptic), SNAP9847 (Synaptic), T-226293 (Schering Plough), TPI-1361-17 (Saitama Medical School/Universidad de California Irvine) y los divulgados en los documentos WO 01/21169, WO 01/82925, WO 01/87834, WO 02/051809, WO 02/06245, WO 02/076929, WO 02/076947, WO 02/04433, WO 02/51809, WO 02/083134, WO 02/094799, WO 03/004027, WO 03/13574, WO 03/15769, WO 03/028641, WO 03/035624, WO 03/033476, WO 03/033480, WO 04/004611, WO 04/004726, WO 04/011438, WO 04/028459, WO 04/034702, WO 04/039764, WO 04/052848, WO 04/087680; y Solicitudes de Patente Japonesas N.º JP 13226269, JP 1437059, JP2004315511, y similares; (7) agonistas/antagonistas de MCH2R (hormona 2R concentradora de melanina); (8) antagonistas de NPY1 (neuropéptido Y Y1), tales como BMS205749, BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, y GI-264879A; y los divulgados en la Patente de EE.UU. N.º 6.001.836; y WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173, y WO 01/89528; (9) antagonistas de NPY5 (neuropéptido Y Y5), tales como 152.804, S2367 (Shionogi), E-6999 (Esteve), GW-569180A, GW-594884A (GlaxoSmithkline), GW-587081X, GW-548118X; FR 235.208; FR226928, FR 240662, FR252384; 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, C-75 (Fasgen) LY-377897, LY366377, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A, S2367 (Shionogi), JCF-104, y H409/22; y los compuestos divulgados en las Patentes de EE.UU. N.º 6.140.354, 6.191.160, 6.258.837, 6.313.298, 6.326.375, 6.329.395, 6.335.345, 6.337.332, 6.329.395, y 6.340.683; y los documentos EP-01010691, EP-01044970, y FR252384; y Publicaciones PCT N.º WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 98/27063, WO 00/107409, WO 00/185714, WO 00/185730, WO 00/64880, WO 00/68197, WO 00/69849, WO 01/09120, WO 01/14376, WO 01/85714, WO 01/85730, WO 01/07409, WO 01/02379, WO 01/02379, WO 01/23388, WO 01/23389, WO 01/44201, WO 01/62737, WO 01/62738, WO 01/09120, WO 02/20488, WO 02/22592, WO 02/48152, WO 02/49648, WO 02/051806, WO 02/094789, WO 03/009845, WO 03/014083, WO 03/022849, WO 03/028726, WO 05/014592, WO 05/01493; y Norman et al., J. Med. Chem. 43:4288-4312 (2000); (10) leptina, tal como leptina humana recombinante (PEG-OB, Hoffman La Roche) y metionil leptina humana recombinante (Amgen); (11) derivados de leptina, tales como los divulgados en las Patentes N.º 5.552.524; 5.552.523; 5.552.522; 5.521.283; y WO 96/23513; WO 96/23514; WO 96/23515; WO 96/23516; WO 96/23517; WO 96/23518; WO 96/23519; y WO 96/23520; (12) antagonistas opioides, tales como nalmeveno (Revex ®), 3-metoxinaltrexona, naloxona y naltrexona; y los divulgados en el documento WO 00/21509; (13) antagonistas de orexina, tales como SB-334867-A (GlaxoSmithkline); y los divulgados en los documentos WO 01/96302, 01/68609, 02/44172, 02/51232, 02/51838, 02/089800, 02/090355, 03/023561, 03/032991, 03/037847, 04/004733, 04/026866, 04/041791, 04/085403, y similares; (14) agonistas de BRS3 (receptor de bombesina de subtipo 3); (15) agonistas de CCK-A (colecistocinina-A), tales como AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623, PD170292, PD 149164, SR146131, SR125180, butabindida, y los divulgados en el documento US 5.739.106; (16) CNTF (factores neurotróficos ciliares), tales como GI-181771 (Glaxo-SmithKline); SR146131 (Sanofi Synthelabo); butabindida; y PD170.292, PD 149164 (Pfizer); (17) derivados de CNTF, tales como axokine (Regeneron); y los divulgados en los documentos WO 94/09134, WO 98/22128, y WO 99/43813; (18) agonistas de GHS (receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento), tales como NN703, hexarelina, MK-0677, SM-130686, CP-424.391, L-692.429 y L-163.255, y los divulgados en la Patente de EE.UU. N.º 6358951, las Solicitudes de Patente de EE.UU. N.º 2002/049196 y 2002/022637; y los documentos WO 01/56592, y WO 02/32888; (19) agonistas de 5HT2c (receptor 2c de serotonina), tales como APD3546/AR10A (Arena Pharmaceuticals), ATH88651 (Athersys), ATH88740 (Athersys), BVT933 (Biovitrum/GSK), DPCA37215 (BMS), IK264; LY448100 (Lilly), PNU 22394; WAY 470 (Wyeth), WAY629 (Wyeth), WAY161503 (Biovitrum), R-1065, VR1065 (Vernalis/Roche) YM 348; y los divulgados en la Patente de EE.UU. N.º 3.914.250; y las publicaciones PCT 01/66548, 02/36596, 02/48124,

02/10169, 02/44152; 02/51844, 02/40456, 02/40457, 03/057698, 05/000849, y similares; (20) agonistas de Mc3r (receptor 3 de melanocortina); (21) agonistas de Mc4r (receptor 4 de melanocortina), tales como CHIR86036 (Chiron), CHIR915 (Chiron); ME-10142 (Melacure), ME-10145 (Melacure), HS-131 (Melacure), NBI72432 (Neurocrine Biosciences), NNC 70-619 (Novo Nordisk), TTP2435 (Transtech) y los divulgados en las Publicaciones PCT WO 99/64002, 00/74679, 01/991752, 01/0125192, 01/52880, 01/74844, 01/70708, 01/70337, 01/91752, 01/010842, 02/059095, 02/059107, 02/059108, 02/059117, 02/062766, 02/069095, 02/12166, 02/11715, 02/12178, 02/15909, 02/38544, 02/068387, 02/068388, 02/067869, 02/081430, 03/06604, 03/007949, 03/009847, 03/009850, 03/013509, 03/031410, 03/094918, 04/028453, 04/048345, 04/050610, 04/075823, 04/083208, 04/089951, 05/000339, y EP 1460069, y US 2005049269, y JP2005042839, y similares; (22) inhibidores de la recaptación de monoamina, tales como sibutratmina (Meridia ®/Reductil®) y sales de la misma, y los compuestos divulgados en las Patentes de EE.UU. N.º 4.746.680, 4.806.570, y 5.436.272, y la Publicación de Patente de EE.UU. N.º 2002/0006964, y los documentos WO 01/27068, y WO 01/62341; (23) inhibidores de la recaptación de serotonina, tales como dexfenfluramina, fluoxetine, y los de la Patente de EE.UU. N.º 6.365.633, y los documentos WO 01/27060, y WO 01/162341; (24) agonistas de GLP-1 (péptido 1 de tipo glucagón); (25) topiramato (Topimax®); (26) compuestos fitofarmacológico 57 (CP 644673); (27) inhibidores de ACC2 (acetil-CoA carboxilasa-2); (28) agonistas β_3 (receptor 3 beta adrenérgico), tales como rafebergron/AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316.243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, GRC1087 (Glenmark Pharmaceuticals) GW 427353 (clorhidrato de solabegron), trecadrina, Zeneca D7114, N-5984 (Nissin Kyorin), LY-377604 (Lilly), KT07924 (Kissei), SR 59119A y los divulgados en las patentes de Estados Unidos N.º 5.705.515, US 5.451.677; y WO94/18161, WO95/29159, WO97/46556, WO98/04526 WO98/32753, WO 01/74782, WO 02/32897, WO 03/014113, WO 03/016276, WO 03/016307, WO 03/024948, WO 03/024953, WO 03/037881, WO 04/108674, y similares; (29) inhibidores de DGAT1 (diacilglicerol aciltransferasa 1); (30) inhibidores de DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa 2); (31) inhibidores de FAS (ácido graso sintasa), tales como cerulenina y C75; (32) inhibidores de PDE (fosfodiesterasa), tales como teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafilo, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram y cilomilast, así como los descritos en los documentos WO 03/037432, WO 03/037899; (33) agonistas de la hormona tiroidea β , tales como KB-2611 (KaroBioBMS) y los divulgados en el documento WO 02/15845; y la Solicitud de Patente Japonesa N.º JP 2000256190; (34) activadores de UCP-1 (proteína 1 sin acoplamiento), 2, o 3, tales como ácido fitánico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil]benzoico (TTNPB), y ácido retinoico; y los divulgados en el documento WO 99/00123; (35) acil-estrógenos, tales como oleoil-estrona, divulgada en del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001); (36) antagonistas del receptor de glucocorticoides, tales como CP472555 (Pfizer), KB 3305, y los divulgados en los documentos WO 04/000869, WO 04/075864, y similares; (37) inhibidores de 11 β HSD-1 (11-beta hidroxil esteroide deshidrogenasa de tipo 1), tales como BVT 3498 (AMG 331), BVT 2733, 3-(1-adamantil)-4-etil-5-(etilio)-4H-1,2,4-triazol, 3-(1-adamantil)-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol, 3-adamantanil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,3a-hidro-1,2,4-triazolo[4,3-a][1,1]anuleno, y los compuestos divulgados en los documentos WO 01/90091, 01/90090, 01/90092, 02/072084, 04/011410, 04/033427, 04/041264, 04/027047, 04/056744, 04/065351, 04/089415, 04/037251, y similares; (38) inhibidores de SCD-1 (estearoil-CoA desaturasa-1); (39) inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP-4), tales como isoleucina tiazolidida, valina pirrolidida, sitagliptina (Januvia), saxagliptina, alogliptina, NVP-DPP728, vildagliptina, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444, GSK 823093, E 3024, SYR 322, TS021, SSR 162369, GRC 8200, K579, NN7201, CR 14023, PHX 1004, PHX 1149, PT-630, SK-0403; y los compuestos divulgados en los documentos WO 02/083128, WO 02/062764, WO 02/14271, WO 03/000180, WO 03/000181, WO 03/000250, WO 03/002530, WO 03/002531, WO 03/002553, WO 03/002593, WO 03/004498, WO 03/004496, WO 03/005766, WO 03/017936, WO 03/024942, WO 03/024965, WO 03/033524, WO 03/055881, WO 03/057144, WO 03/037327, WO 04/041795, WO 04/071454, WO 04/0214870, WO 04/041273, WO 04/041820, WO 04/050658, WO 04/046106, WO 04/067509, WO 04/048532, WO 04/099185, WO 04/108730, WO 05/009956, WO 04/09806, WO 05/023762, US 2005/043292 y EP 1 258 476; (40) inhibidores de lipasa, tales como tetrahidrolipstatina (orlistat/XENICAL), ATL962 (Alizyme/Takeda), GT389255 (Genzyme/Peptimmune)Triton WR1339, RHC80267, lipstatina, teasaponina y fosfato de dietilumbeliferilo, FL-386, WAY-121898, Bay-N-3176, valilactona, esteracina, ebelactona A, ebelactona B y RHC 80267, y los divulgados en los documentos WO 01/77094, WO 04/111004, y similares; (41) inhibidores del transportador de ácidos grasos; (42) inhibidores del transportador de dicarboxilato; (43) inhibidores del transportador de glucosa; y (44) inhibidores del transportador de fosfato; (45) compuestos bicíclicos anorexígenos tales como 1426 (Aventis) y 1954 (Aventis), y los compuestos divulgados en los documentos WO 00/18749, WO 01/32638, WO 01/62746, WO 01/62747, y WO 03/015769; (46) agonistas del péptido YY y PYY tales como PYY336 (Nastech/Merck), AC162352 (IC Innovations/Curis/Amylin), TM30335/TM30338 (7TM Pharma), PYY336 (Emisphere Technologies), péptido pegilado YY3-36, los divulgados en los documentos WO 03/026591, 04/089279 y similares; (47) moduladores del metabolismo de los lípidos tales como ácido maslínico, eritrodilol, ácido ursólico uvaol, ácido betulínico, betulina y similares y compuestos divulgados en el documento WO 03/011267; (48) moduladores del factor de transcripción tales como los divulgados en el documento WO 03/026576; (49) moduladores de Mc5r (receptor 5 de melanocortina), tales como los divulgados en los documentos WO 97/19952, WO 00/15826, WO 00/15790, US 20030092041 y similares; (50) factor neurotrópico derivado cerebral (BDNF), (51) moduladores de Mc1r (receptor 1 de melanocortina) tales como LK-184 (Proctor & Gamble), y similares; (52) antagonistas de 5HT6 tales como BVT74316 (BioVitrum), BVT5182c (BioVitrum), E-6795 (Esteve), E-6814 (Esteve), SB399885 (GlaxoSmithkline), SB271046 (GlaxoSmithkline), RO-046790 (Roche) y similares; (53) proteína 4 de transporte de ácidos grasos (FATP4); (54) inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa (ACC) tales como CP640186, CP610431, CP640188 (Pfizer); (55) fragmentos C-terminales de la hormona del crecimiento tales como AOD9604 (Monash Univ/Metabolic

Pharmaceuticals) y similares; (56) oxintomodulina; (57) antagonistas del receptor de neuropéptido FF tales como los divulgados en el documento WO 04/083218 y similares; (58) agonistas de amilina tales como simlina/pramlintida/AC137 (Amylin); (59) extractos de Hoodia y trichocaulon; (60) BVT74713 y otros supresores del apetito de lípidos en el intestino; (61) agonistas de dopamina tales como bupropión (WELLBUTRIN/GlaxoSmithkline); (62) zonisamida (ZONEGRAN/Dainippon/Elan) y similares; y (e) agentes anorexígenos adecuados para su uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, aminorex, anfecloral, anfetamina, benzfetamina, clorfentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, cicledrina, dexfenfluramina, dextroanfetamina, dietilpropión, difemetoxidina, N-etilanfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilanfetamina, levamfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metanfeparamona, metanfetanamina, norpseudoefedrina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, piclorex y sibutramina; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Una clase particularmente adecuada de agentes anorexígenos son los derivados halogenados de anfetamina, incluyendo clorfentermina, cloforex, clortermina, dexfenfluramina, fenfluramina, piclorex y sibutramina; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los derivados halogenados de anfetamina particulares de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: fenfluramina y dexfenfluramina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: simvastatina, mevastatina, ezetimibe, atorvastatina, rosuvastatina, sitagliptina, metformina, sibutramina, orlistat, Qnexa, topiramato, naltrexona, bupropion, fentermina, y losartán, losartán con hidroclorotiazida.

Los inhibidores de ACC-1/2 específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: 1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; pivalato de (5-{1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-2H-tetrazol-2-il)metilo; ácido 5-{1'-[(8-ciclopropil-4-metoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico; 1'-(8-metoxi-4-morfolin-4-il-2-naftoil)-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; y 1'-[(4-etoxi-8-etilquinolin-2-il)carbonil]-6-(1H-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; y sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de los mismos.

Los compuestos antagonistas de MCH1R específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: 1-{4-[(1-etilazetidín-3-il)oxi]fenil}-4-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2(1H)-ona, 4-[(4-fluorobencil)oxi]-1-{4-[(1-isopropilazetidín-3-il)oxi]fenil}piridin-2(1H)-ona, 1-[4-(azetidín-3-iloxi)fenil]-4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]piridin-2(1H)-ona, 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-4-[(1-etilazetidín-3-il)oxi]fenil}piridin-2(1H)-ona, 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-4-[(1-propilazetidín-3-il)oxi]fenil}piridin-2(1H)-ona, y 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-4-[(2S)-1-etilazetidín-2-il]metoxi}fenil}piridin-2(1H)-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los inhibidores de DP-IV específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención se seleccionan de Januvia, 7-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina. En particular, el compuesto de fórmula I se combina de manera favorable con 7-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los antagonistas/agonistas inversos específicos de H3 (histamina H3) de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: los descritos en el documento WO05/077905, que incluyen: 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-etilpirido[2,3-d]-pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-metilpirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 2-etil-3-{4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil}pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 2-metil-3-{4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil}pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2,5-dimetil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-metil-5-trifluorometil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-5-metoxi-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-5-fluoro-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-7-fluoro-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-6-metoxi-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-8-fluoro-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclopentil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-metilpirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-6-fluoro-2-metilpirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-etilpirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-metoxi-2-metil-3-{4-[(1-pirrolidinil)propoxi]fenil}pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, 2,5-dimetil-3-{4-[(1-pirrolidinil)propoxi]fenil}-4(3H)-quinazolinona, 2-metil-3-{4-[(1-pirrolidinil)propoxi]fenil}-5-trifluorometil-4(3H)-quinazolinona, 5-fluoro-2-metil-3-{4-[(1-piperidinil)propoxi]fenil}-4(3H)-quinazolinona, 5-metoxi-2-metil-3-{4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil}-4(3H)-quinazolinona, 7-metoxi-2-metil-3-{4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil}-4(3H)-quinazolinona, 2-metil-3-{4-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil}pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 5-fluoro-2-metil-3-{4-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil}-4(3H)-quinazolinona, 2-metil-3-{4-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil}pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-metoxi-2-metil-3-{4-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil}-4(3H)-quinazolinona, 6-metoxi-2-metil-3-{4-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil}-4(3H)-quinazolinona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los agonistas de CCK1R específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: ácido 3-(4-[(1-(3-etoxifenil)-2-(4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il)carbonil]-1-piperazinil)-1-naftoico; ácido 3-(4-[(1-(3-

etoxifenil)-2-(2-fluoro-4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]carbonil]-1-piperazinil)-1-naftoico; ácido 3-(4-[[1-(3-etoxifenil)-2-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il]carbonil]-1-piperazinil)-1-naftoico; ácido 3-(4-[[1-(3-etoxifenil)-2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il]carbonil]-1-piperazinil)-1-naftoico; y ácido 3-(4-[[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il]carbonil]-1-piperazinil)-1-naftoico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 Los agonistas de MC4R específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: 1) (5S)-1'-[[[(3R,4R)-1-*terc*-butil-3-(2,3,4-trifluorofenil)piperidin-4-il]carbonil]-3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-5H-espiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidina]; 2) (5R)-1'-[[[(3R,4R)-1-*terc*-butil-3-(2,3,4-trifluorofenil)piperidin-4-il]carbonil]-3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-5H-espiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidina]; 3) 2-(1'-[[[(3S,4R)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-cloro-2-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidina]-5-il)-2-metilpropanonitrilo; 4) 1'-[[*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil]-3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-5H-espiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidina]; 5) N-[[[(3R,4R)-3-((3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-1'-H,5H-espiro[furo-[3,4-b]piridin-7,4'-piperidina]-1'-il]carbonil)-4-(2,4-difluorofenil)-ciclopentil]-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina; 6) 2-[3-cloro-1'-((1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-4-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]-ciclopentil)-carbonil]-2-metil-5H-espiro[furo[3,4-b]piridin-7,4'-piperidin]-5-il]-2-metil-propano-nitrilo; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los antagonistas del receptor de neuroquinina-1 (NK-1) adecuados pueden emplearse favorablemente con los activadores de AMP-cinasa de la presente invención. Los antagonistas del receptor NK-1 de uso en la presente invención se describen completamente en la técnica. Los antagonistas del receptor de neuroquinina-1 específicos de uso en la presente invención incluyen: (±M2R3R,2S3S)-N-[[2-ciclopropoxi-5-(trifluorometoxi)-fenil]metil]-2-fenilpiperidin-3-amina; 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina; aperitiant; CJ17493; GW597599; GW679769; R673; RO67319; R1124; R1204; SSR146977; SSR240600; T-2328; y T2763.; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no solo con un principio activo diferente, sino también con dos o más de otros principios activos. Los ejemplos no limitantes incluyen combinaciones de compuestos con dos o más compuestos activos seleccionados de biguanidas, sulfonilureas, inhibidores de HMG-CoA reductasa, agonistas de PPAPy, inhibidores de DPP-4, compuestos antiobesidad, y agentes antihipertensivos.

30 La presente invención también proporciona compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediada por el receptor 40 acoplado a proteína G (GPR40), cuyo uso comprende la administración, a un paciente que necesita dicho tratamiento o está en riesgo de desarrollar una enfermedad mediada por GPR40, de una cantidad de un agonista de GPR40 y una cantidad de uno o más principios activos, de modo que juntos proporcionen alivio eficaz.

35 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un agonista de GPR40 y uno o más principios activos, junto con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona el uso de un agonista de GPR40 y uno o más principios activos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por GPR40. En un aspecto adicional o alternativo de la presente invención, se proporciona, por lo tanto, un producto que comprende un agonista de GPR40 y uno o más principios activos como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por GPR40. Dicha preparación combinada puede estar, por ejemplo, en forma de un envase doble.

45 Se apreciará que, para el tratamiento o prevención de la diabetes, obesidad, hipertensión, síndrome metabólico, dislipidemia, cáncer, aterosclerosis, y trastornos relacionados de la misma, puede usarse un compuesto de la presente invención junto con otro agente farmacéutico eficaz para tratar ese trastorno.

50 La presente invención también proporciona compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de diabetes, obesidad, hipertensión, síndrome metabólico, dislipidemia, cáncer, aterosclerosis, y trastornos relacionados de la misma, cuyo uso comprende la administración, a un paciente que necesita dicho tratamiento, de una cantidad de un compuesto de la presente invención y una cantidad de otro agente farmacéutico eficaz para tratar ese trastorno, de modo que juntos proporcionen alivio eficaz.

55 La presente invención también proporciona compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento o la prevención de diabetes, obesidad, hipertensión, síndrome metabólico, dislipidemia, cáncer, aterosclerosis, y trastornos relacionados de la misma, cuyo uso comprende la administración, a un paciente que necesita dicho tratamiento, de una cantidad de un compuesto de la presente invención y una cantidad de otro agente farmacéutico útil en el tratamiento de esa afección particular, de modo que juntos proporcionen alivio eficaz.

60 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto de fórmula estructural I que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que es buscada por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico, que incluye el alivio de los síntomas del

65

trastorno que se está tratando. Los usos novedosos de los compuestos de esta invención son para los trastornos conocidos por los expertos en la técnica. El término "mamífero" incluye seres humanos y animales de compañía, tales como perros y gatos.

- 5 La relación en peso del compuesto de la Fórmula I al segundo principio activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno de ellos. Por lo tanto, por ejemplo, cuando un compuesto de la Fórmula I se combina con un inhibidor de DPIV, la relación en peso del compuesto de la Fórmula I con respecto al inhibidor de DPIV generalmente variará de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferiblemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la Fórmula I y otros principios activos generalmente también se encontrarán dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, debe usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

Los siguientes Ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención, y no deben interpretarse como limitativos de la invención de ninguna manera. El alcance de la invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

- 15 Métodos de síntesis de los compuestos de la presente invención:

Los siguientes esquemas de reacción y Ejemplos ilustran métodos que pueden emplearse para la síntesis de los compuestos de fórmula estructural I descritos en esta invención. Estos Esquemas de reacción y los Ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención, y no deben interpretarse como limitativos de la invención de ninguna manera. Todos los sustituyentes son como se definen anteriormente a menos que se indique lo contrario. Pueden emplearse varias estrategias basadas en transformaciones sintéticas conocidas en la literatura de síntesis orgánica para la preparación de los compuestos de fórmula estructural I. El alcance de la invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

25 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos de los siguientes Esquemas, usando los materiales apropiados. Los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben, sin embargo, interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que variaciones conocidas de grupos protectores, así como las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos, pueden usarse para preparar estos compuestos. También se entiende que siempre que un reactivo químico tal como un ácido borónico o un boronato no esté disponible comercialmente, tal reactivo químico puede prepararse fácilmente siguiendo uno de los numerosos métodos descritos en la bibliografía. Todas las temperaturas son grados Celsius a menos que se indique otra cosa. Los espectros de masas (MS) se midieron por espectroscopía de masas de ionización por electronebulización (ESMS) o por espectroscopía de masas por ionización química a presión atmosférica (APCI).

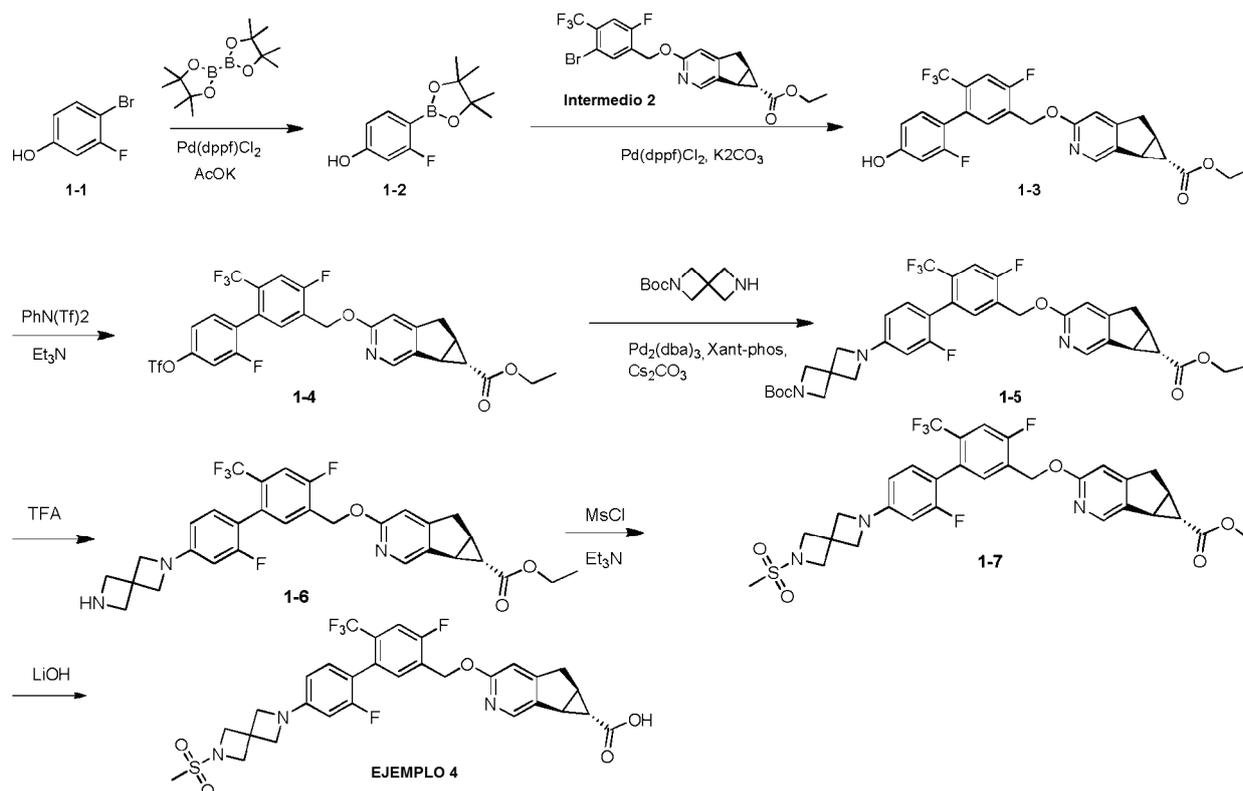
Lista de abreviaturas

- 40 Ac es acetilo; ACN es acetonitrilo; AcO es acetoxi; AcOH es ácido acético; AcONa es acetato sódico; Alk es alquilo; APCI es ionización química a presión atmosférica; Ag_2CO_3 es carbonato de plata; ac. es acuoso; Ar es arilo; a es ancho; bu es butilo; *t*-BuOH es *terc*-butanol; °C es grados celsius; CH_2Cl_2 es diclorometano; CCl_4 es tetracloruro de carbono; conc. es concentrado; d es doblete; Celite es tierra de diatomeas; DABCO es 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano; DAST es trifluoruro de (dietilamino)azufre; DCM es diclorometano; DEA es dietil amina; DIAD es azodicarboxilato de diisopropilo; DMAP es 4-dimetilaminopiridina; DMF es *N,N*-dimetilformamida; DMSO es dimetilsulfóxido; dppf es 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno; ESI es ionización por electronebulización; AE o EtOAc es acetato de etilo; et es etilo; EtOH es etanol; Et_3N es trietil amina; g es gramo(s); h es hora(s); HPLC es cromatografía líquida de alta presión; kg es kilogramo(s); KHMDs es hexametil disilazida de potasio; K_2CO_3 es carbonato potásico; K_3PO_4 es carbonato potásico; KOAc o AcOK es acetato potásico; l es litro; LiOH es hidróxido de litio; m es multiplete; ml es mililitro; min es minuto(s); mol es mol(es); mmol es mmol(es); mg es miligramo(s); mCPBA o MCPBA es ácido metacloroperoxibenzoico; me es metilo; MeCN es acetonitrilo; MeOH es alcohol metílico; $MgSO_4$ es sulfato de magnesio; MS es espectroscopia de masas; MsCl o Ms-Cl es cloruro de metano-sulfonilo o cloruro de mesilo; N es normal; NaOH es hidróxido sódico; Na_2SO_4 es sulfato sódico; NBS es N-bromo succinamida; NIS es N-yodo succinamida; NMP es 1-metil-2-pirolidinona; NMO es N-óxido de N-metilmorfolina; RMN es espectroscopia de resonancia magnética nuclear; PE es éter de petróleo; $Pd(dppf)Cl_2$ es [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloro-paladio (II); $DTBPFpPdCl_2$ o $Pd(dtbpf)Cl_2$ es [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)-ferroceno]dicloro-paladio (II); PMB es para-metoxibencilo; PMBCl es cloruro de para-metoxibencilo; $Pd(PPh_3)_4$ es tetraquis trifenilfosfina paladio; TLC prep. o prep-TLC, o TCL preparativa es cromatografía de capa fina preparativa; ta o t.a. o TA es temperatura ambiente; s es singlete; SFC es cromatografía de fluidos supercríticos; Catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación es (1,3-Bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)rutenio; Precatalizador XPhos de 2ª generación o precatalizador Xphos (2ª generación) es Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II); t es triplete; TBAF es fluoruro de tetrabutylamonio; TBS es *terc*-butildimetilsililo; TEA es trietil amina; THF es tetrahidrofurano; TFA es ácido trifluoroacético; TLC es cromatografía de capa fina; TMS- N_3 es trimetilsilil azida; TsCl o TosCl es cloruro de p-tolueno sulfonilo; $Pd_2(dba)_3$ es tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0); Xantphos es 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; Precatalizador Ruphos es metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2'-6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)(2-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II), y DTAD es diazeno-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo.

Se ilustran varios métodos para preparar los compuestos de esta invención en los siguientes Esquemas y Ejemplos. Todas las temperaturas son grados Celsius a menos que se indique otra cosa. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se realizan mediante procedimientos conocidos en la bibliografía o como se ilustra. La presente invención proporciona además procesos para la preparación de compuestos de fórmula estructural I como se ha definido anteriormente. En algunos casos, el orden de realización de los esquemas de reacción anteriores puede variar para facilitar la reacción o para evitar productos de reacción no deseados.

10

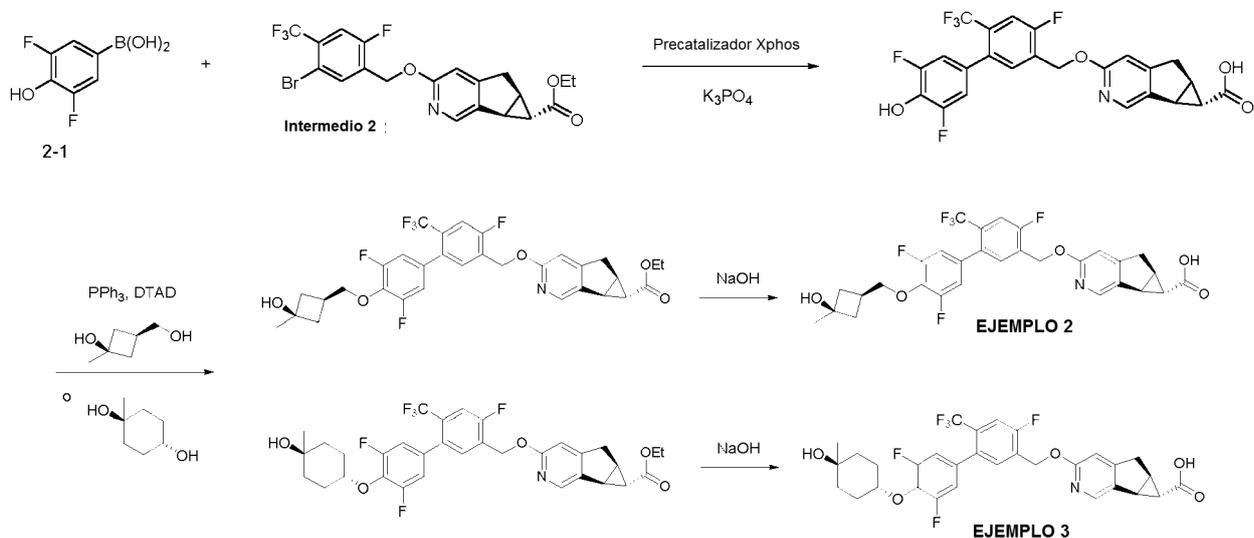
ESQUEMA 1



15

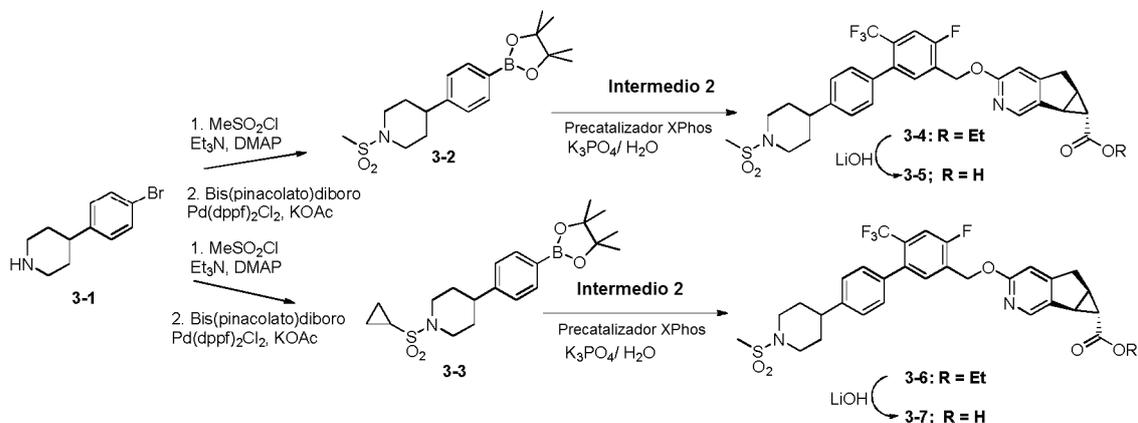
El Esquema 1 describe la síntesis del Ejemplo 4. El 4-bromo-3-fluorofenol 1-1 disponible comercialmente se convirtió en el éster borónico 1-2 y después se acopló con el Intermedio 2, ambos catalizados por PdCl₂(dppf). Después de la formulación de triflato, el acoplamiento C-N con 2,6-diazaespiro[3,3]heptano-2-carboxilato de *tert*-butilo proporcionó 1-5. El grupo protector Boc de 1-5 se eliminó para proporcionar la amina 1-6 correspondiente que posteriormente se trató con MsCl y trietilamina para proporcionar la sulfonamida 1-7. El tratamiento de 1-7 con hidróxido de litio a temperatura ambiente dio el ácido carboxílico final deseado.

ESQUEMA 2



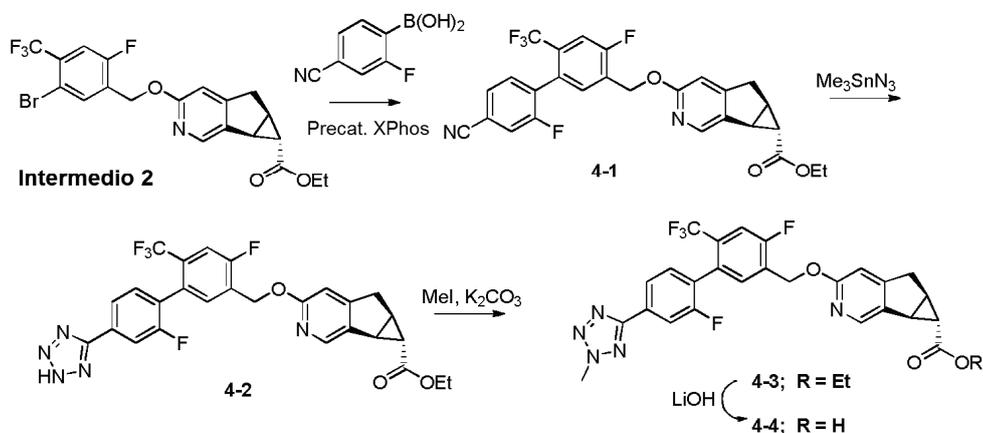
- 5 El Esquema 2 ilustra la preparación de los Ejemplos 2 y 3. Se acopló el ácido (3,5-difluoro-4-hidroxifenil)borónico comercialmente disponible con el Intermedio 2 para proporcionar el biaril fenol. La reacción de acoplamiento cruzado se realizó con precatalizador Xphos en presencia de K₃PO₄ acuoso, en una atmósfera inerte. Después, una reacción de Mitsunobu con alcohol proporcionó el éter. Los alcoholes se conocen en la bibliografía (Synthetic Communications, 1989,19, 745-54) o se preparan fácilmente mediante métodos comúnmente conocidos por los expertos en la técnica. Finalmente, la hidrólisis básica proporcionó el producto final de ácido carboxílico.

ESQUEMA 3



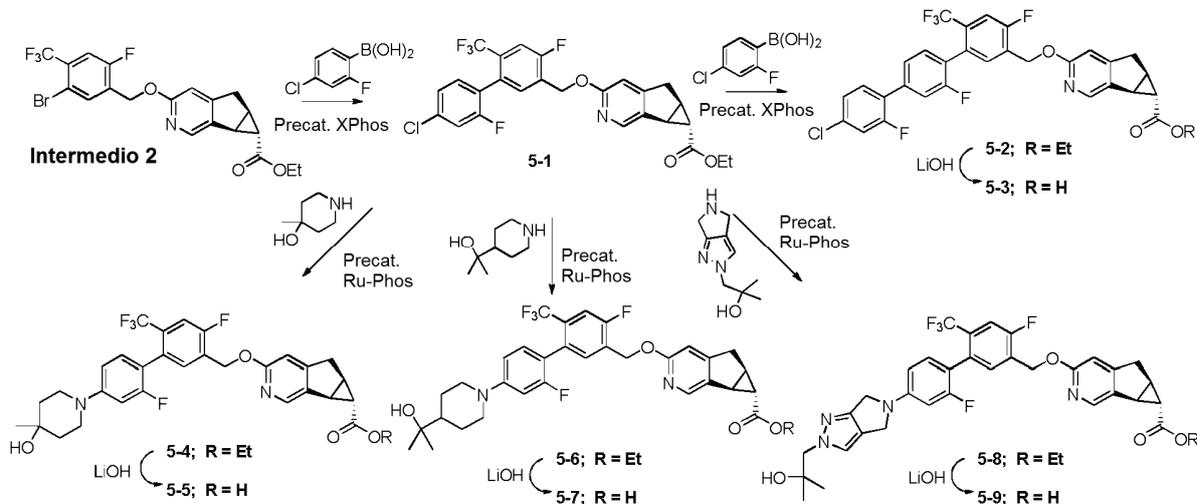
- 10 Los Ejemplos 5 y 6 se sintetizaron como se expone en el Esquema 3, el grupo amino en 4-(4'-bromofenil)piperidina (3-1) está sustituido con un cloruro de alquil sulfonilo en condiciones básicas. Los derivados de bromo *N*-sulfonilados se hicieron reaccionar adicionalmente con bis(pinacolato)diboro usando Pd(dppf)Cl₂ como catalizador para proporcionar los ésteres boronatos correspondientes (3-2 y 3-3). Estos intermedios de boronato se acoplaron con el Intermedio 2 de derivado de bromo usando precatalizador XPHOS de 2^a generación como reactivo para proporcionar intermedios de éster avanzados, (3-4 y 3-6), que en hidrólisis básica con LiOH produjeron los ácidos deseados (3-5 y 3-7).
- 15

ESQUEMA 4



El Ejemplo 7 se realizó como se expone en el Esquema 4. El Intermedio 2 de derivado de bromo se acopló con éster de pinacol de ácido 4-ciano-2-fluorofenilborónico usando precatalizador XPHOS de 2ª generación como reactivo para proporcionar el intermedio ciano (4-1). Este intermedio ciano se trató con azidotrimetilestaño en condiciones térmicas para proporcionar el producto de adición derivado de tetrazol (4-2). La alquilación del derivado de tetrazol con yoduro de metilo en presencia de K_2CO_3 como base produjo el derivado de 2-metil-2H-tetrazol-5-ilo (4-3) como el producto principal, el tratamiento adicional en condiciones de hidrólisis básicas con LiOH produjo el ácido deseado (4-4).

ESQUEMA 5



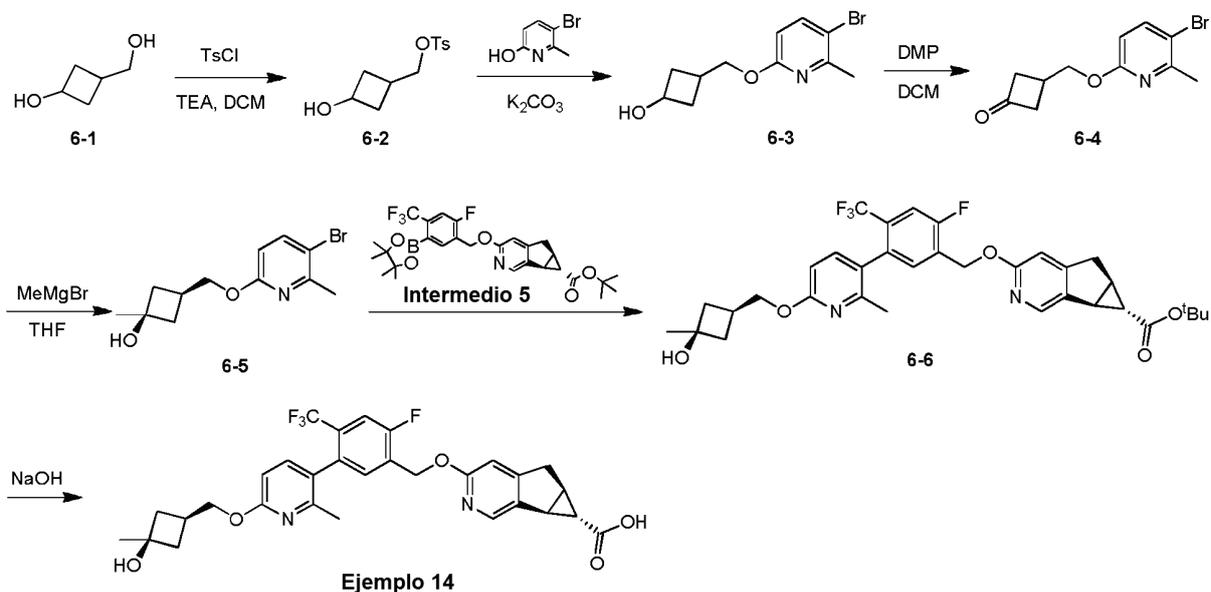
10

Los Ejemplos 8, 11, 12 y 13 se fabricaron como se expone en el Esquema 5. El Intermedio 2 de derivado de bromo se acopló con ácido 4-cloro-2-fluorofenilborónico usando precatalizador XPHOS de 2ª generación como reactivo para proporcionar el intermedio cloro (5-1). Este intermedio cloro en condiciones de reacción similares con otra porción de ácido 4-cloro-2-fluorofenilborónico proporcionó el derivado de trifenilo (5-2). El tratamiento adicional en condiciones de hidrólisis básicas con LiOH produjo el ácido deseado (5-3). El tratamiento del derivado de cloro 5-1 con 4-metilpiperidin-4-ol HCl usando el precatalizador RuPhos de 3ª generación como reactivo proporcionó el producto N-arilado (5-4). El tratamiento del derivado de cloro 5-1 con 2-(piperidin-4-yl)propan-2-ol y 1-(5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)-2-metilpropan-2-ol TFA en condiciones de reacción similares proporcionó los intermedios N-arilados correspondientes (5-6) y (5-8), respectivamente. El tratamiento de los intermedios N-arilados (5-4), (5-6) y (5-8) en condiciones de hidrólisis básica con LiOH produjo los ácidos deseados (5-5), (5-7) y (5-9) respectivamente.

15

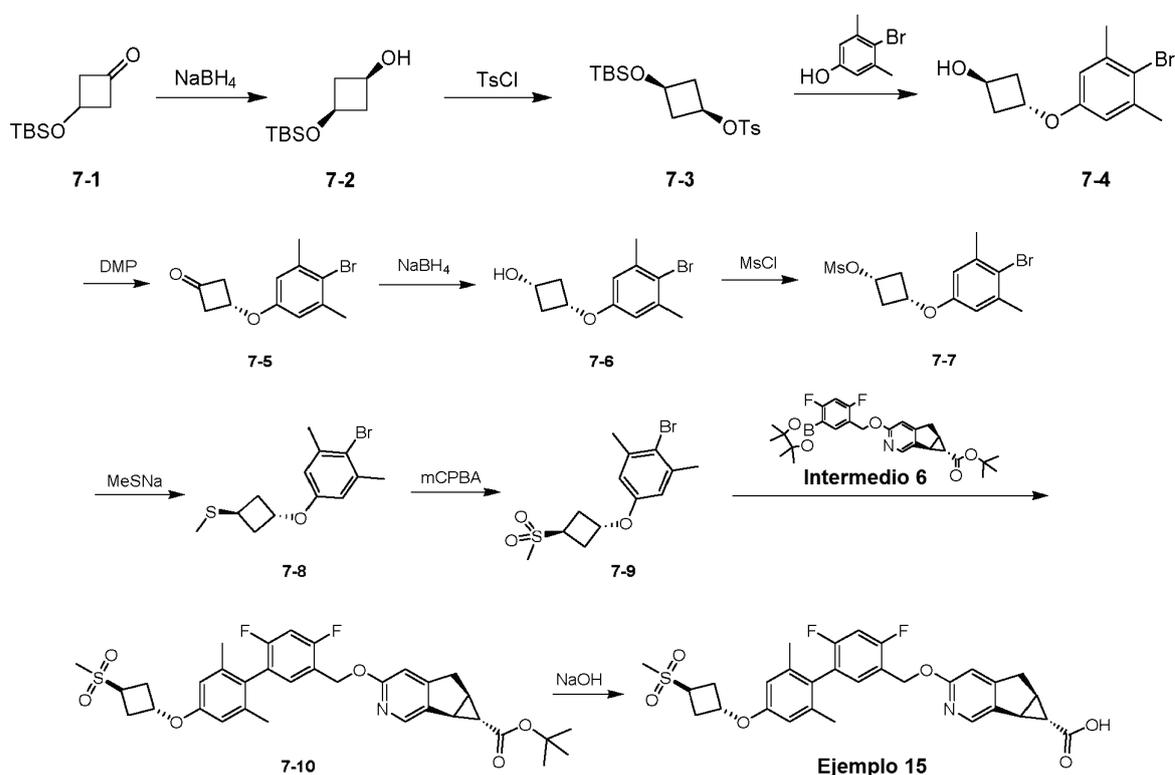
20

ESQUEMA 6



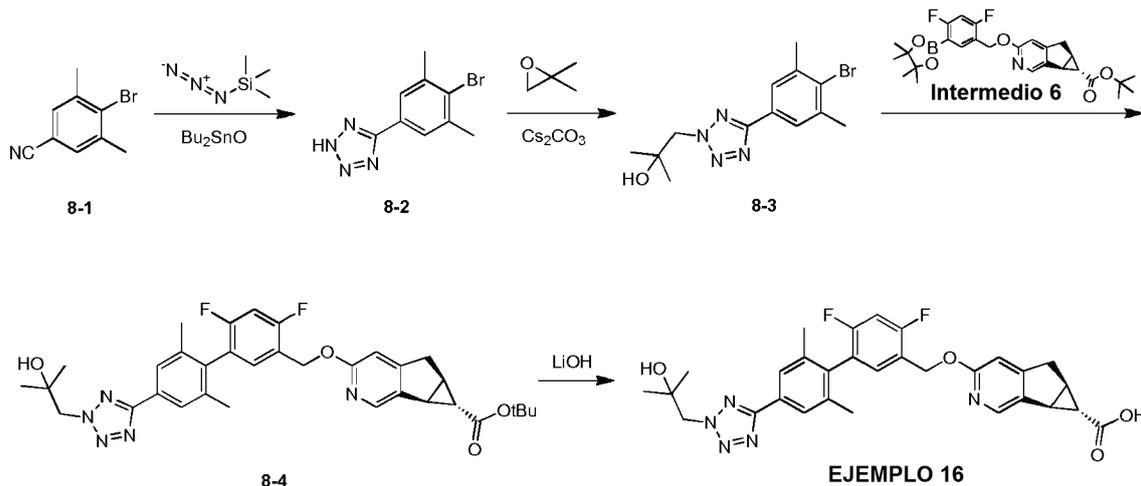
El Ejemplo 14 se preparó como se muestra en el Esquema 6. El 3-(hidroximetil)ciclobutanol 6-1 disponible en el mercado se convirtió en mono-tosilato 6-2 y después se acopló con 5-bromo-6-metilpiridin-2-ol para dar el bromuro 6-3. La oxidación por peryodinato de Dess-Martin proporcionó 3-(((5-bromo-6-metilpiridin-2-il)oxi)metil)ciclobutanona 6-4. El tratamiento de cetona 6-4 con bromuro de metilmagnesio proporcionó el isómero *cis* (1*s*,3*s*)-3-(((5-bromo-6-metilpiridin-2-il)oxi)metil)-1-metilciclobutanol 6-5, que se acopló con el Intermedio 5 para dar 3-((2-fluoro-5-(6-(((1*s*,3*s*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-metoxi)-2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-5,5*a*,6,6*a*-tetrahidrociclo-propa[4,5]-ciclopenta[1,2-*c*]piridin-6-carboxilato de (5*aR*,6*S*,6*aS*)-*terc*-butilo 6-6. La hidrólisis de 6-6 con hidróxido sódico dio el ácido carboxílico (Ejemplo 14).

ESQUEMA 7



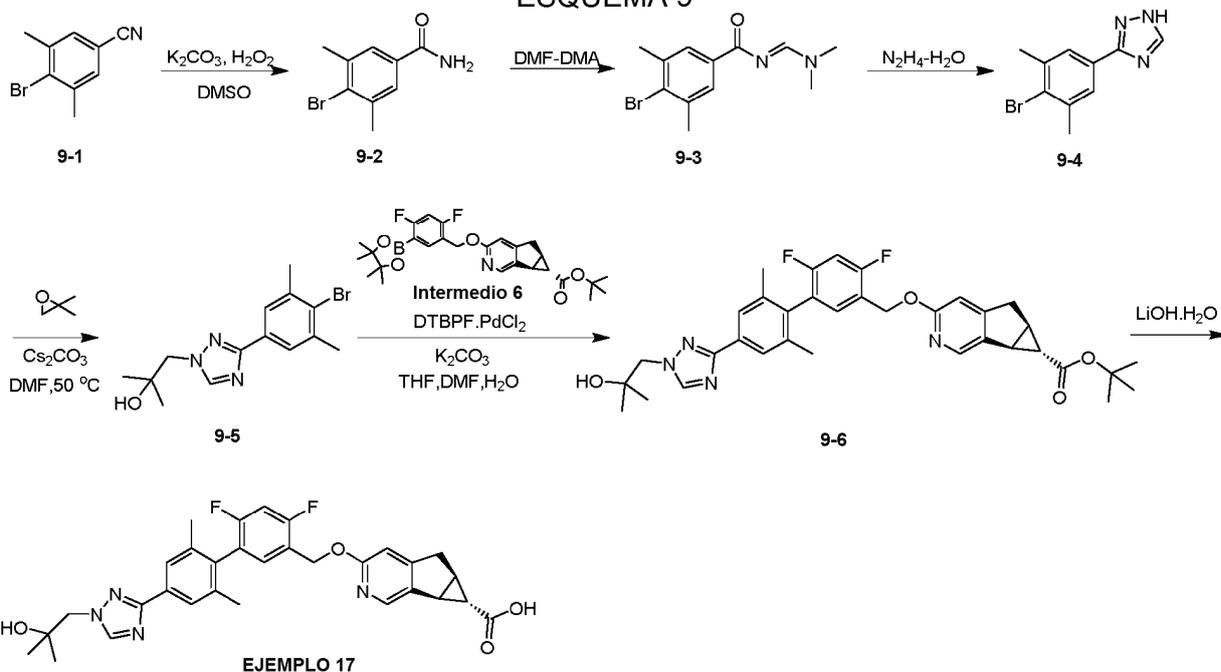
El Ejemplo 15 se hizo como se muestra en el Esquema 7. La 3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutanona 7-1 comercialmente disponible se redujo con NaBH₄, y después se trató con TsCl para dar el tosilato 7-3. La reacción de 7-3 con 4-bromo-3,5-dimetilfenol en presencia de Cs₂CO₃ proporcionó el compuesto 7-4, que se oxidó con peryodinano de Dess-Martin y se redujo con NaBH₄ para dar el alcohol ciclobutílico *cis*-7-6. Después, el alcohol 7-6 se convirtió en el mesilato, seguido de tratamiento con metanotiolato sódico, y oxidación por mCPBA para dar la sulfona 7-9. El acoplamiento de Suzuki de la sulfona 7-9 con el Intermedio 6, seguido de hidrólisis dio el ácido carboxílico (Ejemplo 15).

ESQUEMA 8



El Ejemplo 16 se preparó como se muestra en el Esquema 8. El 4-bromo-3,5-dimetilbenzonitrilo 8-1 comercialmente disponible se convirtió en el tetrazol 8-2, que después se trató con 2,2-dimetiloxirano para dar el alcohol 8-3. El acoplamiento de Suzuki del alcohol 8-3 con el Intermedio 6 proporcionó 8-4. El tratamiento de 8-4 con hidróxido de litio a temperatura ambiente dio el ácido carboxílico (Ejemplo 16).

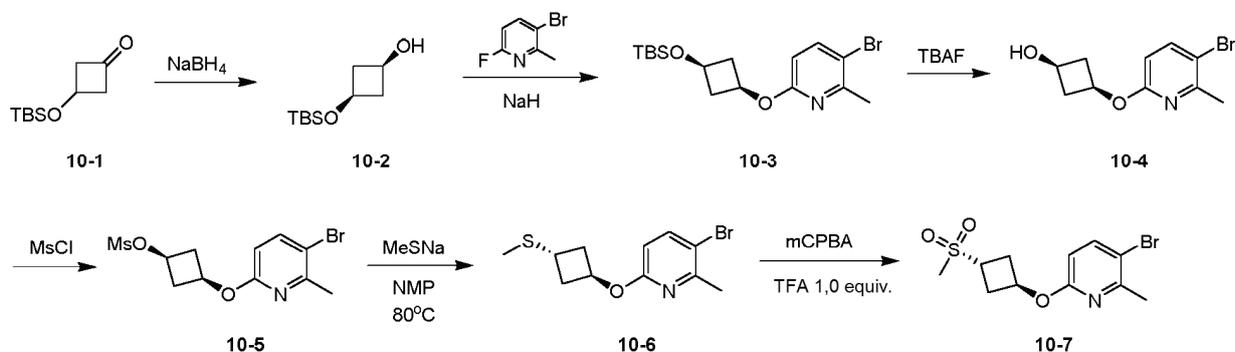
ESQUEMA 9



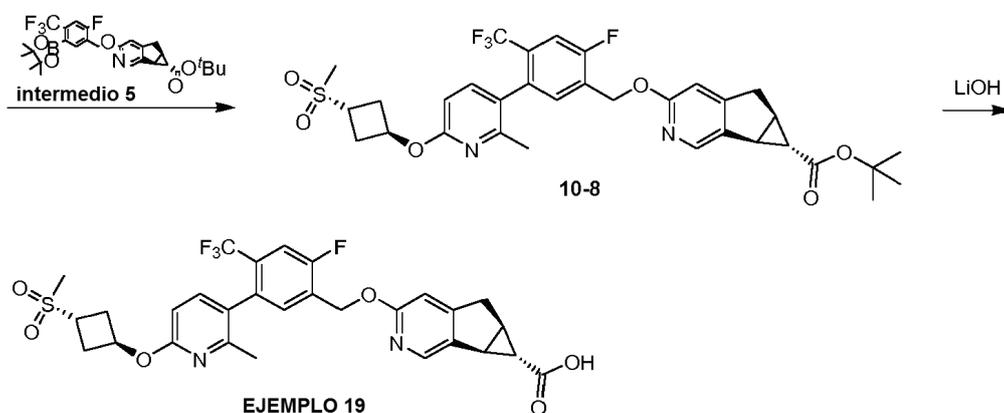
El Esquema 9 describe la síntesis del Ejemplo 17. El 4-bromo-3,5-dimetilbenzonitrilo 9-1 comercialmente disponible se hidrolizó para dar la amida 9-2, seguido de tratamiento con *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal y después ciclación con hidrazina hidrato para dar el triazol 9-4. La reacción del triazol 9-4 con 2,2-dimetiloxirano en condiciones básicas

proporcionó el alcohol terciario 9-5, que se acopló con el Intermedio 6 para proporcionar 9-6. Finalmente, la hidrólisis con hidróxido de litio dio el producto de ácido carboxílico final (Ejemplo 17).

ESQUEMA 10



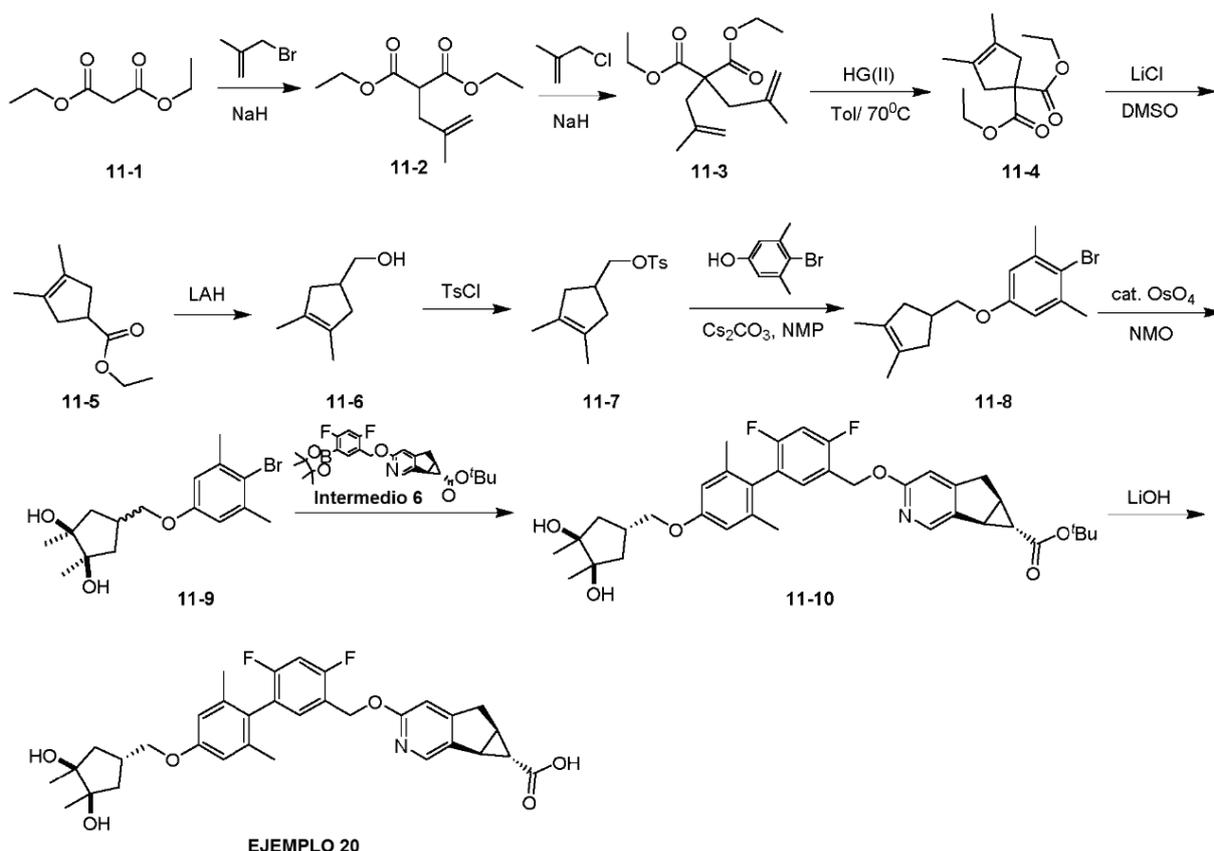
5



El Esquema 10 describe la síntesis del Ejemplo 19. La 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutanona 10-1 comercialmente disponible se redujo por NaBH_4 para dar *cis* 10-2. El acoplamiento de 10-2 con 3-bromo-6-fluoro-2-metilpiridina en condiciones básicas y la posterior reacción de eliminación de TBS proporcionó el alcohol 10-4, que después se convirtió en el mesilato 10-5. El tratamiento con metanotiolato sódico y la oxidación por *m*-CPBA dio 3-bromo-2-metil-6-((1*s*,3*s*)-3-(metil-sulfonil)ciclobutoxi)piridina 10-7. El acoplamiento de Suzuki con el Intermedio 5 y la hidrólisis dieron el producto de ácido carboxílico final (Ejemplo 19).

10

ESQUEMA 11

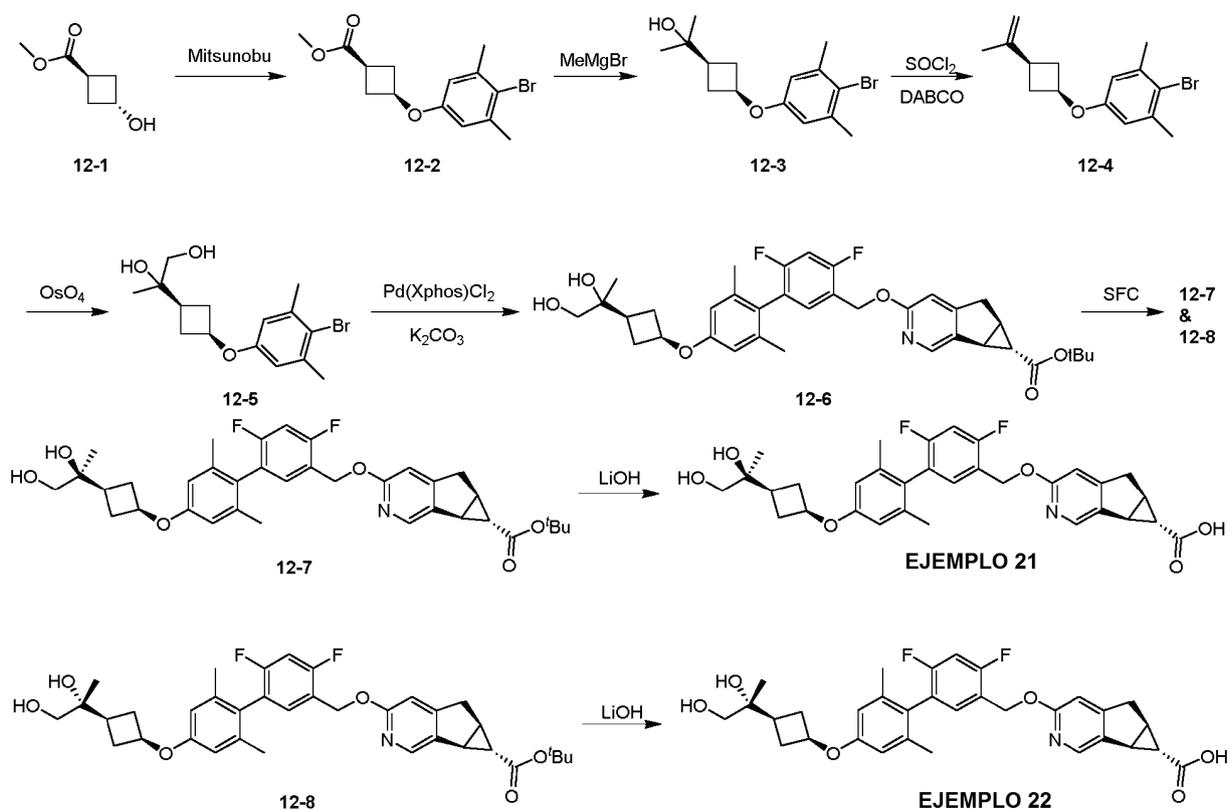


El Esquema 11 describe la síntesis del Ejemplo 20. El malonato de dietilo 11-1 comercialmente disponible se acopló con 3-bromo-2-metilprop-1-eno dos veces para dar 2,2-bis(2-metilalil)malonato de dietilo 11-3. Después de la ciclación de 11-3 con el catalizador Hoveyda-Grubbs de 2ª generación, la descarboxilación de 11-4 proporcionó 3,4-dimetilciclopent-3-enocarboxilato de etilo 11-5. La posterior reducción por LiAlH₄ proporcionó el alcohol 11-6 que se convirtió en el tosilato 11-7. La alquilación, seguida de dihidroxilación por OsO₄ dio (1R,2S)-4-((4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)metil)-1,2-dimetilciclopentano-1,2-diol 11-9. El acoplamiento de Suzuki con el Intermedio 6 y la hidrólisis dieron el producto final (Ejemplo 20).

5

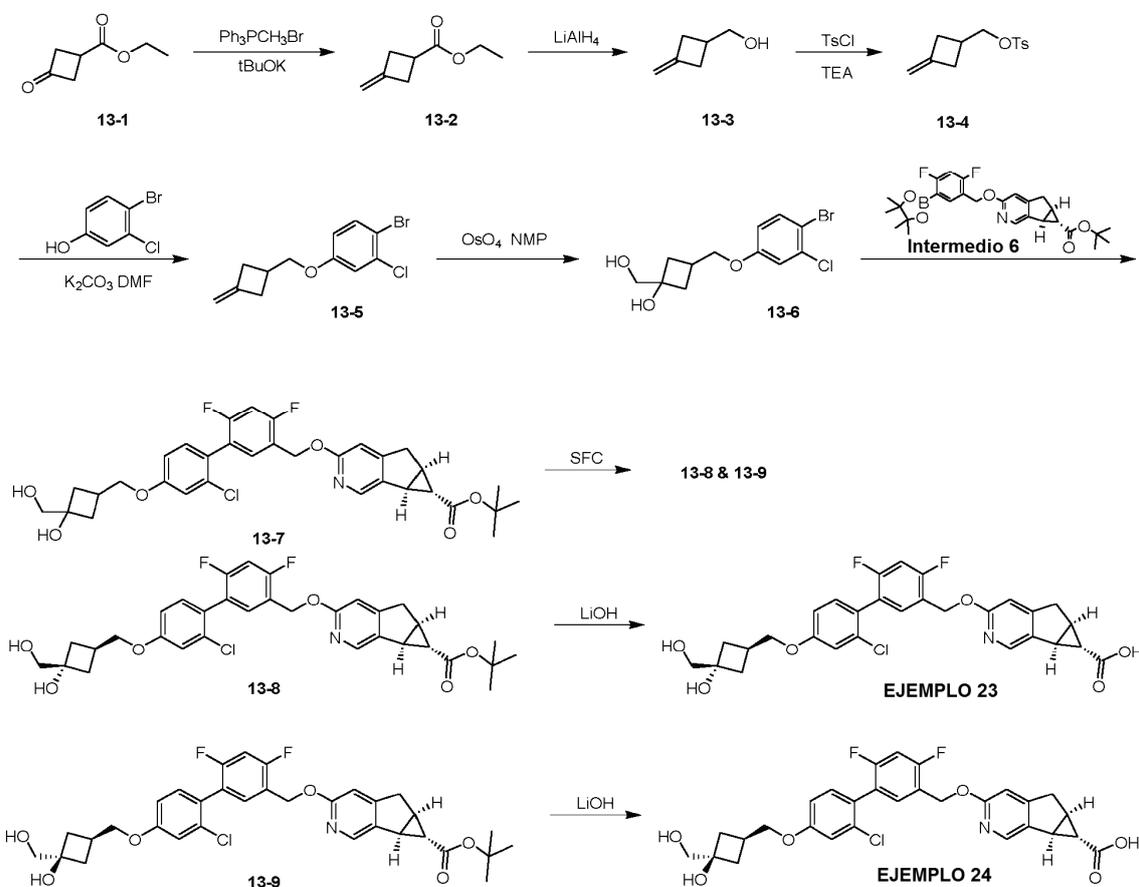
10

ESQUEMA 12



El Esquema 12 describe la síntesis del Ejemplo 21 y 22. La reacción de Mitsunobu de 4-bromo-3,5-dimetilfenol comercialmente disponible con 3-hidroxi-ciclobutanocarboxilato de *trans*-metil 12-1 proporcionó 3-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)-ciclobutanocarboxilato de metilo 12-2, seguido de tratamiento con bromuro de metil magnesio para dar el alcohol 12-3. La eliminación del agua molecular por tratamiento con SOCl₂ y DABCO proporcionó el alqueno 12-4, seguido de tratamiento con óxido de osmio (VIII) para producir el diol 12-5. El acoplamiento de Suzuki con el Intermedio 6 proporcionó una mezcla diastereomérica 12-6 que se separó por SFC para dar dos diastereómeros 12-7 y 12-8. El tratamiento de los ésteres 12-7 y 12-8 con hidróxido de litio dio los ácidos carboxílicos del Ejemplo 21 y 22.

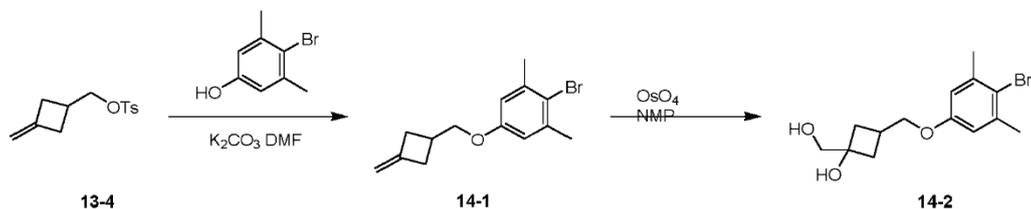
ESQUEMA 13

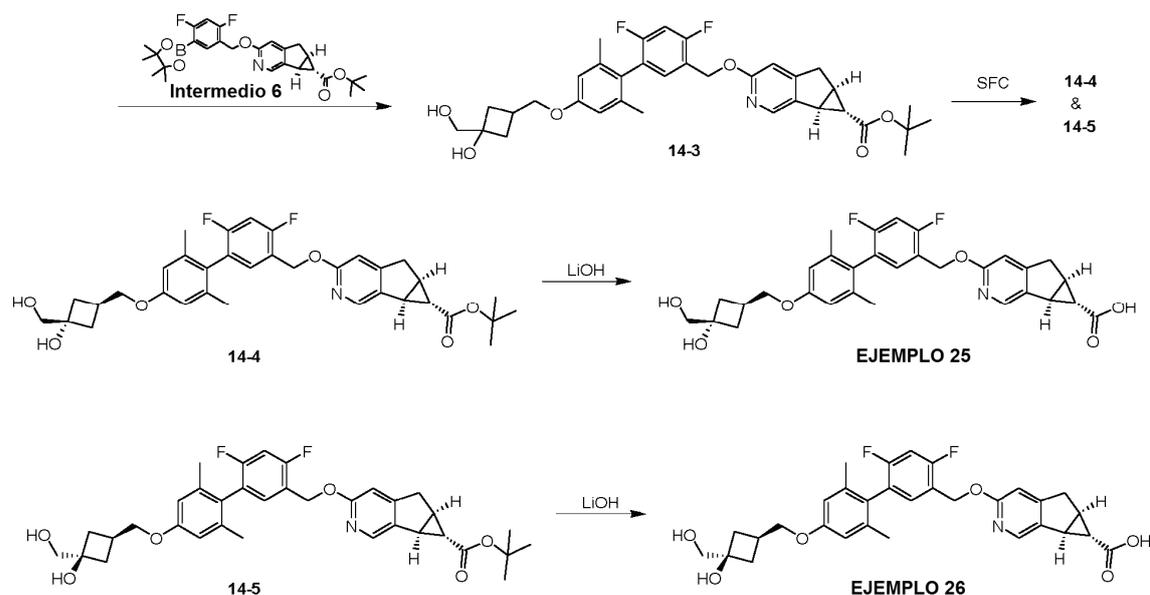


El Esquema 13 describe la síntesis del Ejemplo 23 y el Ejemplo 24. El 3-oxociclobutanocarboxilato de etilo 13-1 comercialmente disponible se convirtió en el alqueno 13-2 a través de una reacción de Wittig y el éster resultante se redujo para dar el alcohol 13-3. La reacción SN2 entre el tosilato 13-4 y 4-bromo-3-clorofenol dio 13-5, seguido de tratamiento con óxido de osmio (VIII) para producir el diol 13-6. El siguiente acoplamiento de Suzuki con el Intermedio 6 proporcionó la mezcla diastereomérica 13-7, que se separó por SFC para dar dos diastereómeros 13-8 y 13-9. El tratamiento de los ésteres 13-8 y 13-9 con hidróxido de litio dio los ácidos carboxílicos del Ejemplo 23 y 24 respectivamente.

10

ESQUEMA 14

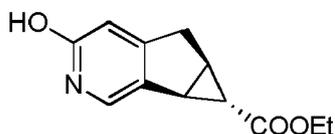




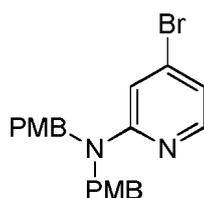
El Esquema 14 describe la síntesis del Ejemplo 25 y el Ejemplo 26. El 4-bromo-3,5-dimetilfenol de etilo comercialmente disponible se acopló con el tosilato 13-4 (Esquema 13) para dar el alqueno 14-1, que se trató con óxido de osmio (VIII) para producir el diol 14-2. El acoplamiento de Suzuki con el Intermedio 6 proporcionó una mezcla diastereomérica 14-3 que se separó por SFC para dar dos diastereómeros 14-4 y 14-5. El tratamiento de los ésteres 14-4 y 14-5 con hidróxido de litio dio los ácidos carboxílicos del Ejemplo 25 y 26 respectivamente.

INTERMEDIO 1

Éster etílico del ácido 4-hidroxi-1,1a,6,6a-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]inden-1-carboxílico

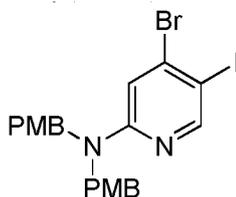


15 Etapa A. (4-Bromo-piridin-2-il)-bis-(4-metoxi-bencil)-amina



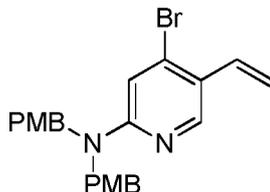
A una suspensión de hidruro sódico (60 % en aceite, 93 g, 2,32 mol) en DMF (1,8 l), se le añadió 2-amino-4-bromopiridina (100 g, 0,58 mol) en DMF (500 ml) lentamente a 0 °C. Después, la mezcla resultante se dejó en agitación a t.a. durante 0,5 h en protección con una atmósfera de N₂. Se añadió PMBCl (227 g, 1,45 mol) a la mezcla de reacción y la reacción se mantuvo a 0-10 °C. Después de la adición, la mezcla se dejó en agitación a t.a. durante 2 h. Después, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo cuidadosamente. El precipitado sólido resultante se recogió y se lavó con PE (150 ml x 3), y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,99 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,12 (d, 4H, J = 4,0 Hz), 6,84 (d, 4H, J = 4,0 Hz), 6,71 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 6,64 (s, 1H), 4,66 (s, 4H), 3,79 (s, 6H).

Etapa B. (4-Bromo-5-yodo-piridin-2-il)-bis-(4-metoxi-bencil)-amina



A una solución agitada del producto de la Etapa A (140 g, 0,34 mol) en DMF (2,8 l), se le añadió en varias porciones NIS (115 g, 0,51 mmol). La mezcla resultante se calentó a 40 °C y se agitó durante 24 h. La mezcla se enfrió y se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó constantemente. El precipitado sólido resultante se recogió y se lavó con PE (100 ml x 3). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,40 (s, 1H), 7,09 (d, 4H, J = 4,0 Hz), 6,84-6,80 (m, 5H), 4,62 (s, 4H), 3,78 (s, 6H).

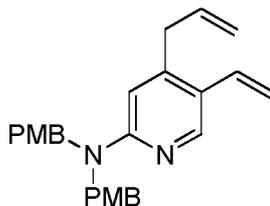
Etapa C. (4-Bromo-5-vinil-piridin-2-il)-bis-(4-metoxi-bencil)-amina



10

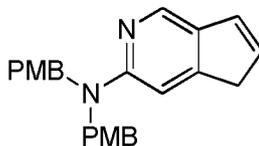
A una solución agitada de producto de la Etapa B (144 g, 267 mmol) en tolueno (2 l), se le añadió tributil (vinil) estaño (85 g, 267 mmol), Pd(PPh₃)₄ (15,4 g, 13,4 mmol), KF (31 g, 534 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 h en una atmósfera de N₂. Después, la mezcla se enfrió y se añadió KF (300 ml, 2 mol/l). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, y después se filtró. El filtrado se separó, y la capa orgánica resultante se recogió y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con PE:AE = 20:1) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,36 (s, 1H), 7,13 (d, 4H, J = 4,0 Hz), 6,86-6,82 (m, 5H), 6,68 (s, 1H), 5,59 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 5,17 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 4,67 (s, 4H), 3,78 (s, 6H).

20 Etapa D. (4-Alil-5-vinil-piridin-2-il)-bis-(4-metoxi-bencil)-amina



A una solución agitada del producto de la Etapa C (90 g, 205 mmol) en THF (2 l), se le añadieron Cs₂CO₃ (134 g, 410 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (7,5 g, 10,3 mmol) y aliltributylestaño (136 g, 410 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 h en una atmósfera de N₂. Después, la mezcla se enfrió, y se añadió KF (300 ml, 2 mol/l). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se separó. La capa orgánica resultante se recogió y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con PE:AE = 30:1) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,34 (s, 1H), 7,14 (d, 4H, J = 4,0 Hz), 6,83 (d, 4H, J = 4,0 Hz), 6,75 (dd, 1H, J=11,2 y 17,6 Hz), 6,29 (s, 1H), 5,86-5,79 (m, 1H), 5,53 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 5,14-4,96 (m, 3H), 4,69 (s, 4H), 3,79 (s, 6H), 3,27 (d, 2H, J = 4,0 Hz). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 440,1

Etapa E: Bis-(4-metoxi-bencil)-(5H-[2]piridin-3-il)-amina

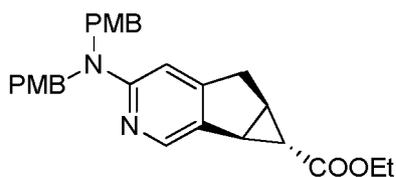


35

A una solución agitada del producto de la Etapa D (55 g, 138 mmol) en DCM (700 ml), se le añadió en una porción reactivo de Grubbs (II) (3,5 g, 4,14 mmol). Después, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h en una atmósfera de N₂. Después, la mezcla se enfrió y se usó en la siguiente etapa directamente. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 373,2.

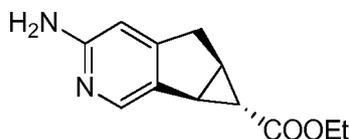
40

Etapa F: Éster etílico del ácido 4-[Bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-1,1a,6,6a-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]-inden-1-carboxílico



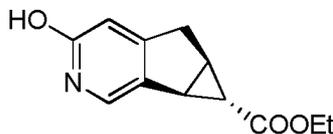
5 A una solución agitada del producto de la Etapa E (52 g, 138 mmol) en DCM (0,7 l), se le añadió en una porción Rh(OAc)₂ (1,6 g, 6,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después, se añadió lentamente diazoacetato de etilo (126 g, 1,1 mol) a la mezcla en condiciones de reflujo suave durante 3 h. La mezcla resultante se dejó en agitación a t.a. durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:AE = 10:1) para dar una mezcla isomérica *cis* del compuesto del título en forma de un racemato. La mezcla racémica se separó por cromatografía en columna quiral (eluyendo con PE:AE) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,01 (s, 1H), 7,08 (d, 4H, *J* = 4,0 Hz), 6,81 (d, 4H, *J* = 4,0 Hz), 6,45 (s, 1H), 4,63 (s, 4H), 4,07 (dd, 2H, *J* = 7,2 y 14,4 Hz), 3,74 (s, 6H), 3,13 (dd, 1H, *J* = 6,0 y 12,0 Hz), 2,89 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 2,84 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 2,33-2,30 (m, 1H), 1,28-1,15 (m, 4H). MS (ESI) *m/e* (M+H⁺): 459,1.

Etapa G: Éster etílico del ácido 4-amino-1,1a,6,6a-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]indene-1-carboxílico



15 A una solución agitada del producto de la Etapa F (19 g, 41,4 mmol) en DCM (130 ml), se le añadió en una porción TFA (130 ml). Después, la mezcla resultante se agitó a t.a. durante una noche. El análisis por LCMS mostró que el reactivo se había consumido completamente. La mezcla se evaporó al vacío para dar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa. MS (ESI) *m/e* (M+H⁺): 219,1.

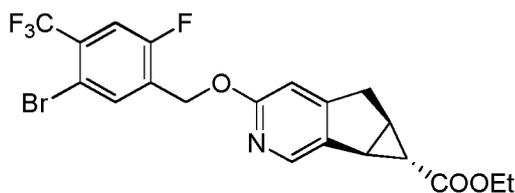
Etapa H: Éster etílico del ácido 4-hidroxi-1,1a,6,6a-tetrahidro-3-aza-ciclopropa[a]indene-1-carboxílico



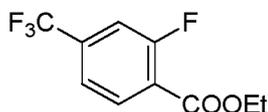
25 A una solución agitada de producto de la Etapa G (23 g, en bruto) en H₂SO₄ (200 ml, 15 %), se le añadió en porciones NaNO₂ (14,4 g, 209 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla resultante se dejó en agitación a t.a. durante 2 h. El análisis por LCMS mostró que el reactivo se había consumido. La mezcla se filtró, el sólido filtrado se purificó por columna (DCM: MeOH = 20:1), el filtrado se basificó con NaOH 2 N a pH = 5-6, después se añadió NaHCO₃ acuoso para ajustar el pH = 7, después se extrajo con DCM (300 ml x 3), se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 12,52 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,14 (dd, 2H, *J* = 7,2 y 14,4 Hz), 3,18 (dd, 1H, *J* = 6,0 y 12,0 Hz), 2,94 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 2,77 (dd, 1H, *J* = 2,4 y 6,4 Hz), 2,43-2,39 (m, 1H), 1,28-1,25 (m, 4H). MS (ESI) *m/e* (M+H⁺): 220 (M+H⁺).

35 INTERMEDIO 2

3-((5-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo

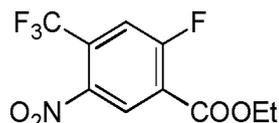


40 Etapa A: 2-Fluoro-4-(trifluorometil)benzoato de metilo



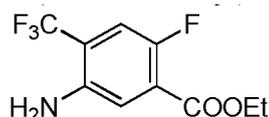
A una mezcla de 1-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoceno (5,0 g, 0,02 mol) en EtOH (10 ml) se le añadieron Pd(dppf)Cl₂ (1,46 g, 0,2 mmol) y AcONa (3,37 g, 0,041 mol), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C en una atmósfera de CO (50 psi) durante 8 horas. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se repartió con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con PE:AE = 10:1) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,04-8,08 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,49-7,47 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,43-7,40 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 4,44-4,40 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 1,43-1,38 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Etapa B: 2-fluoro-5-nitro-4-(trifluorometil)benzoato de etilo



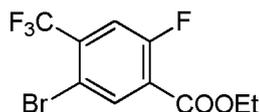
A una solución agitada del producto de la Etapa A (120 g, 0,51 mol) en H₂SO₄ concentrado (0,5 l), se le añadió gota a gota HNO₃ fumante (50 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 h, después se enfrió y se vertió en agua enfriada con hielo y se agitó. El sólido que precipitó se recogió y se lavó con PE (100 ml x 3). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,54-8,45 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,63-7,60 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 4,48-4,43 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 1,55-1,39 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Etapa C: 5-amino-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoato de etilo



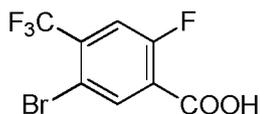
A una solución del producto de la Etapa B (80 g, 0,28 mol) en MeOH (1 l) se le añadió Pd/C (8 g). La mezcla se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con H₂, después la mezcla se agitó en un globo de H₂ durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 273,1, 293,2.

Etapa D: 5-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoato de etilo



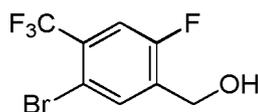
A una solución agitada del producto de la Etapa C (60 g, 0,24 mol) en ACN (600 ml), se le añadieron CuBr₂ (59 g, 0,26 mol) y nitrito de isopentilo (36 g, 0,31 mol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 18 h en una atmósfera de N₂. Después, la mezcla se enfrió y se filtró, y el filtrado se separó. La capa orgánica se recogió y se evaporó al vacío para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con PE:AE = 30:1) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,24-8,05 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,53-7,50 (d, 1H, J = 10,4 Hz), 4,48-4,43 (c, 2H, J = 7,2 Hz), 1,45-1,39 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Etapa E: Ácido 5-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico



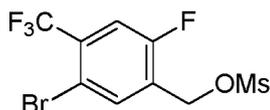
A una solución del producto de la Etapa D (17,5 g, 55,7 mmol) en EtOH/H₂O (200/20 ml) se le añadió LiOH (12 g, 0,28 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se añadió HCl (2 mol/l) a la reacción para ajustar el pH a 5. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar el EtOH, y la mezcla restante se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar el compuesto del título.

Etapa F: (5-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metanol



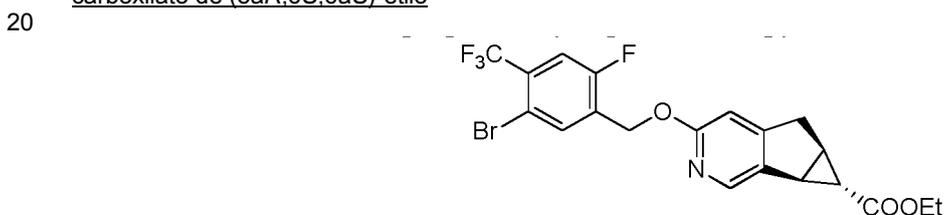
5 A una solución del producto de la Etapa E (17,08 g, 59,7 mmol) en THF (170 ml) se le añadió $\text{BH}_3(\text{Me}_2\text{S})$ (18 ml) a 0°C . La reacción se agitó a $17-19^\circ\text{C}$ durante 18 h. Después, la reacción se interrumpió con MeOH a 0°C . La mezcla de reacción se concentró y el residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con PE:AE = 5:1) para dar el compuesto del título.

Etapa G: metanosulfonato de 5-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)bencilo



10 A una solución del producto de la Etapa F (4 g, 14,65 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TEA (2,22 g, 22 mmol). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, después se añadió gota a gota MsCl (1,5 g, 22 mmol) a la reacción. La reacción se agitó a 0°C durante 20 min, después se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción a 0°C . La mezcla
15 resultante se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título.

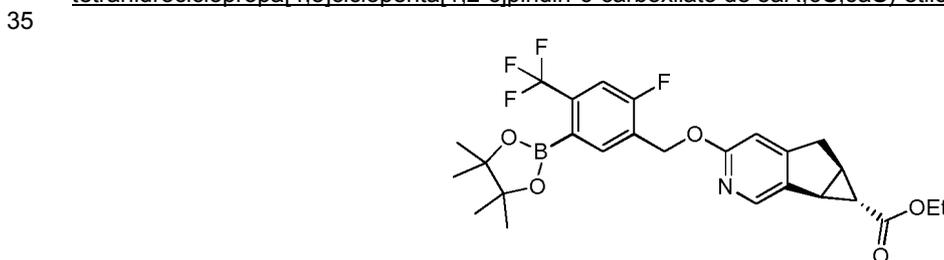
Etapa H: 3-((5-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo



25 A una solución del producto de la Etapa G (5 g en bruto) en tolueno (50 ml) se le añadieron Intermedio 1 (3,1 g, 14,1 mmol) y Ag_2CO_3 (11,66 g, 42,3 mmol). La reacción se agitó a 100°C durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con PE:AE = 10:1) para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 8,05 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,13 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,23 (dd, $J = 6,3, 18,4$ Hz, 1H), 3,00 (d, $J = 18,4$ Hz, 1H), 2,91 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,48-2,40 (m, 1H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,22 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H). MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 474, 476.

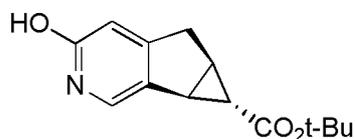
30 INTERMEDIO 3

3-((2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de 5aR,6S,6aS)-etilo

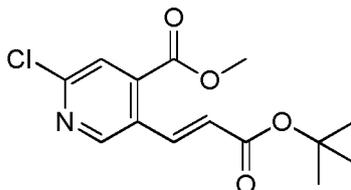


40 Se disolvieron bis(pinacolato)diboro (0,803 g, 3,16 mmol), acetato potásico (0,414 g, 4,22 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,154 g, 0,211 mmol) y el Intermedio 5 (1,00 g, 2,11 mmol) en DMF (0,8 ml) y dioxano (2,5 ml), después se pusieron en un tubo cerrado herméticamente y se calentaron en un horno microondas a 150°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con PE:AE = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de una goma incolora. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,12-8,05 (m, 1H), 7,94-7,87 (m, 1H), 7,44-7,36 (m, 1H), 6,66-6,61 (m, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,20-4,12 (m, 2H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,06-2,90 (m, 2H), 2,51-2,41 (m, 1H), 1,36 (s, 12H), 1,28 (t, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,24-1,21 (m, 1H).

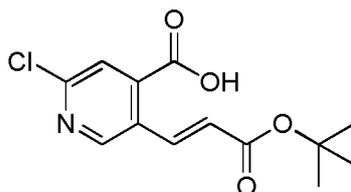
45 INTERMEDIO 4

3-hidroxi-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aE,6S,6aS)-terc-butilo

5

Etapa A: 5-(3-(terc-butoxi)-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-cloroisonicotinato de (E)-metilo

10 A una solución de ácido 5-bromo-2-cloroisonicotínico (Combi-Blocks, 100 g, 423 mmol) en THF (200 ml) y tolueno (800 ml) se le añadió DMF (1,6 ml, 21,15 mmol). A la suspensión resultante se le añadió lentamente cloruro de oxalilo (47 ml, 529 mmol). La reacción se agitó durante un fin de semana a temperatura ambiente. Después, se añadió lentamente MeOH (100 ml) mientras se enfriaba en un baño de agua. Después de 2 h a temperatura ambiente, se añadió lentamente K₂HPO₄ acuoso (1 M, 423 ml, 423 mmol) mientras se enfriaba en un baño de agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tolueno (1 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de celulosa Solka-Floc™, después se lavaron con agua (1 x 200 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar el intermedio de éster metílico en bruto. Al intermedio de éster metílico en tolueno (2 l) se le añadieron cloro[tris(2-metilfenil)fosfina] [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (2,6 g, 4,23 mmol, 1 %) y N,N-diciclohexilmetilamina (226 ml, 1057 mmol). La reacción se desgasificó durante 1 h, después se añadió en una sola porción acrilato de t-butilo y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. Después, se añadió más cantidad de cloro[tris(2-metilfenil)fosfina] [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (1,3 g, 2,12 mmol, 0,5%) y la reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (500 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera saturada (1 x 500 ml), después se filtró a través de un lecho de gel de sílice (150 g) y se aclaró con EtOAc al 20 % en hexanos. El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite en bruto, que se recristalizó en EtOAc en hexano (1:1) a -10 °C para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 242,2.

Etapa B: Ácido (E)-S-(3-(terc-butoxi)-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-cloroisonicotínico

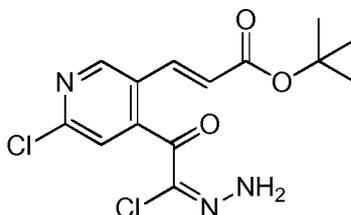
30

A una solución de 5-(3-(terc-butoxi)-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-cloroisonicotinato de (E)-metilo (1 g, 3,36 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución de hidróxido de litio hidratado (0,155 g, 3,69 mmol) en agua (2 ml), y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se diluyó con 5 ml de agua, y se acidificó lentamente con una solución enfriada en hielo 1 N de HCl (4,03 ml). El sólido de color blanco resultante se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 284,2.

35

Etapa C: 3-(6-cloro-4-((E)-2-cloro-2-hidrazonoacetil)piridin-3-il)acrilato de (E)-terc-butilo

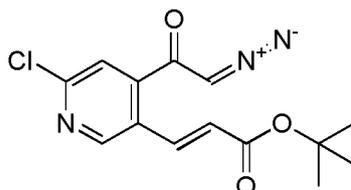
40



Se añadió DMF (25 µl, 0,323 mmol) a una suspensión de ácido (E)-5-(3-(terc-butoxi)-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-

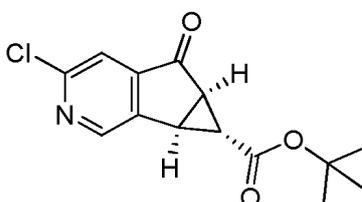
cloroisonicotínico (1,73 g, 6,10 mmol) en diclorometano (55 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, y se coevaporó con 1,2-dicloroetano. Se añadió DCM (24 ml) al residuo resultante, y la solución resultante se añadió a una solución de (isocianoimino)trifenilfosforano (2,77 g, 9,15 mmol) en DCM (14 ml) durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadió agua (6,6 ml, 366 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc:hexanos = 0:100 a 30:70) para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 344, 346, 348.

10 Etapa D: 3-(6-cloro-4-(2-diazoacetil)piridin-3-il)acrilato de (E)-terc-butilo



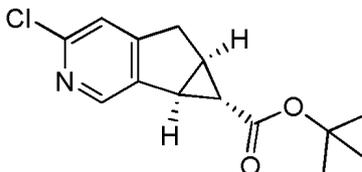
Se añadió bromuro de cinc anhidro (325 mg, 1,443 mmol) a una solución del compuesto 3-(6-cloro-4-((E)-2-cloro-2-hidrazonoacetil)piridin-3-il)acrilato de (E)-terc-butilo (2,09 g, 6,07 mmol) en DCM (20 ml) seguido de la adición gota a gota de diisopropiltilamina (1,2 ml, 8,42 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con sal tetrasódica del ácido etilendiamina tetraacético al 1 %, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró al vacío. El residuo en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc:hexanos = 0:100 a 30:70) para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 308, 310.

Etapa E: 3-cloro-5-oxo-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa-[4,5]ciclopenta-[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6R,6aS)-terc-butilo



Una solución de 2,2-bis((S)-4-fenil-4,5-dihidrooxazol-2-il)acetonitrilo (5,17 mg, 0,016 mmol), complejo de trifluorometanosulfonato de cobre (I) y tolueno (3,36 mg, 6,50 μ mol) y 2,6-di-terc-butilpiridina (29,2 μ l, 0,130 mmol) en THF (1 ml) se calentó a 25 °C, después se añadió gota a gota 3-(6-cloro-4-(2-diazoacetil)piridin-3-il)acrilato de (E)-terc-butilo (400 mg, 1,300 mmol) en THF (3 ml) durante 5 min. Después de 2,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (3 ml) y MTBE (3 ml), se lavó con ácido cítrico acuoso 0,5 M (6 ml), y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc: hexanos = 0:100 a 30:70) para proporcionar el compuesto del título. El e.e. se mejoró al 95 % por disolución en EtOAc (6 ml/g) y la eliminación del racemato por filtración. MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 267,1.

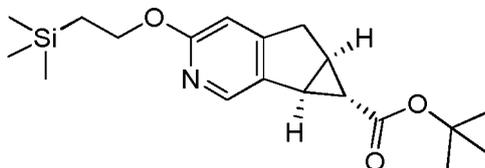
Etapa F: 3-cloro-5,5a,6,6a-tetrahidrociclo-propa[4,5]-ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo



Se añadió borohidruro sódico (1,6 mg, 0,071 mmol) a una solución de 3-cloro-5-oxo-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta-[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6R,6aS)-terc-butilo (20 mg, 0,071 mmol) en MeOH (0,4 ml) a 0 °C. Después de 30 minutos, la reacción se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado y se concentró al vacío. El residuo resultante se redisolvió en MTBE y se lavó una vez con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para dar el intermedio de alcohol. El intermedio de alcohol se disolvió en THF (400 μ l) y se trató con anhídrido trifluoroacético (2 equiv., 0,142 mmol) durante 30 minutos. Después, la reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió HCl acuoso concentrado (5 equiv, 0,355 mmol), seguido de la adición en porciones de polvo de cinc (9,3 mg, 0,142 mmol) durante 5 minutos. Después de agitar durante 15 minutos, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con MTBE dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al

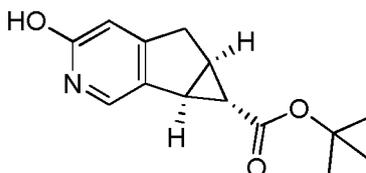
vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con EtOAc:hexanos = 10:90 a 20:80) para proporcionar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,27 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,18 (dd, $J = 6,35$ Hz, 12,2 Hz, 1H), 2,97 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 2,83 (d, $J = 6,35$ Hz, 1H), 2,37 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,09 (s a, 1H). MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 280,1.

5 Etapa G: 3-(2-(trimetilsilil)etoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo



10 A 3-cloro-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo (0,5 g, 1,882 mmol), carbonato de cesio (1,533 g, 4,70 mmol) y precatalizador BrettPhos™ (0,075 g, 0,094 mmol) en un vial en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron tolueno (5 ml) y agua (0,102 ml, 5,64 mmol). La reacción se desgasificó con burbujeo de nitrógeno durante 5 min, después se añadió 2-(trimetilsilil)etanol (0,405 ml, 2,82 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. Después, se añadieron agua (10 ml) y EtOAc (30 ml) y la capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

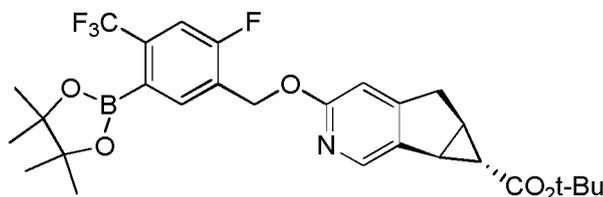
20 Etapa H: 3-hidroxi-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo



25 A una solución de 3-(2-(trimetilsilil)etoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo (200 mg, 0,575 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió agua (5 ml), seguido de ácido fosfórico (0,146 ml, 2,014 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19,5 h, después se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó al vacío para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CD_3Cl): δ : ppm 7,26 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,14-3,24 (m, $J = 18,39$, 6,26 Hz, 1H), 2,95 - 2,91 (m, 1H), 2,70-2,69 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,32 - 2,31 (m, 1H), 0,83 (s a, 1H). MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 248,1.

INTERMEDIO 5

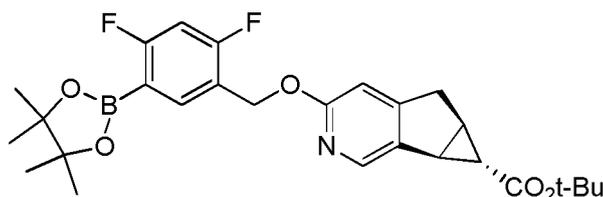
35 3-((2,4-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)encil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo



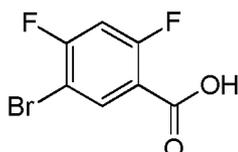
40 El Intermedio 5 se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al procedimiento del Intermedio 3 partiendo de los materiales de partida apropiados y usando los reactivos apropiados. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ : 8,03-8,12 (m, 1H), 7,81-7,93 (m, $J = 7,43$ Hz, 1H), 7,31-7,44 (m, $J = 10,17$ Hz, 1H), 6,51-6,65 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,14-3,24 (m, $J = 18,39$, 6,26 Hz, 1H), 2,93-3,05 (m, $J = 18,39$ Hz, 1H), 2,80-2,88 (m, $J = 5,09$ Hz, 1H), 2,30-2,43 (m, 1H), 1,57 (s, 6H), 1,34 (s, 12H), 1,12 (s a, 1H). MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 549,8.

45 INTERMEDIO 6

3-((2,4-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo

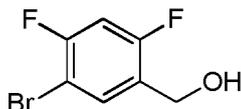


5 Etapa A: Ácido 5-bromo-2,4-difluoro-benzoico



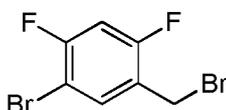
10 A una solución agitada de ácido 2,4-difluorobenzoico (40 g, 0,26 mol) en H₂SO₄ concentrado/TFA (1:5, 600 ml) a 0 °C se le añadió en porciones NBS (45 g, 0,26 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante una noche, después la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mayor parte del TFA se eliminó por evaporación. El residuo resultante se repartió parcialmente entre EtOAc y agua. La capa acuosa se separó y se extrajo con más EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron para dar el producto en bruto. El producto en bruto se suspendió en agua y PE. El sólido resultante se recogió por filtración, y después se cristalizó de nuevo en etanol para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,02 (dd, J = 9,78, 8,61 Hz, 1 H), 8,28 (t, J = 7,63 Hz, 1 H).

15 Etapa B: (5-Bromo-2,4-difluoro-fenil)-metanol



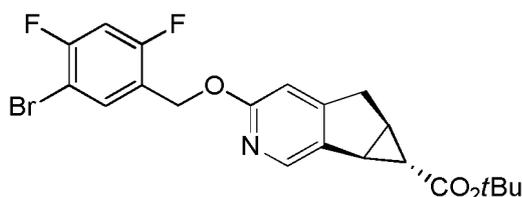
20 A una solución de ácido 5-bromo-2,4-difluoro-benzoico (45,2 g, 190 mmol) en THF anhidro (500 ml) enfriado en un baño de hielo se le añadió (CH₃)₂S.BH₃ (57 ml, 570 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadió cuidadosamente metanol (500 ml) para interrumpir la reacción, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se acidificó con HCl (1 N) a pH~5 y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 8/1) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,77 (s a, 2 H), 6,95 (t, J = 8,78 Hz, 1 H), 7,71 (t, J = 7,53 Hz, 1 H).

25 Etapa C: 1-Bromo-5-bromometil-2,4-difluoro-benceno



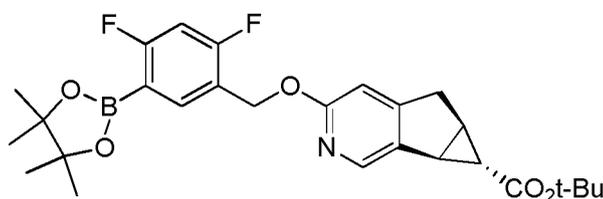
30 A una solución de (5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-metanol (35,2 g, 158 mmol) en DCM anhidro (800 ml) enfriada en un baño de hielo se le añadió gota a gota PBr₃ (42,7 g, 157,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la reacción se interrumpió con agua, y la capa acuosa se extrajo por DCM dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 50/1) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,43 (s, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 7,60 (t, J = 7,43 Hz, 1H).

35 Etapa D: 3-((5-bromo-2,4-difluorobencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo



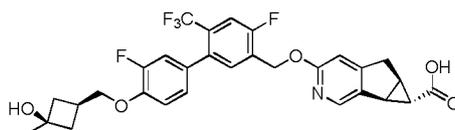
Una mezcla de 1-bromo-5-bromometil-2,4-difluoro-benceno (26,3 g, 77,4 mmol), el Intermedio 4 (19,1 g, 77,4 mmol) y Ag_2CO_3 (64 g, 232 mmol) en tolueno seco (600 ml) se calentó a 110 °C durante 12 h en una atmósfera de N_2 . Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (500 ml), y el precipitado resultante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 10/1 a 5/1) para dar el compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,16 (s, 1 H), 1,47 (s, 9 H), 1,57 (s, 1 H), 2,37 - 2,41 (m, 1 H), 2,87 (d, $J = 5,09$ Hz, 1 H), 2,98 - 3,03 (m, 1 H), 3,22 (dd, $J = 18,39, 6,26$ Hz, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 6,92 (t, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 7,67 - 7,74 (m, 1 H), 8,09 (s, 1 H). MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 452,3/454,3.

Etapa E: 3-((2,4-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo

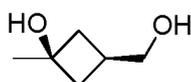


Una mezcla de 3-((5-bromo-2,4-difluorobencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo (3,0 g, 7,07 mmol), boronato 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,69 g, 10,6 mmol), KOAc (1,39 g, 14,14 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (517 mg, 0,71 mmol) en DMF anhidro (2 ml)/dioxano anhidro (6 ml) se cargó en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de N_2 y se calentó a 150 °C con irradiación con microondas durante 30 min. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 3/1) para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 500,2

Ejemplo 1

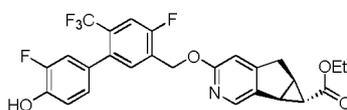


Ácido (5aR,6S,6aS)-3-([3',4'-difluoro-4'-((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)metoxi)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico



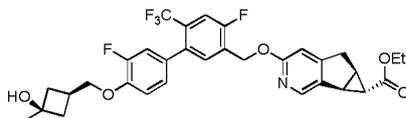
Etapa A: (1s,3s)-3-(hidroximetil)-1-metilciclobutanol A una solución de ácido (1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobu-

tanocarboxílico (2,00 g, 15,4 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota complejo de borano-THF (30,7 ml, 30,7 mmol). Se agitó a 0 °C durante una hora y a temperatura ambiente durante una noche. Se inactivó con metanol (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de hexanos: EtOAc, 100:0 a 50:50, para dar el compuesto del título. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 3,65 (t, 2H, $J = 5,1$ Hz), 2,17-2,21 (m, 2H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,83-1,87 (m, 2H), 1,39 (s, 3H).

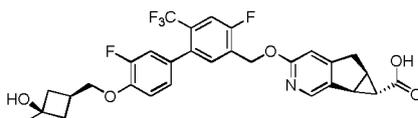


Etapa B: 3-([3',4'-difluoro-4'-hidroxi-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi)-5,5a,6,6a-

5 tetrahidrociclopropano[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo Una mezcla de 3-[[bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil]oxi]-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropano[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo (400 mg, 0,844 mmol), ácido (3-fluoro-4-hidroxifenil)borónico (198 mg, 1,27 mmol), y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio (II) (100 mg, 0,126 mmol) se
 10 desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces. Se añadieron THF (4 ml) y fosfato potásico tribásico 1 M (2,50 ml, 2,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante una noche. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (2 x 20 ml) y agua (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de hexanos: EtOAc, 100:0 a 80:20, para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 506,1.



15 Etapa C: 3-1[3',4'-difluoro-4'-(((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil) metoxi)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi]-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropano[4,5]ciclopenta [1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo A una solución de 3-[[3',4'-difluoro-4'-hidroxi-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi]-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropano[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo (202 mg, 0,400 mmol) en DCM (3 ml) a temperatura ambiente se añadieron (1s,3s)-3-(hidroximetil)-1-metilciclobutanol (46,4 mg, 0,400 mmol), diaceno-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (101 mg, 0,440 mmol) y trifetilfosfina unido a polímero (393 mg, 1,20 mmol) (~3 mmol/g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró a través de Celite™. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de hexanos: EtOAc 100:0 a 50:50) para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 604,3.

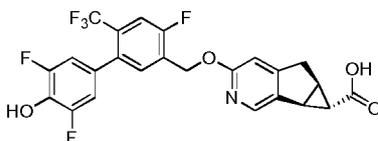


25 Etapa D: Ácido (5aR,6S,6aS)-3-[[3',4'-difluoro-4'-(((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil) metoxi)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi]-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropano[4,5]ciclopenta [1,2-c]piridin-6-carboxílico A una solución de 3-[[3',4'-difluoro-4'-(((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)metoxi)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi]-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropano[4,5]ciclopenta [1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo (100 mg, 0,166 mmol) en THF (0,9 ml) a temperatura ambiente se le añadieron metanol (0,6 ml), agua (0,6 ml), y NaOH 5 M (0,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se neutralizó con ácido fórmico (0,1 ml), y se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DMSO (1 ml) y acetonitrilo (1 ml), y se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 60 % en agua (ácido fórmico al 0,1 % como un modificador) inicialmente, aumentando al 70 % de acetonitrilo en agua. Las fracciones deseadas se recogieron y se liofilizaron para dar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,05 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 10,3 Hz), 7,47 (d, 1H, J = 7,1 Hz), 7,10 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 6,97-7,03 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,07 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 3,23 (dd, 1H, J = 19,3, 6,3 Hz), 3,03 (d, 1H, J = 18,5 Hz), 2,89 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 2,39-2,42 (m, 1H), 2,31-2,37 (m, 1H), 2,17-2,21 (m, 2H), 1,94-1,99 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,12 (t, 1H, J = 2,5 Hz). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 576,2.

40 Ejemplo 2

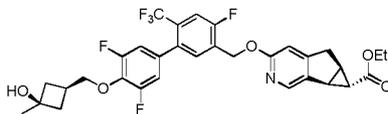


45 Ácido (5aR,6S,6aS)-3-[[3',4,5'-trifluoro-4'-(((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)metoxi)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi]-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropano[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico



50 Etapa A: 3-[[3',4,5'-trifluoro-4'-hidroxi-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi]-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropano[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo Una mezcla de 3-[[5-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)-bencil]oxi]-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropano[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo (850 mg, 1,79 mmol), ácido (3,5-difluoro-4-hidroxifenil)borónico (468 mg, 2,69 mmol), y cloro(2-

diciclohexil- fosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio (II) (212 mg, 0,269 mmol) se desgasificó y se purgó con nitrógeno tres veces. Se añadieron THF (12 ml) y fosfato potásico tribásico 1 M (5,40 ml, 5,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente, y se repartió entre EtOAc (2 x 40 ml) y agua (40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de hexanos: EtOAc, 100:0 a 50:50, para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 524,1.

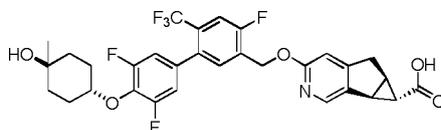


Etapa B: 3-[[3',4,5'-trifluoro-4'-(((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil) metoxi)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi]-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5] ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo A una solución de 3-[[3',4,5'-trifluoro-4'-hidroxi-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi]-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa-[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo (830 mg, 1,59 mmol) en DCM (4 ml) y THF (4 ml) a temperatura ambiente se le añadieron (1s,3s)-3-(hidroximetil)-1-metilciclobutanol (239 mg, 2,06 mmol), diaceno-1,2-dicarboxilato de *terc*-butilo (475 mg, 2,06 mmol) y trifenilfosfina unida a polímero (832 mg, 3,17 mmol) (~3 mmol/g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, y después se filtró a través de Celite™. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de hexanos: EtOAc, 100:0 a 50:50, para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 622,3.

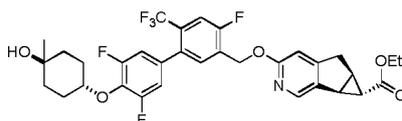


Etapa C: Ácido (5aR,6S,6aS)-3-[[3',4,5'-trifluoro-4'-(((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil) metoxi)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi]-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5] ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico A una solución de 3-[[3',4,5'-trifluoro-4'-(((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)metoxi)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi]-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5] ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo (632 mg, 1,02 mmol) en THF (6 ml) a temperatura ambiente se le añadieron metanol (4 ml), agua (4 ml), y NaOH 5 M (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se neutralizó con ácido fórmico (0,5 ml), y se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DMSO (3 ml) y acetonitrilo (3 ml), y se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 60 % en agua (ácido fórmico al 0,1 % como modificador) inicialmente, aumentando al 70 % de acetonitrilo en agua. Las fracciones deseadas se recogieron y se liofilizaron para dar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,05 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 6,90-6,95 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,14 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 3,26 (dd, 1H, J = 18,5, 6,3 Hz), 3,03 (d, 1H, J = 18,5 Hz), 2,90 (dd, 1H, J = 6,5, 2,0 Hz), 2,41 (td, 1H, J = 6,4, 3,3 Hz), 2,25-2,31 (m, 1H), 2,12-2,16 (m, 2H), 1,92-1,98 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,13 (t, 1H, J = 2,8 Hz). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 594,3.

Ejemplo 3

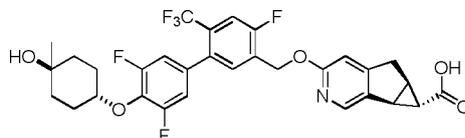


Ácido (5aR,6S,6aS)-3-[[3',4,5'-trifluoro-4'-(((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi]-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta [1,2-c]piridin-6-carboxílico



Etapa A: 3-1[3',4,5'-trifluoro-4'-(((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil) oxi)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi]-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5] ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo A una solución de 3-[[3',4,5'-trifluoro-4'-hidroxi-6-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi]-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa-[4,5]-ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo (400 mg, 0,764 mmol) en DCM (3 ml) y THF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadieron (1s,4s)-1-metilciclohexano-1,4-diol (129 mg, 0,993 mmol), diaceno-1,2-dicarboxilato de *di-terc*-butilo (229 mg, 0,993 mmol) y trifenilfosfina unida a polímero (401 mg, 1,53 mmol) (~3 mmol/g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se filtró a través de Celite™, y el filtrado se concentró a

presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con un gradiente de hexanos: EtOAc, 100:0 a 50:50, para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 636,5.



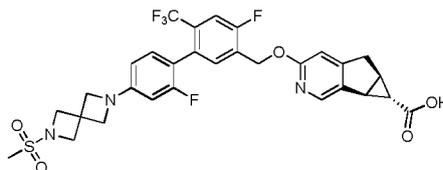
5

Etapa B: Ácido (5aR,6S,6aS)-3-([3',4,5'-trifluoro-4'-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)oxi)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta [1,2-c]piridin-6-carboxílico A una solución de 3-([3',4,5'-trifluoro-4'-((1r,4r)-4-hidroxi-4-metil-ciclohexil)oxi)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidro-ciclopropa[4,5]ciclopenta [1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo (170 mg, 0,267 mmol) en THF (1 ml) a temperatura ambiente se le añadieron metanol (0,6 ml), agua (0,6 ml), y NaOH 5 M (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se neutralizó con ácido fórmico (0,1 ml), y se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DMSO (2 ml) y acetonitrilo (2 ml), y se purificó por HPLC de fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 60 % en agua (ácido fórmico al 0,1 % como un modificador) inicialmente, aumentando al 70 % de acetonitrilo en agua. Las fracciones deseadas se recogieron y se liofilizaron para dar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 8,05 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 7,52 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 6,91-6,96 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,23 (dd, 1H, J = 19,3, 6,3 Hz), 3,03 (d, 1H, J = 18,5 Hz), 2,89 (d, 1H, J = 6,4 Hz), 2,41 (td, 1H, J = 6,4, 3,1 Hz), 1,93-1,99 (m, 2H), 1,83-1,89 (m, 2H), 1,77-1,81 (m, 2H), 1,45-1,52 (m, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,12 (t, 1H, J = 2,7 Hz). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 608,3.

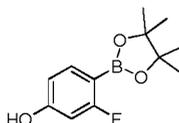
10

15

20 Ejemplo 4



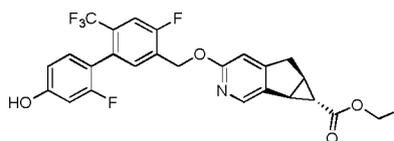
25 Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((2',4'-difluoro-4'-(6-(metilsulfonyl)-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]-ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico



30 Etapa A: 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol A una solución de 4-bromo-3-fluorofenol (1,00 g, 5,23 mmol, 1,0 equiv.) en dioxano (20 ml) se le añadieron AcOK (1,54 g, 15,7 mmol, 3,0 equiv.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,46 g, 5,75 mmol, 1,1 equiv.) y PdCl₂(dppf) (382 mg, 0,523 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se mezcló con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:EtOAc = 3:1 para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,61 (t, J = 7,6, 1H), 6,63-6,53 (m, 2H), 1,35 (s, 12H).

35

40

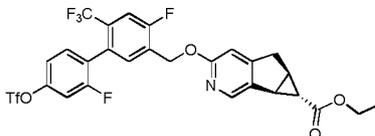


Etapa B: 3-((2',4'-difluoro-4'-hidroxi-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo A una solución de 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (100 mg, 0,420 mmol, 1,0 equiv.) en dioxano (2 ml) y H₂O (0,5 ml) se le añadieron K₂CO₃ (174 mg, 1,26 mmol, 3,0 equiv.), 3-((5-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)benil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo (199 mg, 0,420 mmol, 1,0 equiv.) y PdCl₂(dppf) (30,7 mg, 0,042 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla se le añadió agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa (EtOAc:

45

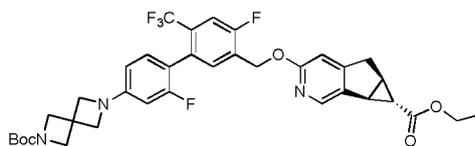
PE = 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,08 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 7,05 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,64-6,61 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 4,16 (c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,23 (dd, $J = 6,0$ Hz y 18,4 Hz, 1H), 3,01 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 2,94 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,48-2,44 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 4H). MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 506,1.

5



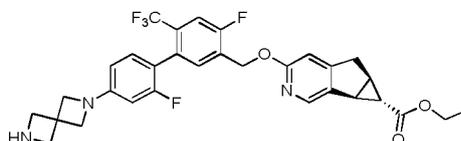
Etapa C: 3-((2',4-difluoro-6-(trifluorometil)-4'-(((trifluorometil)-sulfonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo A una solución de 3-((2',4-difluoro-4'-hidroxi-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo (80,0 mg, 0,158 mmol, 1,0 equiv.), Et_3N (47,9 mg, 0,474 mmol, 3,0 equiv.) en DCM (2 ml) se le añadió gota a gota $\text{PhN}(\text{Tf})_2$ (113 mg, 0,316 mmol, 2,0 equiv.) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. A la mezcla se le añadió agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa (EtOAc: PE = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,07 (s, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,37 (t, $J = 8,0$, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,16 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,23 (dd, $J = 6,0$ Hz y 18,0 Hz, 1H), 3,01 (d, $J = 18,0$ Hz, 1H), 2,93 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,47-2,45 (m, 1H), 1,29-1,22 (m, 4H). MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 638,0.

20



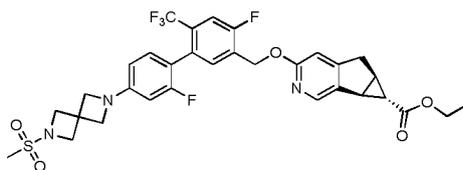
Etapa D: 3-((4'-(6-(terc-butoxicarbonil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)-2',4-difluoro-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo A una solución de 3-((2',4-difluoro-6-(trifluorometil)-4'-(((trifluorometil)-sulfonil)oxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo (70 mg, 0,110 mmol, 1,0 equiv.) en THF (2 ml) se le añadieron Xant-phos (12,7 mg, 0,022 mmol, 0,2 equiv.), ácido oxálico de 2,6-diazaespiro[3,3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (47,5 mg, 0,165 mmol, 1,5 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10,0 mg, 0,0110 mmol, 0,1 equiv.) y Cs_2CO_3 (107 mg, 0,330 mmol, 3,0 equiv.) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se mezcló con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por TLC preparativa (EtOAc: PE = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,07 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,03 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,23-6,16 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,16 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,22 (dd, $J = 6,8$ Hz y 18,4 Hz, 1H), 3,00 (d, $J = 18,4$ Hz, 1H), 2,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,47-2,43 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,27-1,26 (m, 4H). MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 686,2.

35

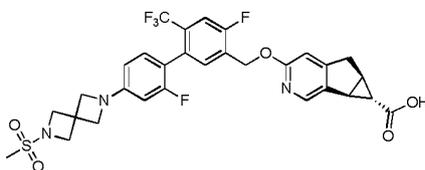


Etapa E: 3-((2',4-difluoro-4'-(2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo A una solución de 3-((4'-(6-(terc-butoxicarbonil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)-2',4-difluoro-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo (60 mg, 0,0875 mmol, 1,0 equiv.) en DCM (2,0 ml) se le añadió TFA (0,5 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se calentó a 40 °C y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla se le añadió agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para dar el producto en bruto que se purificó por TLC preparativa (EtOAc:PE, 1:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/e ($\text{M}+\text{H}^+$): 586,2.

45

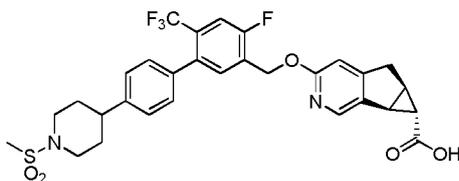


Etapa F: 3-((2',4-difluoro-4'-(6-(metilsulfonil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa-[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo A una solución de 3-((2',4-difluoro-4'-(2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]-ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo (20 mg, 0,0342 mmol, 1,0 equiv.), Et₃N (31,2 mg, 0,308 mmol, 9,0 equiv.) en DCM (2 ml) se le añadió gota a gota MsCl (11,8 mg, 0,103 mmol, 3,0 equiv.) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla se mezcló con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para dar el producto en bruto que se purificó por TLC preparativa (EtOAc: PE = 5:1) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,07 (s, 1H), 7,45 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,24-6,17 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,16 (s, 4H), 4,05 (s, 4H), 3,31-3,28 (m, 1H), 3,10 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,97-2,95 (m, 4H), 2,49-2,46 (m, 1H), 1,20-1,19 (m, 1H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 664,1.

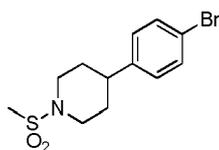


Etapa G: Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((2',4-difluoro-4'-(6-(metilsulfonil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa-[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico A una solución de 3-((2',4-difluoro-4'-(6-(metilsulfonil)-2,6-diazaespiro[3,3]heptan-2-il)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo (15,0 mg, 0,0226 mmol, 1,0 equiv.) en THF (1,0 ml), MeOH (1,0 ml) y H₂O (1,0 ml) se le añadió LiOH (5,40 mg, 0,226 mmol, 10,0 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se mezcló con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó al vacío para dar el producto en bruto que se purificó por HPLC de fase inversa (Gilson 281, YMC Actus Triart C18 (15x30 mm 5 uM), agua con gradiente de TFA al 0,1 %/CH₃CN) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,10 (s, 1H), 7,55 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,02 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,32-6,24 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,12 (s, 4H), 4,04 (s, 4H), 3,31-3,28 (m, 1H), 3,10 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,97-2,95 (m, 4H), 2,49-2,46 (m, 1H), 1,20-1,19 (m, 1H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 636,2.

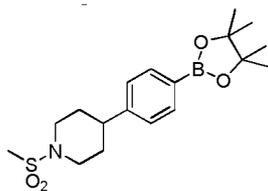
Ejemplo 5



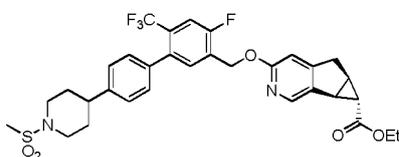
Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4-fluoro-4'-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa-[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico



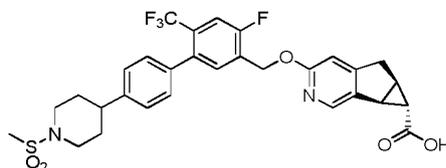
Etapa A: 4-(4-bromofenil)-1-(metilsulfonil)piperidina A una solución de 4-(4-bromofenil)piperidina (1 g, 4,16 mmol) en DCM (40 ml) se le añadieron DMAP (0,051 g, 0,415 mmol), trietilamina (0,723 ml, 5,18 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,357 ml, 4,58 mmol). La solución resultante se agitó a 20-24 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y NH₄Cl saturado/agua (1:1). La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío para dar un compuesto del título.



- 5 Etapa B: 1-(metilsulfonil)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina La solución de producto en bruto de la Etapa A (1,33 g, 4,16 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,11 g, 8,33 mmol) y acetato potásico (1,23 g, 12,49 mmol) en DMSO (17 ml) se roció con N₂ durante 15 minutos. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,609 g, 0,833 mmol) a la reacción. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante una noche, después se diluyó con H₂O y EtOAc. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por
- 10 cromatografía en columna (Biotage, columna de sílice de 50 g), eluyendo con hexano/EtOAc (80:20 a 20:80) para dar el compuesto del título.

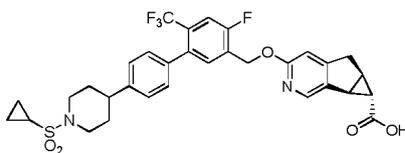


- 15 Etapa C: 3-((4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina)metilsulfonilo)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-(5aR,6S,6aS)-etilo A una solución del Intermedio 2 (50 mg, 0,105 mmol) en THF (3,0 ml), se le añadió 1-(metilsulfonil)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina (50,1 mg, 0,137 mmol) y se roció con N₂ durante 5 minutos. A esta solución se le
- 20 añadió precatalizador XPHOS de 2^a generación (8,3 mg, 0,011 mmol) y K₃PO₃/H₂O (0,211 ml, 1 mol/l). La mezcla resultante se roció con N₂ durante 5 minutos y se agitó a 65 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se repartió entre H₂O y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con hexano y EtOAc =100:0 a 30:70) para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 633,3.

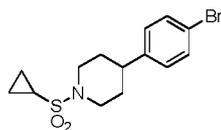


- 25 Etapa D: Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina)metilsulfonilo)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-(5aR,6S,6aS)-ácido A una solución del producto de la Etapa C (60 mg, 0,095 mmol) en THF/EtOH/H₂O (0,5/0,5/0,5 ml) se le añadió LiOH/H₂O (0,47 ml, 1 mol/l). La solución resultante se agitó a 20-24 °C durante 15 h. Después la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió de nuevo en CH₃CN/H₂O/DMSO (2/1/1 ml), se acidificó añadiendo ácido fórmico para ajustar el pH a 5, y directamente se purificó por HPLC preparativa (sobre una columna C18 usando un
- 30 gradiente de acetonitrilo en agua con ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, MeOD-d₄): δ: 8,06 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,31 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,22 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,71 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,27-3,22 (m, 1H), 3,04 (d, 1H), 2,93-2,86 (m, 6H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,45-2,42 (m, 1H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,14 (t, 1H, J = 2,5 Hz). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 605,25.

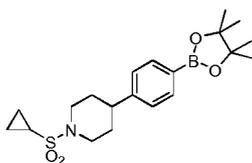
Ejemplo 6



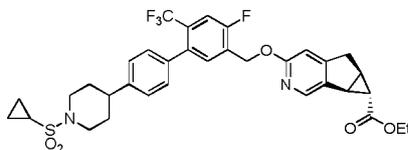
- 40 Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina)metilsulfonilo)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-(5aR,6S,6aS)-ácido



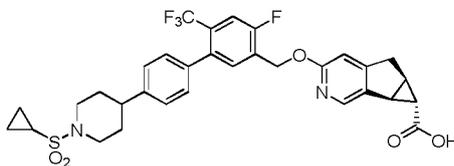
5 Etapa A: 4-(4-bromofenil)-1-(ciclopropilsulfonyl)piperidina A una solución de 4-(4'-bromofenil)piperidina (1 g, 4,15 mmol) en DCM (40 ml) se le añadieron DMAP (0,051 g, 0,415 mmol), trietilamina (0,723 ml, 5,18 mmol) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,644 g, 4,58 mmol). La solución resultante se agitó a 20-24 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y NH₄Cl saturado/agua (1:1). La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío para dar un compuesto del título.



10 Etapa B: 1-(ciclopropilsulfonyl)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina La solución del producto en bruto de la Etapa A (1,43 g, 4,15 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,106 g, 8,29 mmol) y acetato potásico (1,221 g, 12,44 mmol) en DMSO (17 ml) se roció con N₂ durante 15 minutos. Después, se añadió Pd(dppf)Cl₂ (0,607 g, 0,829 mmol) a la solución anterior. La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante una noche. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y EtOAc. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (columna Biotage de 50 g), eluyendo con hexano/EtOAc (80:20 a 20:80) para dar el compuesto del título.

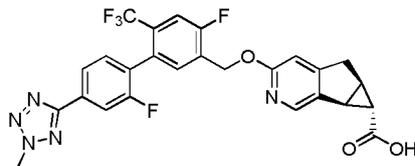


25 Etapa C: 3-((4'-(1-(ciclopropilsulfonyl)piperidin-4-il)-4-fluoro-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo A una solución del Intermedio 2 (50 mg, 0,105 mmol) en THF (1,0 ml) y el producto en bruto de la Etapa B (49,5 mg, 0,127 mmol) se roció con N₂ durante 10 minutos. A esta solución se le añadió precatalizador XPHOS de 2^a generación (8,3 mg, 0,011 mmol) y K₃PO₃/H₂O (0,211 ml, 1 mol/l). La mezcla resultante se roció con N₂ durante 10 minutos y se agitó a 66 °C durante 7 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre H₂O y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexano y EtOAc (100:0 a 40:60) para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 659.

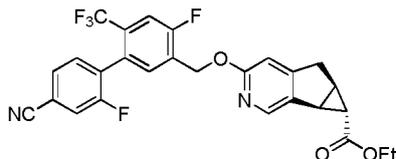


35 Etapa D: Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4'-(1-(ciclopropilsulfonyl)piperidin-4-il)-4-fluoro-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico A una solución del producto de la Etapa C (70 mg, 0,105 mmol) en THF/EtOH/H₂O (1/1/1 ml) se le añadió LiOH/H₂O (1,1 ml, 1 mol/l). La solución resultante se agitó a 20-24 °C durante 18 h. Después la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió de nuevo en CH₃CN/H₂O/DMSO (2/1/1 ml), se acidificó añadiendo ácido fórmico para ajustar el pH a 5, y directamente se purificó por HPLC preparativa (sobre una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, MeOD-d₄): δ: 8,05 (s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,44 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,21 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,69 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,88 (dd, 2H, J = 10,0, 2,0 Hz), 3,26-3,21 (m, 1H), 3,04-2,99 (m, 3H), 2,90-2,88 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,54-2,49 (m, 1H), 2,42-2,39 (m, 1H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,13-1,01 (m, 5H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 631.

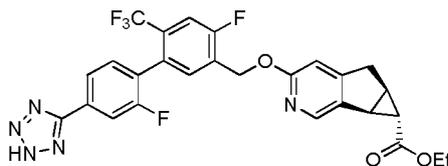
Ejemplo 7



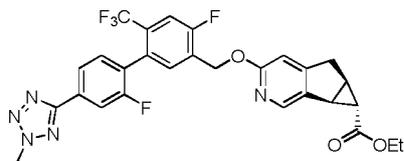
- 5 Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((2',4-difluoro-4'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico



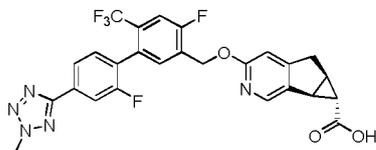
- 10 Etapa A: 3-((4'-ciano-2',4-difluoro-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo Una solución del Intermedio 2 (200 mg, 0,422 mmol) y ácido 4-ciano-2-fluorofenilborónico (156 mg, 0,633 mmol) en THF (4,2 ml) se roció con N₂ durante 10 minutos. A esta solución se le añadió precatalizador XPHOS de 2^a generación (33,2 mg, 0,042 mmol) y K₃PO₃/H₂O (0,843 ml, 1 mol/l). La solución se roció con N₂ durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 3 h. La reacción se repartió entre H₂O y EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage 25 g SNAP), eluyendo con hexano y EtOAc (100:0 a 50:50) para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 515.



- 20 Etapa B: 3-((2',4-difluoro-4'-(1H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo A una solución del producto de la Etapa A (50 mg, 0,097 mmol) en tolueno (3 ml) se le añadió azidotrimetilestaño (80 mg, 0,389 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 20 h. La reacción se repartió entre H₂O y EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage 25 g SNAP), eluyendo con hexano y EtOAc (100:0 a 50:50) para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 558.



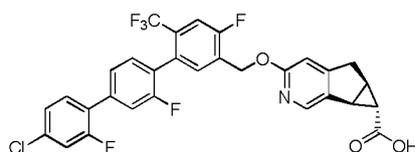
- 30 Etapa C: 3-((2',4-difluoro-4'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo A una solución del producto de la Etapa B (45,4 mg, 0,048 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron yodometano (6,03 µl, 0,097 mmol) y carbonato potásico (13,39 mg, 0,097 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20-24 °C durante 20 h. El producto se detectó por LCMS. La reacción se repartió entre H₂O y EtOAc (5/5 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con H₂O (3x5 ml) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto en bruto del título que contenía una cantidad traza de regioisómero. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 572.



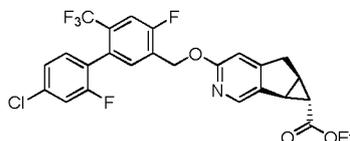
- 40 Etapa D: Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((2',4-difluoro-4'-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico A una solución del producto de la Etapa C (27,7 mg, 0,048 mmol) en THF/EtOH/H₂O (0,3/0,3/0,3 ml) se le añadió LiOH/H₂O (0,49 ml, 1 mol/l). La mezcla de

reacción se agitó a 20-24 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se disolvió de nuevo en CH₃CN/H₂O/DMSO (2/1/1 ml), se acidificó añadiendo ácido fórmico para ajustar el pH a 5, y se purificó directamente por HPLC preparativa (sobre una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, MeOD-d₄): δ: 8,05 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,88 (dd, 1H, J = 10,0, 1,0 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,41 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 6,70 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,44 (s, 3H), 3,23 (dd, 1H, J = 18,5, 6,5 Hz), 3,02 (d, 1H, J = 18,5 Hz), 2,91-2,89 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 1H), 1,13-1,12 (m, 1H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 544.

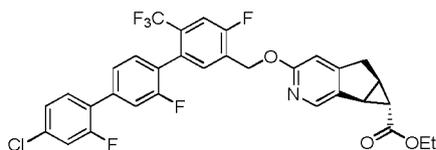
Ejemplo 8



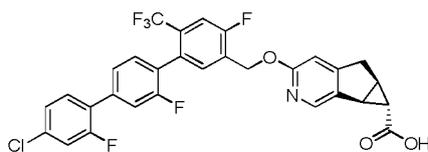
Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4'-cloro-2',2'',4-trifluoro-6-(trifluorometil)-[1,1':4',1''-terfenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico



Etapa A: 3-((4'-cloro-2',2'',4-trifluoro-6-(trifluorometil)-[1,1':4',1''-terfenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo Una solución del Intermedio 2 (500 mg, 1,054 mmol) y ácido 4-cloro-2-clorofenilborónico (276 mg, 1,581 mmol) en THF (10,5 ml) se roció con N₂ durante 10 minutos. A esta solución se le añadieron precatalizador XPHOS de 2^a generación (83 mg, 0,105 mmol) y K₃PO₃/H₂O (2,1 ml, 1 mol/l). La solución se roció con N₂ durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 12 h. La reacción se repartió entre H₂O y EtOAc (5/15 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice, y eluyendo con hexano y EtOAc (100:0 a 60:40). Las fracciones de producto impuras se recogieron y se purificaron de nuevo por HPLC preparativa (C-18 de fase inversa) y eluyendo con H₂O con TFA al 0,05 % y CH₃CN con TFA al 0,05 % para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 524.



Etapa B: 3-((4'-cloro-2',2'',4-trifluoro-6-(trifluorometil)-[1,1':4',1''-terfenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo Una solución del producto de la Etapa A, el compuesto 5-1 del Esquema 5 (50 mg, 0,095 mmol) y ácido 4-cloro-2-fluorofenilborónico (27,5 mg, 0,157 mmol) en dioxano (1 ml) se roció con N₂ durante 10 minutos. A esta solución se le añadieron precatalizador XPHOS de 2^a generación (11,26 mg, 0,014 mmol) y K₃PO₃/H₂O (0,286 ml, 1 mol/l). La solución se roció con N₂ durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 30 h. Después, la reacción se repartió entre H₂O y EtOAc (3 x 5 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron por HPLC preparativa (C-18 de fase inversa) eluyendo con H₂O con TFA al 0,05 % y CH₃CN con TFA al 0,05 % para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 618.



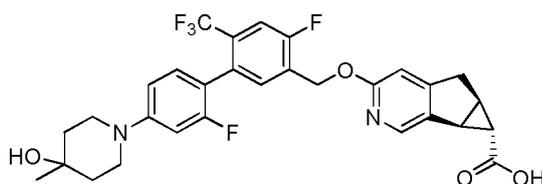
Etapa C: Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4'-Cloro-2',2'',4-trifluoro-6-(trifluorometil)-[1,1':4',1''-terfenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico A una solución del producto de la Etapa B (25 mg, 0,040 mmol) en THF/EtOH/H₂O (0,3/0,3/0,3 ml) se le añadió LiOH/H₂O (0,41 ml, 1 mol/l). La mezcla de reacción se agitó a 20-24 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo resultante se disolvió de nuevo en CH₃CN/H₂O/DMSO (1/0,5/0,5 ml), se acidificó añadiendo ácido fórmico para ajustar el pH a 5, y directamente se

purificó por HPLC preparativa (sobre una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, MeOD-d₄): δ: 8,05 (s, 1H), 7,63-7,53 (m, 3H), 7,43-7,30 (m, 5H), 6,71 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,22 (dd, 1H, J = 18,5, 6,5 Hz), 3,01 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 2,86-2,85 (m, 1H), 2,39-2,36 (m, 1H), 1,10-1,08 (m, 1H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 590.

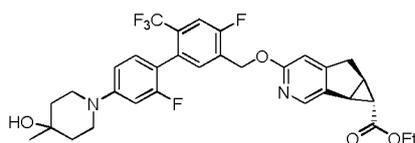
5 Los siguientes Ejemplos 9 y 10 se prepararon de una manera similar al Ejemplo 8 usando los intermedios apropiados y materiales de partida comercialmente disponibles.

Ej. N.º	Estructura	P.M.	Nombre del compuesto	LC/MS (ESI) observada [M+1] ⁺
9		544	Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4''-ciano-4-fluoro-6-(trifluorometil)-[1,1':4',1''-terfenil]-3-il) metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico	545
10		597	Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4-fluoro-4''-(metilsulfonil)-6-(trifluorometil)-[1,1':4',1''-terfenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico	598

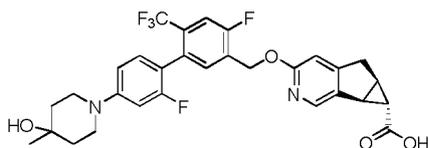
10 Ejemplo 11



15 Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((2',4-difluoro-4'-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico



20 Etapa A: 3-((2',4-difluoro-4'-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo Una solución del compuesto 5-1 del Esquema 5 (20 mg, 0,038 mmol), 4-metilpiperidin-4-ol HCl (11,58 mg, 0,076 mmol), precatalizador de RuPhos de 3ª generación (3,19 mg, 3,82 μmol), carbonato de cesio (37,3 mg, 0,115 mmol) se suspendieron en dioxano (1 ml) en un vial cerrado. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno, después se calentó a 80 °C durante 15 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre H₂O y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con hexano y EtOAc =100:0 a 20:80) para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 603,2

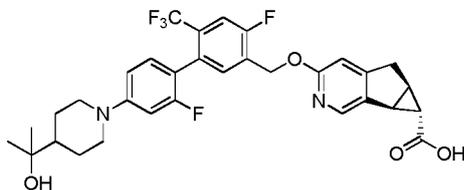


30 Etapa B: Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((2',4-difluoro-4'-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico A una solución del producto de la Etapa A (20 mg, 0,033 mmol) en THF/EtOH/H₂O (0,5/0,5/0,5 ml) se le añadió LiOH/ H₂O (0,17 ml, 1 mol/l). La solución resultante se agitó a 20-24 °C durante 15 h, y después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió de nuevo en CH₃CN/H₂O/DMSO (2/1/1 ml), se acidificó añadiendo ácido fórmico para ajustar el pH a 5, y se purificó directamente por HPLC preparativa (sobre una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, MeOD-d₄): δ: 8,05 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 8,5 Hz), 6,78-6,76 (m, 1H), 6,72-6,69 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,43-3,38 (m, 2H), 3,27-3,21

(m, 3H), 3,03 (d, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 1H), 1,72-1,69 (m, 4H), 1,26 (s, 3H), 1,14 (s a, 1H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 575,25.

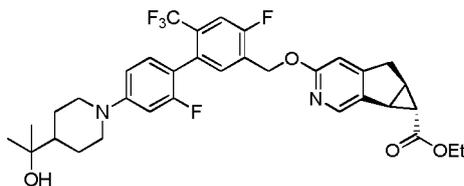
Ejemplo 12

5



Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((2',4-difluoro-4'-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclo-penta[1,2-c]piridin-6-carboxílico

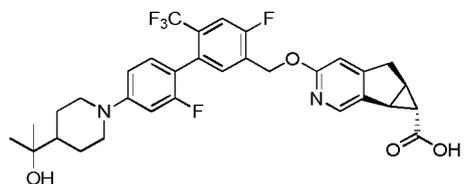
10



Etapa A: 3-((2',4-difluoro-4'-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclo-penta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo Una solución del compuesto 5-1 del Esquema 5 (50 mg, 0,095 mmol), 2-(piperidin-4-il)propan-2-ol (27,3 mg, 0,19 mmol), precatalizador de RuPhos de 3^a generación (8 mg, 9,5 μmol), carbonato de cesio (93 mg, 0,29 mmol) se suspendieron en dioxano (2 ml) en un vial cerrado. La reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno, después se calentó a 80 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se repartió entre H₂O y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con hexano y EtOAc =100:0 a 20:80) para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 631,3

15

20



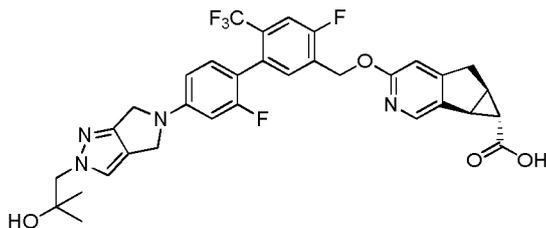
Etapa B: Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((2',4-difluoro-4'-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piperidin-1-il)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclo-penta[1,2-c]piridin-6-carboxílico A una solución del producto de la Etapa A (45 mg, 0,07 mmol) en THF/EtOH/H₂O (0,5/0,5/0,5 ml) se le añadió LiOH/H₂O (0,35 ml, 1 mol/l). La solución resultante se agitó a 20-24 °C durante 15 h. Después la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió de nuevo en CH₃CN/H₂O/DMSO (2/1/1 ml), se acidificó añadiendo ácido fórmico para ajustar el pH a 5, y directamente se purificó por HPLC preparativa (sobre una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, MeOD-d₄): δ: 8,05 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,43 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,02 (t, 1H, J = 9 Hz), 6,78-6,76 (m, 1H), 6,71-6,68 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,85 (d, 2H, J = 11,5 Hz), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,03 (d, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 1,88 (m, 2H), 1,46 (m, 3H), 1,18 (s, 6H), 1,13 (t, 1H, J = 3 Hz). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 603,28.

25

30

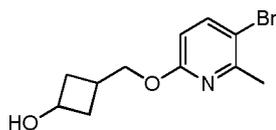
Ejemplo 13

35

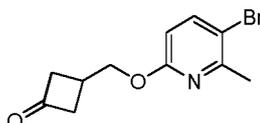


Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((2',4-difluoro-4'-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(2H,4H,6H)-il)-6-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclo-propa[4,5]ciclo-penta[1,2-c]piridin-6-carboxílico

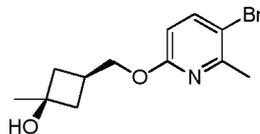
40



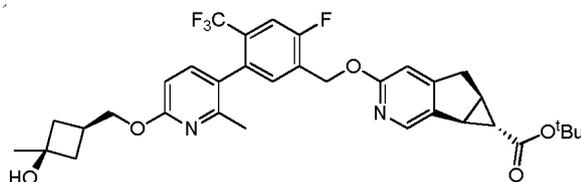
5 Etapa B: 3-(((5-bromo-6-metilpiridin-2-il)oxi)metil)ciclobutanol Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de (3-hidroxiciclobutil)metilo (10,0 g, 39,0 mmol), 5-bromo-6-metilpiridin-2-ol (8,80 g, 46,8 mmol) y K_2CO_3 (13,48 g, 98 mmol) en DMF (100 ml) se agitó a 100 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (300 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (100 mlx3), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EtOAc= 10:1 a 4:1) para dar el compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,59 (d, J = 8,61 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 8,61 Hz, 1 H), 4,21 (dd, J = 9,39, 6,65 Hz, 2 H), 2,42 - 2,56 (m, 4 H), 2,06 - 2,36 (m, 3 H), 1,70 - 1,91 (m, 2 H). MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 272,1/274,1



15 Etapa C: 3-(((5-bromo-6-metilpiridin-2-il)oxi)metil)ciclobutanona A una solución de 3-(((5-bromo-6-metilpiridin-2-il)oxi)metil)ciclobutanol (6,5 g, 23,9 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin (15,20 g, 35,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 h, después se vertió en una solución saturada enfriada y agitada de $NaHCO_3/Na_2S_2O_3$ (1:1, 150 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 30 min, después la capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (50 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 4:1) para dar el compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,62 (d, J = 8,61 Hz, 1 H), 6,46 (d, J = 8,61 Hz, 1 H), 4,41 (d, J = 6,26 Hz, 2 H), 3,15 - 3,25 (m, 2 H), 2,94 - 3,03 (m, 2 H), 2,82 - 2,92 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H). MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 270,0/272,0

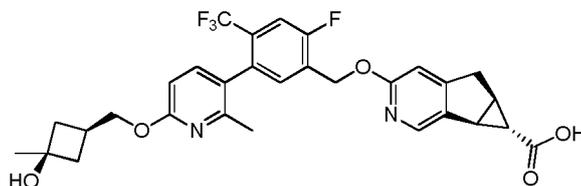


25 Etapa D: (1s,3s)-3-(((5-bromo-6-metilpiridin-2-il)oxi)metil)-1-metilciclobutanol A una solución de 3-(((5-bromo-6-metilpiridin-2-il)oxi)metil)ciclobutanona (5,1 g, 18,9 mmol) en THF (50 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (6,9 ml, 3 M en éter, 20,6 mmol). La mezcla se calentó a 10 °C y se agitó durante 4 h, después se añadió NH_4Cl acuoso saturado (100 ml) para interrumpir la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mlx3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 4:1) para dar el compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,60 (d, J = 8,61 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 8,61 Hz, 1 H), 4,23 (d, J = 5,48 Hz, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 2,17 - 2,27 (m, 2 H), 1,90 - 2,06 (m, 2 H), 1,40 (s, 3 H). MS (ESI) m/e ($M+H^+$): 286,0/288,0



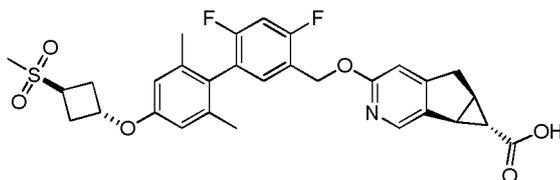
40 Etapa E: 3-((2-fluoro-5-(6-(((1s,3s)-3-hidroxi-3-metil-ciclobutil)metoxi)-2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropano[4,5]ciclopentano[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo Una mezcla de Pd(dppf) Cl_2 (0,506 g, 0,692 mmol), K_2CO_3 (2,390 g, 17,29 mmol), 3-((2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)-bencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropano[4,5]ciclopentano[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo (3,8 g, 6,92 mmol) y (1s,3s)-3-(((5-bromo-6-metilpiridin-2-il)oxi)metil)-1-metilciclobutanol (2,177 g, 7,61 mmol) en THF (15 ml)/agua (6 ml) en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de N_2 se irradió por microondas a 100 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con PE:AE = 3:1 para dar el compuesto del título. 1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ : 8,02 (s, 1 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 7,30 - 7,44 (m, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 6,61 (d, J = 8,22 Hz, 1 H), 5,45 (d, J = 3,52 Hz, 2 H), 4,25 (d, J = 6,26 Hz, 2 H), 3,14

- 3,26 (m, 1 H), 3,02 (s, 1 H), 2,78 - 2,88 (m, 1 H), 2,08 - 2,41 (m, 5 H), 2,01 (s, 3 H), 1,92 - 1,96 (m, 1 H), 1,43 (s, 9 H), 1,35 (s, 3 H), 1,07 (s, 1 H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 629,3

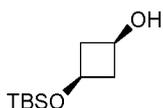


5 Etapa F: Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((2-fluoro-5-(6-(((1s,3s)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-metoxi)-2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidro-ciclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico Se añadió NaOH (0,445 g, 11,13 mmol) a una mezcla agitada de 3-((2-fluoro-5-(6-((3-hidroxi-3-metilciclobutil)metoxi)-2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluoro-metil)bencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-*tert*-butilo (3,5 g, 5,57 mmol) en THF (10 ml)/agua (10 ml)/MeOH (10 ml) La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h, después se acidificó con HCl 2 N (acuoso, 30 ml) a pH = 5, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice de 40 g SepaFlash®, Eluyente de gradiente de EtOAc al 0~50 %/PE a 10 15 40 ml/min) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ: 8,02 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 10,17 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 6,65 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,61 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 6,60 (d, J = 8,61 Hz, 1 H), 5,44 (d, J = 3,13 Hz, 2 H), 4,24 (d, J = 6,26 Hz, 2 H), 3,16 - 3,26 (m, 1 H), 2,95 - 3,05 (m, 1 H), 2,85 - 2,92 (m, 1 H), 2,40 (d, J = 3,13 Hz, 1 H), 2,09 - 2,35 (m, 3 H), 2,01 (d, J = 1,96 Hz, 3 H), 1,90 - 1,98 (m, 2 H), 1,32 - 1,38 (m, 3 H), 1,11 (d, J = 2,35 Hz, 1 H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 573,2.

20 Ejemplo 15



25 Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4,6-difluoro-2',6'-dimetil-4'-((1r,3r)-3-(metilsulfonil)ciclobutoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico



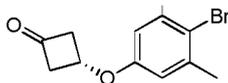
30 Etapa A: cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutanol A una solución de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutanol (5,0 g, 24,7 mmol) en metanol (20 ml) a 0 °C se le añadió en porciones NaBH₄ (1,04 g, 27,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, después, se añadió HCl (acuoso, 1 M) para interrumpir la reacción y los sólidos insolubles se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.



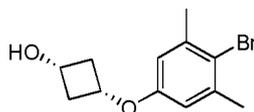
40 Etapa B: 4-Metilbencenosulfonato de cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutanol A una solución de cis-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutanol (5,00 g, 24,7 mmol), trietilamina (5,00 g, 49,4 mmol) en DCM seco (60 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (5,65 g, 29,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 15 h, después se enfrió a ta y se diluyó con DCM (100 ml). La capa de DCM se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice PE:EtOAc = 5:1, Fr = 0,4, para proporcionar el compuesto del título.



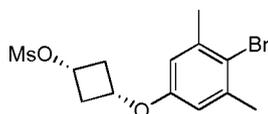
Etapa C: trans-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)ciclobutanol Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de *cis*-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutilo (8,7 g, 24,4 mmol), 4-bromo-3,5-dimetilfenol (5,89 g, 29,3 mmol), y Cs₂CO₃ (11,93 g, 36,6 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona seco (60 ml) se agitó a 90 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1, Fr = 0,43) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,53 (s, 2H), 4,88 - 4,78 (m, 1H), 4,68 - 4,57 (m, 1H), 2,53 - 2,45 (m, 2H), 2,41 (dd, *J* = 4,8, 6,8 Hz, 2H), 2,37 (s, 6H).



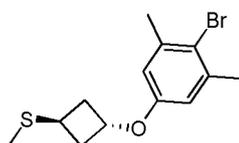
Etapa D: 3-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)ciclobutanona A una solución de *trans*-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)ciclobutanol (2,5 g, 9,22 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C se le añadió peryodinano de Dess-Martin (5,87 g, 13,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en una solución saturada enfriada y agitada de NaHCO₃/Na₂S₂O₃ (1:1; 50 ml). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 30 min, después las capas acuosas se separaron y se extrajeron con DCM (20 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, y se filtraron. El filtrado se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-25 % en hexanos, después EtOAc al 25 % en hexanos para dar el compuesto del título 3-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)ciclobutanona. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,61 - 6,56 (m, 2H), 4,98 - 4,85 (m, 1H), 3,54 - 3,40 (m, 2H), 3,30 - 3,15 (m, 2H), 2,37 (s, 6H)



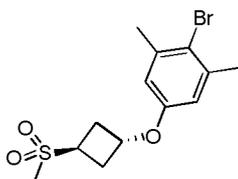
Etapa E: cis-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)ciclobutanol A una solución de 3-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)ciclobutanona (2,3 g, 8,55 mmol) en MeOH (20 ml) a 0 °C se le añadió en porciones NaBH₄ (0,388 g, 10,26 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. Después, se añadió HCl (acuoso, 1 M) para interrumpir la reacción y los sólidos insolubles se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró para dar un residuo, que se purificó por columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-40 % en hexanos, después EtOAc al 40 % en hexanos para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,56 (s, 2H), 4,14 - 4,29 (m, 1H), 4,04-4,07 (m, 1H), 2,90-2,94 (m, 2H), 2,06 - 2,11 (m, 2H), 2,34 (s, 6H).



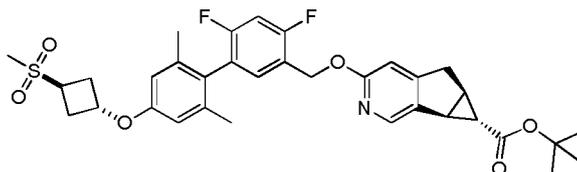
Etapa F: metanosulfonato de cis-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)ciclobutilo A una solución de *cis*-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)ciclobutanol (2,28 g, 8,41 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) y Et₃N (1,75 ml, 12,61 mmol) a 0 °C se le añadió MsCl (0,786 ml, 10,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Después, la mezcla se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EP/EtOAc = 4/1) para dar el compuesto del título.



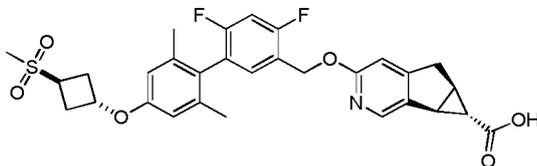
Etapa G: (trans-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)ciclobutil)(metil)sulfano Una mezcla de metanotiolato sódico (0,45 g, 6,44 mmol) y metanosulfonato de *cis*-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)ciclobutilo (1,5 g, 4,3 mmol) en NMP (20 ml) se puso en un tubo sellado. La mezcla de reacción se irradió en un horno de microondas a 100 °C durante 30 min. Después, la mezcla se enfrió a ta y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (8 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con EP/EtOAc = 20:1, para dar el compuesto del título.



5 Etapa H: 2-bromo-1,3-dimetil-5-((1r,3r)-3-(metilsulfonil)ciclobutoxi)benceno A una solución de (*trans*-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)ciclobutil)(metil)sulfano (1,2 g, 3,98 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 25 °C se le añadió mCPBA (1,65 g, 9,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4. Después, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado dos veces, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-50 % en hexanos, después EtOAc al 50 % en hexanos, para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 333,1/335,1

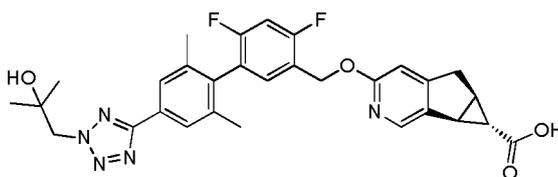


10 Etapa I: 3-((4,6-difluoro-2',6'-dimetil-4'-((1r,3r)-3-(metil-sulfonil)ciclobutoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidro-ciclopropa-[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo Una mezcla de 2-bromo-1,3-dimetil-5-((1r,3r)-3-(metilsulfonil)ciclobutoxi)benceno (800 mg, 2,40 mmol), K₂CO₃ (664 mg, 4,80 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio (156,0 mg, 0,240 mmol) y 3-((2,4-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclo-propa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-*terc*-butilo (1319 mg, 2,64 mmol) en THF (6 ml)/agua (2 ml) se irradió por microondas a 100 °C durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 5:1, Fr = 0,4) para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 626,1

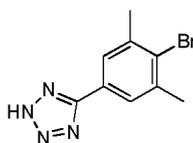


25 Etapa J: Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4,6-difluoro-2',6'-dimetil-4'-((1r,3r)-3-(metilsulfonil)-ciclobutoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]-ciclopenta-[1,2-c]piridin-6-carboxílico A una mezcla de 3-((4,6-difluoro-2',6'-dimetil-4'-((1r,3r)-3-(metilsulfonil)ciclobutoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-*terc*-butilo (976 mg, 1,56 mmol) en MeOH (3 ml)/THF (3 ml)/agua (3 ml) se le añadió NaOH (437 mg, 10,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, después se acidificó con HCl (2 N) a pH = 3, y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ: 8,05 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,22 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 9,59 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,90-4,01 (m, 1H), 3,18-3,25 (m, 1H), 3,02 (d, J = 18,39 Hz, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,52-2,64 (m, 2H), 2,42 (d, J = 3,13 Hz, 1H), 1,96-2,02 (m, 2H), 1,92 (s, 6H), 1,11 (s a, 1H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 570,1

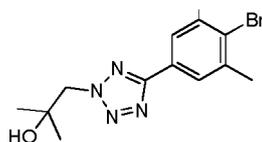
Ejemplo 16



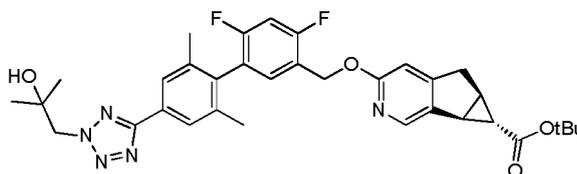
40 Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4,6-difluoro-4'-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2H-tetrazol-5-il)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico



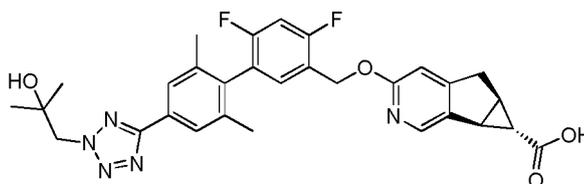
- 5 Etapa A: 5-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-2H-tetrazol A una solución de 4-bromo-3,5-dimetilbenzotrilo (2,30 g, 10,95 mmol) y trimetilsilil azida (2,52 g, 21,9 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadió dibutilestaño (0,545 g, 2,19 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 120 °C durante 18 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol, se concentró de nuevo, y después se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una solución al 10 % de bicarbonato sódico (30 ml). La capa orgánica se separó y se extrajo con una solución al 10 % de bicarbonato sódico (25 ml). Los extractos acuosos combinados se acidificaron a pH = 5 con una solución al 10 % de ácido clorhídrico y el sólido resultante se recogió por filtración. La torta de filtro se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ: 7,77 (s a, 2H), 2,49 (s a, 6H)



- 15 Etapa B: 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-2H-tetrazol-2-il)-2-metilpropan-2-ol Una mezcla de 2, 2-dimetiloxirano (3,59 g, 49,8 mmol), Cs₂CO₃ (4,06 g, 12,45 mmol) y 5-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-2H-tetrazol (2,1 g, 8,3 mmol) en DMF (20 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. Después, la mezcla se enfrió a ta y se repartió entre H₂O (30 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío para dar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 % en éter de petróleo) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,84 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,48 (s, 6H), 1,29 (s, 6H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 325,0.



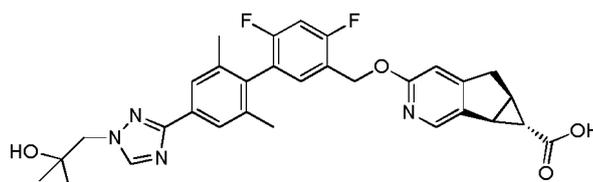
- 25 Etapa C: 3-((4,6-difluoro-4'-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil))-2H-tetrazol-5-il)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil-3-il]metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidro-ciclopropano[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo Una mezcla de 1-(5-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-2H-tetrazol-2-il)-2-metilpropan-2-ol (800 mg, 2,46 mmol), 3-((2,4-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidro-ciclopropano[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo (1228 mg, 2,460 mmol), K₂CO₃ (680 mg, 4,92 mmol) y [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (160 mg, 0,246 mmol) en THF (8 ml)/agua (2 ml) se irradió a 100 °C por microondas durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice SiO₂, eluyendo con EP/EtOAc = 2:1 para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,05 (s, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,94 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,17 (dd, J = 6,3, 18,4 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 2,88 (s, 1H), 2,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,40 - 2,29 (m, 2H), 2,09 (s, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,28 (s, 7H), 1,10 (t, J = 2,5 Hz, 1H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 618,3



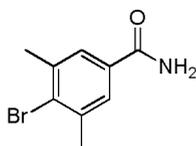
- 40 Etapa D: Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4,6-difluoro-4'-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil))-2H-tetrazol-5-il)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropano[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico Se añadió LiOH·H₂O (0,883 g, 21,05 mmol) a una mezcla agitada de 3-((4,6-difluoro-4'-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil))-2H-tetrazol-5-il)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il]metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropano[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo (1,3 g, 2,105 mmol) en MeOH (3 ml)/THF (3 ml)/agua (3 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h, después se acidificó con HCl 2 N a pH = 6, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (saturada, 15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión

reducida para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (HPLC preparativa en un instrumento GILSON 281 equipado con una Phenomenex Gemini C18 250*21,2 mm*4 um usando agua y acetonitrilo como eluyentes. Fase móvil A: agua (que contiene 0,01 mol/lTFA, v/v), fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 40-70 % de B, 0-12 min; 100 % de B, 10,5-12,5 min; 5 % de B, 13-15 min) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ: 8,03 (s, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,31 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,21 (dd, J = 6,3, 18,8 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 2,41 - 2,34 (m, 1H), 2,05 (s, 6H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (s a, 1H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 562,2.

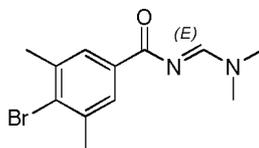
Ejemplo 17



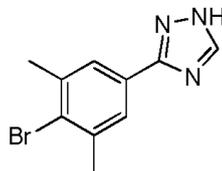
Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4,6-difluoro-4'-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico



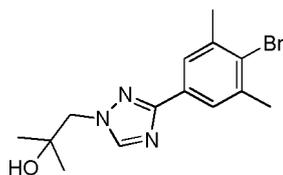
Etapa A: 4-bromo-3,5-dimetilbenzamida A una solución de 4-bromo-3,5-dimetilbenzonitrilo (1,0 g, 4,8 mmol) en DMSO (10 ml) a 0 °C se le añadieron H₂O₂ al 35 % (0,542 ml, 6,19 mmol) y K₂CO₃ (1,32 g, 9,52 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas y después se vertió en agua (50 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, después se lavó con agua dos veces, se secó en un horno para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,62 (s, 2H), 2,46 (s, 6H).



Etapa B: (E)-4-bromo-N-((dimetilamino)metileno)-3,5-dimetilbenzamida Una mezcla de 4-bromo-3,5-dimetilbenzamida (1,0 g, 4,4 mmol) y dimetilformamida dimetil acetal (1,76 ml, 13,2 mmol) se calentó a 120 °C durante 12 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C y se añadió éter de petróleo (40 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó en un horno para proporcionar el compuesto del título, que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,61 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 3,25 (d, J = 4,7 Hz, 6H), 2,45 (s, 6H). ESI-MS m/z [M + H]⁺: 283,1

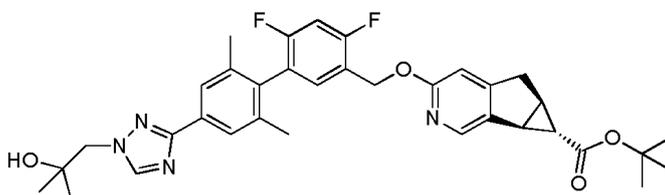


Etapa C: 3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-1H-1,2,4-triazol A una suspensión de (E)-4-bromo-N-((dimetilamino)metileno)-3,5-dimetilbenzamida (1,1 g, 3,9 mmol) en ácido acético (10 ml) a 0 °C se le añadió hidrazina hidrato (0,583 g, 11,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas, y después se concentró por evaporación. El sólido en bruto resultante se lavó con agua dos veces y se secó en un horno para dar el compuesto del título, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,38 (s a, 1H), 7,77 (s, 2H), 2,48 (s, 6H). ESI-MS m/z [M + H]⁺: 251,9



5 Etapa D: 1-(3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol A una solución de 3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-1H-1,2,4-triazol (300 mg, 1,19 mmol) y Cs₂CO₃ (582 mg, 1,79 mmol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió 2,2-dimetiloxirano (858 mg, 11,9 mmol). La solución resultante se agitó a 50 °C durante 12 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (20 ml). La fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (HPLC preparativa en un instrumento EG equipado con una Waters XSELECT C18 150*30 mm*5um usando agua y acetonitrilo como eluyentes.

10 Fase móvil A: agua (que contiene TFA al 0,1 %, v/v), fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 38-55 % de B, 13 min; 100 % de B, 2 min) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,50 (s, 1H), 7,79 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,47 (s, 6H), 1,25 (s, 6H). ESI-MS m/z [M + H]⁺: 324,0

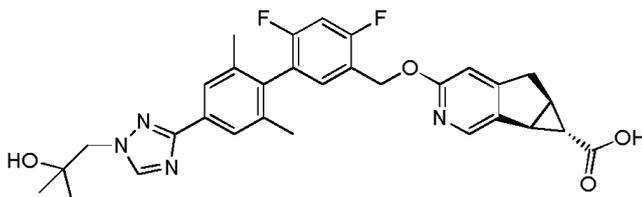


15 Etapa E: 3-((4,6-difluoro-4'-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclo-propa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo A una mezcla de 1-(3-(4-bromo-3,5-dimetilfenil)-1H-1,2,4-triazol-2-il)-2-metilpropan-2-ol (50 mg, 0,15 mmol), 3-((2,4-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo (92 mg, 0,19 mmol) y K₂CO₃ (63,9 mg, 0,463 mmol) en THF/H₂O (3:1,4 ml) se le añadió una cantidad catalítica de precatalizador XPhos de 2ª generación (12,1 mg, 0,015 mmol) en una protección de atmósfera de N₂. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a 100 °C con irradiación con microondas durante 30 min en una protección de atmósfera de N₂. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró con tierra de diatomeas y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua. La capa de agua se separó, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,45 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,32 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,23 (dd, J = 6,3, 18,8 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 1H), 2,05 (s, 5H), 1,46 (s, 8H), 1,26 (s, 6H), 1,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H). ESI-MS m/z [M + H]⁺: 617,2

20

25

30

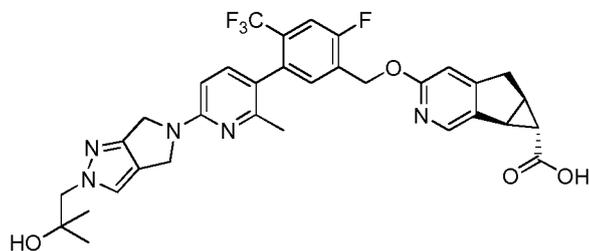


35 Etapa F: Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4,6-difluoro-4'-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclo-propa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico Se añadió hidróxido de litio hidrato (64 mg, 1,6 mmol) a una mezcla agitada de 3-((4,6-difluoro-4'-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidro-ciclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo (100 mg, 0,162 mmol) en MeOH/THF/H₂O (1:1:1,3 ml). La mezcla se agitó a 23 °C durante 2 h, después se acidificó con HCl 2 N a pH = 6, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 10:1) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,45 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,23 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,44 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 2,05 (s, 5H), 1,37 - 1,22 (m, 5H), 1,14 (s a, 1H). ESI-MS m/z [M + H]⁺: 561,2

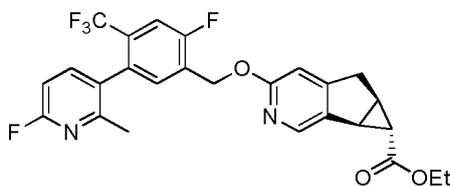
40

45

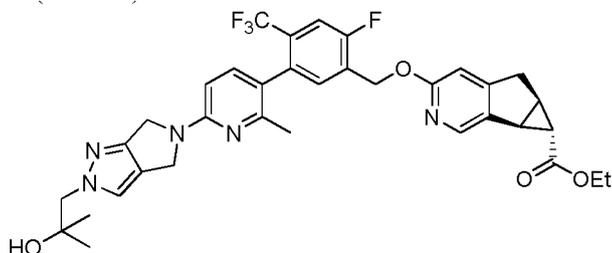
Ejemplo 18



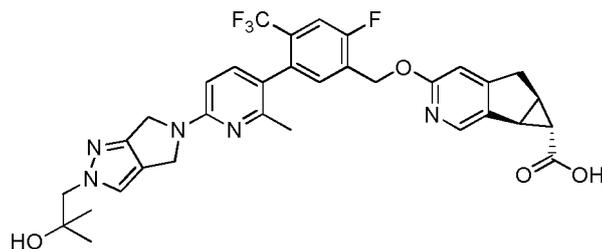
5 Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((2-fluoro-5-(6-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(2H,4H,6H)-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico



10 Etapa A: 3-((2-fluoro-5-(6-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(2H,4H,6H)-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo Una solución del Intermedio 2, 3-((5-bromo-2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo (300 mg, 0,633 mmol) y ácido (6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)borónico (108 mg, 0,696 mmol) en THF (6 ml) se desgasificó y se purgó con N₂ durante 5 minutos. A esta solución se le añadió el precatalizador XPHOS de 2^a generación (49,8 mg, 0,063 mmol) y K₃PO₃/H₂O (1,26 ml, 1 mol/l). La mezcla de reacción se desgasificó, se purgó con N₂ durante 5 minutos, y se agitó a 65 °C durante 3,5 h. Después, la mezcla de reacción se repartió entre H₂O y EtOAc (5/15 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano y EtOAc (90:10 a 30:70) para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e M+H⁺: 505



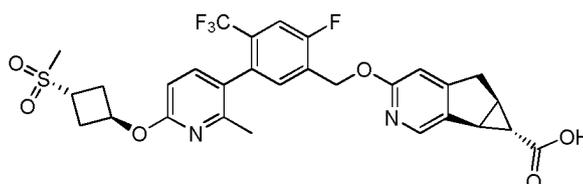
25 Etapa B: 3-((2-fluoro-5-(6-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(2H,4H,6H)-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo A una solución de 3-((2-fluoro-5-(6-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(2H,4H,6H)-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-etilo (25 mg, 0,050 mmol) suspendida en NMP (1 ml) en un vial para microondas, se le añadieron 1-(5,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirazol-2(4H)-il)-2-metilpropan-2-ol 2TFA (40,6 mg, 0,099 mmol) y base de Hunig (0,173 ml, 0,991 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1 día, después se trató con EtOAc/H₂O, y se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una fase normal de hexano y EtOAc (100:0 a 20:80) usando Silica ISCO 12 g (EtOAc al 0-80 %/Hexano) para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 666



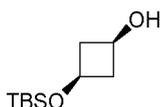
35

Etapa C: Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((2-fluoro-5-(6-(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)pirrolo[3,4-c]pirazol-5(2H,4H,6H)-il)-2-metilpiridin-3-il)-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico A una solución del producto de la Etapa B (18 mg, 0,027 mmol) en THF/EtOH/H₂O (0,5/0,5/0,5 ml) se le añadió LiOH/H₂O (0,135 ml, 1 mol/l). La mezcla de reacción se agitó a 20-24 °C durante 3 h y después se concentró. El residuo resultante se disolvió de nuevo en CH₃CN/H₂O/DMSO (1/0,5/0,5 ml), se acidificó añadiendo ácido fórmico para ajustar el pH a 5, y directamente se purificó por HPLC preparativa (sobre una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo en agua con ácido fórmico al 0,1 %) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ: 8,05 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 5,43-5,50 (m, 2 H), 4,59 (s, 4 H), 4,10 (s, 2 H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,03 (d, 1H), 2,90 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 2,42 (td, J = 6,4, 3,2 Hz, 1 H); 2,03 (d, J = 2,1 Hz, 3 H), 1,19 (s, 6 H); 1,12 (s, 1 H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 638

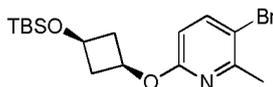
Ejemplo 19



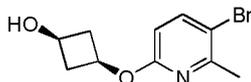
Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((2-fluoro-5-(2-metil-6-((1*r*,3*r*)-3-(metilsulfonil)ciclobutoxi)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico



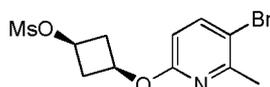
Etapa A: (1*s*,3*s*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutanol A una solución de 3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutanona (5,0 g, 24,7 mmol) en metanol (20 ml) a 0 °C se le añadió en porciones NaBH₄ (1,04 g, 27,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Después, se añadió lentamente HCl (ac., 1 M) para interrumpir la reacción y los productos insolubles se eliminaron por filtración. La mezcla de reacción se extrajo después con EtOAc (100 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.



Etapa B: 3-bromo-6-((1*s*,3*s*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutoxi)-2-metil-piridina Se añadió lentamente NaH (1,189 g, 29,7 mmol, 60%) a una solución de (1*s*,3*s*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutanol 4,01 g, 19,8 mmol) y 3-bromo-6-fluoro-2-metilpiridina (4,52 g, 23,8 mmol) en DMF (80 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después se añadió lentamente a hielo-agua. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (100 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 5:1) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 372,1/374,1

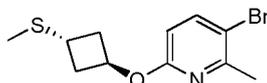


Etapa C: (1*s*,3*s*)-3-((5-bromo-6-metilpiridin-2-il)oxi)ciclobutanol A una solución de 3-bromo-6-((1*s*,3*s*)-3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)ciclobutoxi)-2-metilpiridina (6,8 g, 18,3 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se le añadió TBAF (36,5 ml, 36,5 mmol, 1 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a 16 °C durante 5 horas. Los productos volátiles se eliminaron, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc = 5/1, Fr = 0,4), eluyendo con EtOAc al 0-20 % en hexanos, para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 258,0/260,0

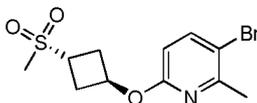


Etapa D: Metanosulfonato de (1*s*,3*s*)-3-((5-bromo-6-metilpiridin-2-il)oxi)ciclobutanol A una solución de (1*s*,3*s*)-3-((5-

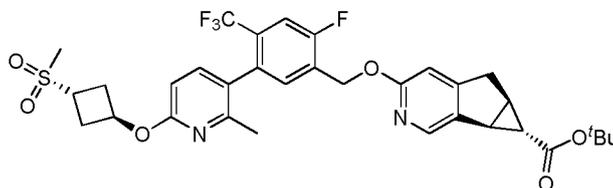
- bromo-6-metilpiridin-2-il)oxi)ciclobutanol (3,3 g, 12,8 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a 0 °C se le añadió Et₃N (3,56 ml, 25,6 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (2,19 g, 19,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 1 hora. Después, se añadió salmuera (4 ml) y 5 ml de DCM a la mezcla. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-40 % y después al 40 % en hexanos, para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 336,2/338,3



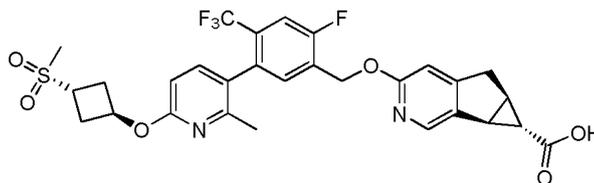
- 10 Etapa E: 3-bromo-2-metil-6-((1r,3r)-3-(metiltio)ciclobutoxi)piridina Se disolvieron metanotiolato sódico (2,1 g, 30 mmol) y metanosulfonato de (1s,3s)-3-((5-bromo-6-metilpiridin-2-il)oxi)ciclobutilo (3,6 g, 10,7 mmol) en NMP (6 ml), y después se calentó en un horno microondas a 100 °C durante 30 min en una atmósfera de N₂. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con EP/EtOAc = 20/1, para dar 3-bromo-2-metil-6-((1r,3r)-3-(metiltio)ciclo-butoxi)piridina en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 288,2/290,1



- 20 Etapa F: 3-bromo-2-metil-6-((1s,3s)-3-(metilsulfonil)ciclobutoxi)piridina A una mezcla de 3-Bromo-2-metil-6-((1r,3r)-3-(metiltio)ciclobutoxi)piridina (624 mg, 2,16 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadió TFA (0,167 ml, 2,16 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 min, después se añadió mCPBA (1,09 g, 5,41 mmol, 85%). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, seguido de la adición de NaHCO₃ (saturado, 5 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por TLC prep. (PE/EtOAc = 2/1, Fr = 0,35) para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 319,9/321,9



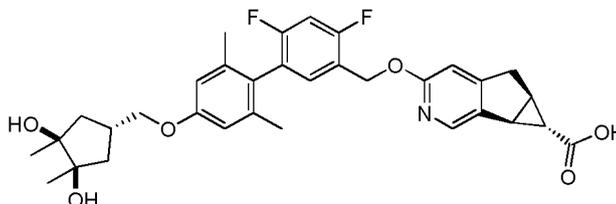
- 30 Etapa G: 3-((2-fluoro-5-(2-metil-6-((1s,3s)-3-(metilsulfonil)-ciclobutoxi)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa-[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo Una mezcla de 3-((2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)-bencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo (733 mg, 1,33 mmol), 3-bromo-2-metil-6-((1r,3r)-3-(metilsulfonil)-ciclobutoxi)piridina (356 mg, 1,1 mmol), K₂CO₃ (384,0 mg, 2,78 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio (72,5 mg, 0,111 mmol) en un codisolvente de THF (3 ml)/agua (1 ml) se irradió por microondas a 100 °C durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por TLC prep. (PE: EtOAc = 1:1, Fr = 0,41) para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 663,1.



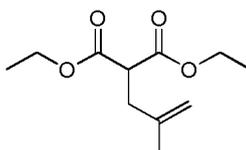
- 45 Etapa I: Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((2-fluoro-5-(2-metil-6-((1r,3r)-3-(metilsulfonil)-ciclobutoxi)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)bencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclo-propa[4,5]-ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico A una solución de 3-((2-fluoro-5-(2-metil-6-((1r,3r)-3-(metilsulfonil)ciclobutoxi)piridin-3-il)-4-(trifluoro-metil)bencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo (489 mg, 0,738 mmol) en un codisolvente de MeOH (5 ml), THF (4 ml) y agua (3 ml) se le añadió LiOH-H₂O (310 mg, 7,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se acidificó con HCl (2 N) a pH = 3, y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar ácido (5aR,6S,6aS)-3-((2-

fluoro-5-(2-metil-6-((1*r*,3*r*)-3-(metilsulfonyl)ciclobutoxi)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)bencil-oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico. El ácido se convirtió en la sal sódica usando NaOH acuoso 0,5 M. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,98 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 6,69 - 6,59 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 5,38 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 1H), 3,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 6H), 2,79 - 2,70 (m, 1H), 2,64 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,29 (s a, 1H), 2,05 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H). MS (ESI) *m/e* (M+H⁺): 607,1

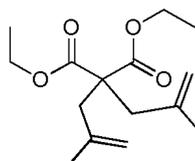
Ejemplo 20



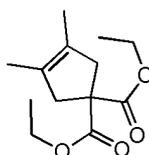
Ácido (5aR,6S,6aS)-3-(((1s,3R,4S)-3,4-dihidroxi-3,4-dimetilciclopentil)metoxi)-4,6-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa-[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico



Etapa A: 2-(2-Metilalil)malonato de dietilo Se añadió lentamente hidruro sódico (4,00 g, 100 mmol, 60%) a una mezcla agitada de malonato de dietilo (16 g, 100 mmol) en THF (160 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas en una atmósfera de N₂. Después, se añadió gota a gota 3-bromo-2-metilprop-1-eno (13,49 g, 100 mmol) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de amonio acuoso (saturado, 150 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), y se filtraron, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con (PE/EtOAc = 20:1 Fr = 0,4) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4,78 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,19 (c, *J* = 7,2 Hz, 4H), 3,57 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).



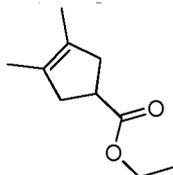
Etapa B: 2,2-bis(2-Metilalil)malonato de dietilo Se añadió NaH (0,762 g, 19,0 mmol, 60 %) a una mezcla agitada de 2-(2-metilalil)malonato de dietilo (3,4 g, 15,9 mmol) en THF (35 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Después, se añadió gota a gota 3-cloro-2-metilprop-1-eno (1,581 g, 17,46 mmol) a la mezcla, y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió cloruro de amonio acuoso (saturado, 30 ml) para interrumpir la reacción. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice SiO₂, eluyendo con (PE/EtOAc = 20:1 Fr = 0,46) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 4,78 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,10 (c, *J* = 7,3 Hz, 4H), 2,67 (s, 4H), 1,62 (s, 6H), 1,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H).



Etapa C: 3,4-Dimetilciclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dietilo Se disolvió 2,2-bis(2-metilalil)malonato de dietilo (8,5 g, 31,7 mmol) en tolueno seco (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió catalizador Hoveyda-Grubbs de 2^a generación (0,198 g, 0,317 mmol) a la mezcla de reacción y el matraz de reacción se evacuó y se llenó de nuevo con nitrógeno tres veces. Después, la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró al vacío.

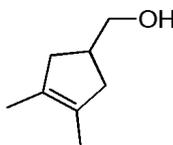
El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (HPLC preparativa en una Shimadzu LC-20AP Synergi 250*50 mm*10um usando agua y acetonitrilo como eluyentes. Fase móvil A: agua (que contiene TFA al 0,1 %, v/v), fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 45-75 % de B, 30 min; 100 % de B, 10,5-12,5 min; 5 % de B, 13-15 min, caudal: 80 ml/min; Detección de la longitud de onda: 205/215 para dar el compuesto del título.

5



Etapa D: 3,4-Dimetilciclopent-3-enocarboxilato de etilo Se disolvieron cloruro de litio (0,353 g, 8,32 mmol) y 3,4-dimetilciclopent-3-eno-1,1-dicarboxilato de dietilo (1,0 g, 4,2 mmol) en un codisolvente agua (0,5 ml)/DMSO (6 ml). La mezcla se radió por microondas a 200 °C durante 50 min en una atmósfera de nitrógeno, después la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (30 ml), se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

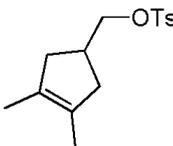
10



15

Etapa E: (3,4-dimetilciclopent-3-en-1-il)metanol Se añadió LiAlH₄ (561 mg, 14,8 mmol) a una mezcla agitada y enfriada de 3,4-dimetilciclopent-3-enocarboxilato de etilo (829 mg, 4,93 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se inactivó cuidadosamente con H₂O (5 ml), NaOH (15 %, 10 ml) y se agitó durante 15 min. Después, la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,71 - 3,68 (m, 2H), 2,09 - 2,00 (m, 2H), 1,77 - 1,71 (m, 1H), 1,71 - 1,67 (m, 2H), 1,62 (s a, 6H).

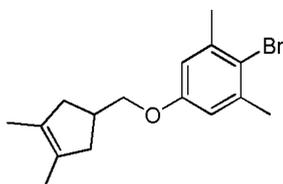
20



Etapa F: 4-Metilbencenosulfonato de (3,4-dimetilciclopent-3-en-1-il)metilo Una mezcla de (3,4-dimetilciclopent-3-en-1-il)metanol (1,0 g, 7,92 mmol), TsCl (3,02 g, 15,9 mmol) y Et₃N (3,31 ml, 23,8 mmol) en DCM seco (10 ml) se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente, y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE: EtOAc = 5:1 Fr = 0,58) para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,54 - 2,46 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,41 - 2,30 (m, 2H), 1,93 (d, J = 17,2 Hz, 2H), 1,51 (s, 6H).

25

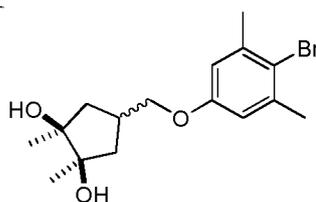
30



35

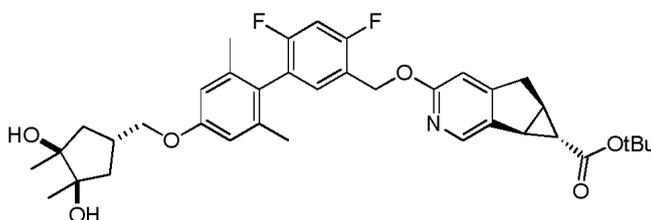
Etapa G: 2-bromo-5-((3,4-dimetilciclopent-3-en-1-il)metoxi)-1,3-dimetilbenceno Se añadió Cs₂CO₃ (1,743 g, 5,35 mmol) a una mezcla agitada de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (430 mg, 2,14 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de (3,4-dimetilciclopent-3-en-1-il)metilo (500 mg, 1,78 mmol) en NMP (10 ml) en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas en una atmósfera de N₂. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (18 ml). La capa orgánica se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 40:1) para dar el compuesto del título.

40



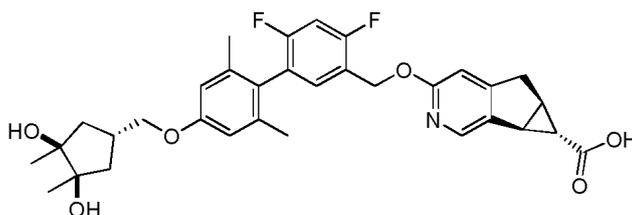
5 Etapa H: (1R,2S)-4-((4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)metil)-1,2-dimetilciclo-pentano-1,2-diol Una solución de óxido de osmio (VIII) (18,5 mg, 0,073 mmol) en un codisolvente de t-BuOH/agua (4:1,0,73 ml) se añadió a una solución agitada de 2-bromo-5-((3,4-dimetilciclo-pent-3-en-1-il)metoxi)-1,3-dimetilbenceno (450 mg, 1,46 mmol) y 4-óxido de 4-metilmorfolina (511 mg, 4,37 mmol) en acetona (10 ml) y agua (1 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 h, después la reacción se interrumpió mediante la adición de Na₂SO₃ sólido (0,3 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, y después se diluyó con DCM (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), seguido de una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml), agua (40 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice SiO₂, eluyendo con EP/EtOAc = 10/1 a 1/1 para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 11,51 (s, 2H), 8,88 (s, 2H), 8,50 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,25 - 7,24 (m, 1H), 7,03 (s, 6H), 6,70 - 6,60 (m, 2H), 6,20 - 6,10 (m, 2H), 5,80 (s, 6H).

15



20 Etapa I: 3-((4'-(((1s,3R,4S)-3,4-dihidroxi-3,4-dimetil-ciclopentil)metoxi)-4,6-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo Una mezcla de 4-((4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)metil)-1,2-dimetilciclo-pentano-1,2-diol (93 mg, 0,27 mmol), 3-((2,4-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo (162 mg, 0,325 mmol), K₂CO₃ (93,4 mg, 0,677 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)-ferroceno paladio (17,66 mg, 0,027 mmol) en un codisolvente de THF (2 ml)/agua (0,5 ml) se irradió con microondas a 100 °C durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (20 ml x 3) y la capa orgánica se lavó con agua, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por TLC prep. (SiO₂, PE: EtOAc = 2:1 Fr = 0,2) para dar el compuesto del título. La estructura se confirmó por NOE. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 636,1

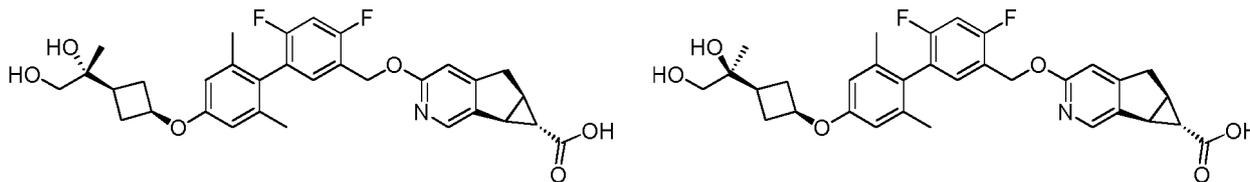
30



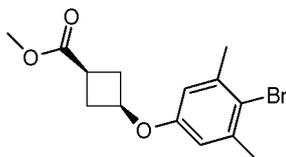
35 Etapa J: Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4'-(((1s,3R,4S)-3,4-dihidroxi-3,4-dimetilciclopentil)-metoxi)-4,6-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclo-propa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico Una mezcla de 3-((4'-(((1s,3R,4S)-3,4-dihidroxi-3,4-dimetilciclopentil)metoxi)-4,6-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclo-propa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo (65 mg, 0,10 mmol) en un codisolvente de MeOH (6 ml), THF (3 ml) y agua (3 ml) se le añadió LiOH-H₂O (64,4 mg, 1,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h, después se acidificó con HCl (2 N) a pH = 5, y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto que se purificó por HPLC prep. (HPLC preparativo en un instrumento GILSON 281 equipado con una Phenomenex Gemini C18 250*21,2 mm*4um usando agua y acetonitrilo como eluyentes. Fase móvil A: agua (que contiene 0,01 mol/l de TFA, v/v), fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 39-69 % de B, 0-12 min; 100 % de B, 10,5-12,5 min; 5 % de B, 13-15 min) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ: 8,02 - 7,93 (m, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 1H), 7,08 - 6,98 (m, 1H), 6,64 (s, 3H), 5,36 - 5,31 (m, 2H), 3,87 - 3,80 (m, 2H), 3,23 - 3,13 (m, 1H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,73 - 2,61 (m, 1H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,91 (d, J = 2,0 Hz, 7H), 1,67 - 1,55 (m, 2H), 1,21 (s, 6H), 1,07 - 0,99 (m, 1H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 580,2

45

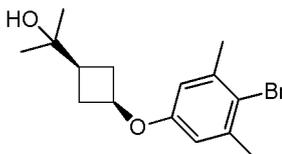
Ejemplo 21 y 22



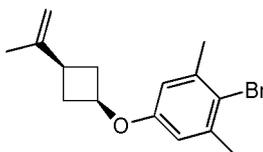
- 5 Ácido (5a*R*,6*S*,6a*S*)-3-((4'-((1*R*,3*S*)-3-((*S*)-1,2-dihidroxiopropan-2-il)ciclobutoxi)-4,6-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclo-penta[1,2-c]piridin-6-carboxílico y ácido (5a*R*,6*S*,6a*S*)-3-((4'-((1*S*,3*S*)-3-((*R*)-1,2-dihidroxiopropan-2-il)ciclobutoxi)-4,6-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclo-penta[1,2-c]piridin-6-carboxílico



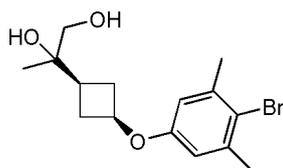
- 10 Etapa A: Se añadió 3-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)ciclobutanocarboxilato de (1*s*,3*s*)-metilo DIAD (3,73 ml, 19,2 mmol) a una mezcla agitada y enfriada de 3-hidroxociclobutanocarboxilato de (1*r*,3*r*)-metilo (2,0 g, 15,4 mmol), 4-bromo-3,5-dimetilfenol (3,09 g, 15,4 mmol) y Ph₃P (4,84 g, 18,4 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h, y después se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice SiO₂, eluyendo con PE/EtOAc = 10/1 para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 2,37 (s, 6 H), 2,40 - 2,50 (m, 2 H), 2,66 - 2,89 (m, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 4,47 - 4,63 (m, 1 H), 6,56 (s, 2 H).



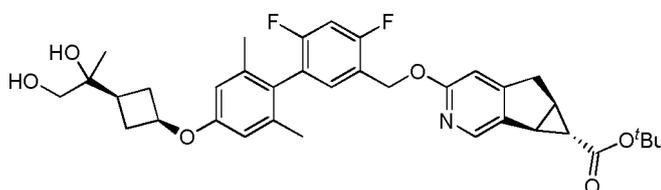
- 20 Etapa B: 2-((1*s*,3*s*)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)ciclobutil)propan-2-ol Se añadió bromuro de metilmagnesio (13,20 ml, 39,6 mmol) se añadió a una mezcla agitada y enfriada de 3-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)ciclobutano-carboxilato de (1*s*,3*s*)-metilo (3,1 g, 9,9 mmol) en THF (40 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a 22 °C durante 2 h. Después, la mezcla se inactivó con NH₄Cl (saturado, 50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.



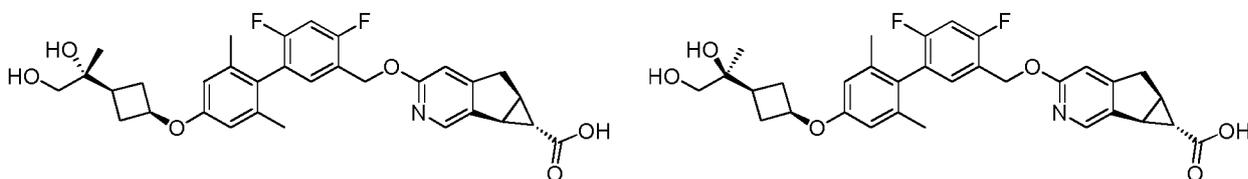
- 30 Etapa C: 2-bromo-1,3-dimetil-5-((1*s*,3*s*)-3-(prop-1-en-2-il)ciclobutoxi)benzeno Se añadió lentamente SOCl₂ (0,524 ml, 7,18 mmol) a una mezcla agitada y enfriada de 2-((1*s*,3*s*)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)ciclobutil)propan-2-ol (1,5 g, 4,79 mmol) en tolueno (40 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Después, se añadió una solución de DABCO (1,343 g, 11,97 mmol) en tolueno (5 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h, después se inactivó con NH₄Cl (saturado, 20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (HPLC preparativa en un instrumento GILSON 281 equipado con una Waters XSELECT C18 150*30 mm*5um usando agua y acetonitrilo como eluyentes. Fase móvil A: agua (que contiene TFA al 0,1 %, v/v), fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 79-97 % de B, 0-10 min; 100 % de B, 10,5-12,5 min; 5 % de B, 13-15 min) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,72 (s, 3 H), 1,96 - 2,07 (m, 2 H), 2,38 (s, 6 H), 2,45 - 2,57 (m, 1 H), 2,58 - 2,72 (m, 2 H), 4,45 - 4,56 (m, 1 H), 4,74 (d, *J* = 26,4 Hz, 2 H), 6,59 (s, 2 H).



5 Etapa D: 2-((1s,3s)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)ciclobutil)propano-1,2-diol Se añadió óxido de osmio (VIII) (0,089 ml, 0,285 mmol, 0,3 M en agua/tBuOH (9/1)) a una solución agitada de 2-bromo-1,3-dimetil-5-((1s,3s)-3-(prop-1-en-2-il)ciclobutoxi)benceno (420 mg, 1,42 mmol) y 4-óxido de 4-metilmorfolina (500 mg, 4,27 mmol) en MeCN (15 ml) y agua (1,5 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 24 °C durante 6 h. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de Na₂SO₃ sólido (2 g) y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se diluyó con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml), seguido de NaHCO₃ saturado (40 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y los volátiles se eliminaron al vacío para dar el compuesto del título, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.



15 Etapa E: 3-((4'-((1s,3s)-3-(1,2-Dihidroxiopropan-2-il)ciclobutoxi)-4,6-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]-ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo Una mezcla de 2-((1s,3s)-3-(4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)ciclobutil)propano-1,2-diol (200 mg, 0,607 mmol), K₂CO₃ (210 mg, 1,52 mmol), 3-((2,4-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo (364 mg, 0,729 mmol) y precatalizador XPHOS de 2ª generación (47,8 mg, 0,061 mmol) en THF (3 ml) y agua (1 ml) se cerró herméticamente en un vial de 10 ml/autoclave y se agitó a 100 °C durante 0,5 h bajo protección en una atmósfera de N₂ con irradiación con microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (8 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml). La capa de agua se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. (HPLC preparativa en un instrumento GILSON 281 equipado con una Phenomenex Synergi C18 250*21,2 mm*4um usando agua y acetonitrilo como eluyentes. Fase móvil A: agua (que contiene TFA al 0,1 %, v/v) fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 59-89 % de B, 0-10 min; 100 % de B, 10,5-12,5 min; 5 % de B, 13-15 min) para dar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ: 1,10 (s, 3 H), 1,16 (s, 1 H), 1,46 (s, 9 H), 1,93 (s, 6 H), 2,01 - 2,21 (m, 3 H), 2,32 - 2,50 (m, 3 H), 2,91 (d, J = 5,48 Hz, 1 H), 3,03 - 3,17 (m, 1 H), 3,24 - 3,28 (m, 1 H), 3,32 (s, 2 H), 4,40 - 4,64 (m, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 6,60 (s, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 7,09 (t, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,27 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 622,2



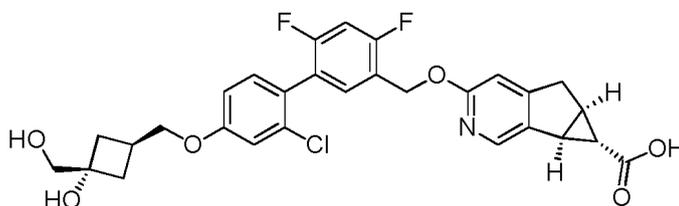
35 Etapa F: Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4'-((1R,3S)-3-((S)-1,2-dihidroxiopropan-2-il)ciclobutoxi)-4,6-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]-ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico y ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4'-((1S,3S)-3-((R)-1,2-dihidroxiopropan-2-il)ciclobutoxi)-4,6-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico Se resolvió 3-((4'-((1s,3s)-3-(1,2-dihidroxiopropan-2-il)ciclobutoxi)-4,6-difluoro-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo por SFC (método: "Columna: Chiralpak AD-H 250x4,6 mm de D.I., 5um Fase móvil: 40 % de metanol (DEA al 0,05 %) en CO₂ Caudal: 2,5 ml/min Longitud de onda: 220 nm") para dar el primer isómero pico con un tiempo de retención más corto, y el segundo isómero pico con un tiempo de retención más largo.

45 El primer isómero pico (74 mg, 0,12 mmol) se añadió a una mezcla agitada de hidróxido de litio-H₂O (74,9 mg, 1,79 mmol) en MeOH (3 ml)/THF (2 ml)/agua (1 ml), y la reacción se agitó a 25 °C durante 68 h. La mezcla se acidificó con HCl 2 N a pH = 3, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (8 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. (HPLC preparativa en un instrumento GILSON 281 equipado con una Phenomenex Synergi C18 250*21,2 mm*4um usando agua y acetonitrilo como eluyentes. Fase móvil A: agua (que

contiene TFA al 0,1 %, v/v), fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 37-67 % de B, 0-10 min; 100 % de B, 10,5-12,5 min; 5 % de B, 13-15 min) para dar el isómero I en forma del ácido carboxílico. El ácido se convirtió en su sal sódica usando NaOH 0,5 M. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ: 1,08 (s, 1 H), 1,10 (s, 3 H), 1,92 (s, 6 H), 2,01 - 2,22 (m, 3 H), 2,31 - 2,50 (m, 3 H), 2,79 - 2,89 (m, 1 H), 2,96 - 3,07 (m, 1 H), 3,17 - 3,26 (m, 1 H), 3,32 (s, 2 H), 4,46 - 4,59 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 6,60 (s, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 7,05 (t, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 7,24 (t, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1 H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 566,2

El segundo isómero pico (112 mg, 0,180 mmol) se añadió a una mezcla agitada de hidróxido de litio-H₂O (113 mg, 2,70 mmol) en MeOH (3 ml)/THF (2 ml)/agua (1 ml) y la reacción se agitó a 25 °C durante 68 h. La mezcla se acidificó con HCl 2 N a pH = 3, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (8 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. (HPLC preparativa en un instrumento GILSON 281 equipado con una Phenomenex Synergi C18 250*21,2 mm*4um usando agua y acetonitrilo como eluyentes. Fase móvil A: agua (que contiene TFA al 0,1 %, v/v), fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 38-68 % de B, 0-10 min; 100 % de B, 10,5-12,5 min; 5 % de B, 13-15 min) para dar el isómero II en forma del ácido carboxílico. El ácido se convirtió en su sal sódica usando NaOH 0,5 M. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ: 1,08 (s, 1 H), 1,10 (s, 3 H), 1,92 (s, 6 H), 2,01 - 2,20 (m, 3 H), 2,31 - 2,50 (m, 3 H), 2,81 - 2,87 (m, 1 H), 2,95 - 3,05 (m, 1 H), 3,16 - 3,26 (m, 1 H), 3,32 (s, 2 H), 4,46 - 4,58 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 6,59 (s, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 7,05 (t, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 7,23 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 566,2

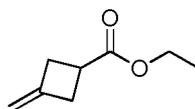
20 Ejemplo 23 y 24



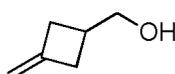
25 Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((2'-cloro-4,6-difluoro-4'-(((1r,3r)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)-ciclobutil)-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclo-propa[4,5]ciclopenta-[1,2-c]piridin-6-carboxílico



30 Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((2'-cloro-4,6-difluoro-4'-(((1s,3s)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)-ciclobutil)-metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclo-propa[4,5]ciclopenta-[1,2-c]piridin-6-carboxílico



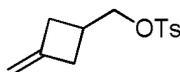
35 Etapa A: 3-Metilenociclobutanocarboxilato de etilo A la mezcla de bromo(metil)-trifenilfosforano (18,70 g, 52,3 mmol) en THF (20 ml) se le añadió gota a gota 2-metilpropan-2-olato potásico (49,1 ml, 49,1 mmol). A la suspensión resultante se le añadió gota a gota una solución de 3-oxociclobutanocarboxilato de etilo (4,65 g, 32,7 mmol) en 10 ml de THF. Después, la mezcla se agitó a 20 °C durante 15 h; se concentró al vacío y se repartió con agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase normal (ISCO, columna ultrarrápida de sílice de 40 g SepaFlash®, Eluyente de gradiente de EtOAc al 10 %/PE a 40 ml/min, 18 min, cargada en seco) para dar el compuesto del título.



45 Etapa B: (3-metilenociclobutil)metanol Se añadió LAH (1,748 g, 46,1 mmol) a una mezcla agitada y enfriada de 3-metilenociclobutanocarboxilato de etilo (2,69 g, 11,5 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 h, después se inactivó mediante la adición de Na₂SO₄ anhidro (18 g), seguido de la adición en porciones de EtOAc (50 ml), y la adición gota a gota de agua hasta que la mezcla de reacción se volvió transparente. Después, la mezcla

se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal (ISCO, columna ultrarrápida de sílice de 20 g SepaFlash®, Eluyente de gradiente de EtOAc al 20 %/PE a 35 ml/min, 30 min, cargado en seco) para dar el compuesto del título, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

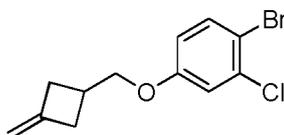
5



10

Etapa C: 4-Metilbencenosulfonato (3-metilenociclobutil)metilo Se añadió cloruro de 4-metil-benceno-1-sulfonilo (2,203 g, 11,55 mmol) a una solución agitada de (3-metilenociclobutil)metanol (1,89 g, 9,63 mmol) y trietilamina (4,03 ml, 28,9 mmol) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a 22 °C durante 16 h, después se diluyó con DCM (15 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml) y se secó con Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase normal (ISCO, columna ultrarrápida de sílice de 12 g SepaFlash®, Eluyente de gradiente de EtOAc al 5 %/PE a 40 ml/min, 30 min, cargada en seco) para dar el compuesto del título.

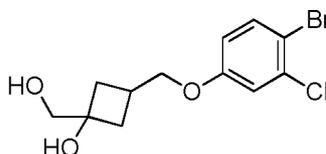
15



20

Etapa D: 1-bromo-2-cloro-4-((3-metilenociclobutil)metoxi)benceno Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de (3-metilenociclobutil)metilo (700 mg, 1,39 mmol), 4-bromo-3-clorofenol (345 mg, 1,66 mmol) y K₂CO₃ (575 mg, 4,16 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a 100 °C durante 15 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa acuosa se separó, y se extrajo con EtOAc (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase normal (ISCO, columna ultrarrápida de sílice de 12 g SepaFlash®, Eluyente de gradiente de EtOAc al 5 %/PE a 35 ml/min, 25 min, cargada en seco) para dar el compuesto del título.

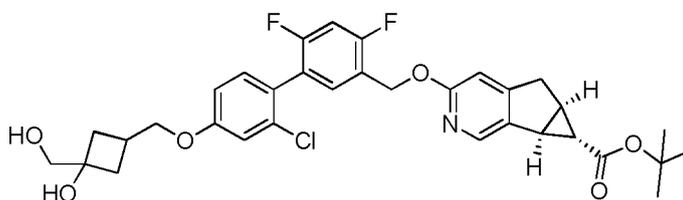
25



30

Etapa E: 3-((4-bromo-3-clorofenoxi)metil)-1-(hidroximetil)-ciclobutanol A la mezcla de 1-bromo-2-cloro-4-((3-metilenociclobutil)metoxi)benceno (405 mg, 1,41 mmol) y NMO (495 mg, 4,22 mmol) en acetona (10 ml) y agua (1,0 ml) se le añadió óxido de osmio (VIII) (17,90 mg, 0,070 mmol). La mezcla resultante se agitó a 22 °C durante 18 h, y después se inactivó añadiendo Na₂S₂O₃ (20 ml, solución acuosa sat.) y se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase normal (ISCO, columna ultrarrápida de sílice de 12 g SepaFlash®, Eluyente de gradiente de EtOAc al 50 %/PE a 35 ml/min, 30 min, cargada en seco) para dar el compuesto del título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 320,7/322,7

35



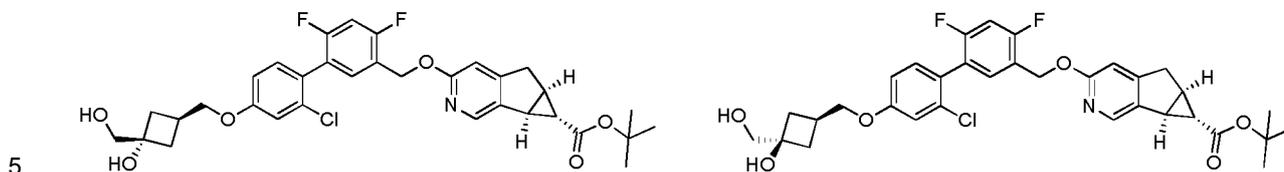
40

Etapa F: 3-((2'-Cloro-4,6-difluoro-4'-((3-hidroxi-3-(hidroxil-metil)ciclobutil)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa-[4,5]-ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo A la mezcla de 3-((4-bromo-3-clorofenoxi)metil)-1-(hidroximetil)ciclobutanol (120 mg, 0,373 mmol), 3-((2,4-difluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)oxi)-5,5a,6,6a-tetrahidro-ciclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo (186 mg, 0,373 mmol) y K₂CO₃ (155 mg, 1,12 mmol) en un disolvente mezcla de THF (3 ml) y agua (1 ml) se le añadió Pd(dtbpf)Cl₂ (12,16 mg, 0,019 mmol). La mezcla resultante se cerró herméticamente en un vial de 10 ml/autoclave y se agitó a 100 °C durante 0,5 h en una atmósfera de N₂. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (8 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. (HPLC preparativa en un instrumento GILSON 281

45

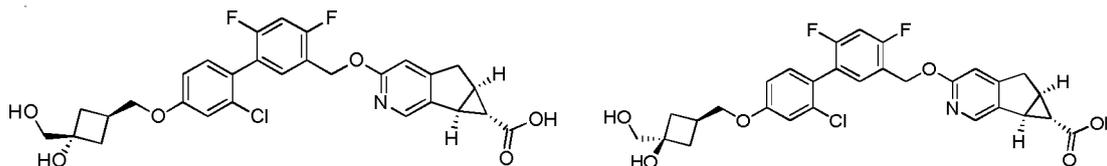
50

equipado con una YMC-Actus Triart C18 (150*30 mm*5um) usando agua y acetonitrilo como eluyentes. Fase móvil A: agua (que contiene TFA al 0,1 %, v/v), fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 26-79 % de B, 0-10 min; 100 % de B, 10,5-12,5 min; 5 % de B, 13-15 min)) para dar el compuesto de título. MS (ESI) m/e (M+H⁺): 614,2



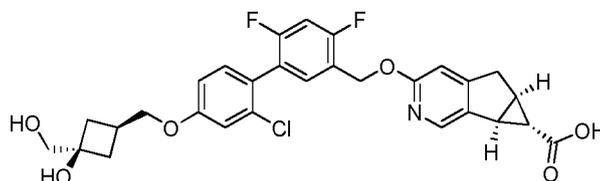
Etapa G: 3-((2'-cloro-4,6-difluoro-4'-(((1*r*,3*r*)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidro-ciclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5*aR*,6*S*,6*aS*)-*terc*-butilo y 3-((2'-cloro-4,6-difluoro-4'-(((1*s*,3*s*)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5*aR*,6*S*,6*aS*)-*terc*-butilo Se separó 3-((2'-cloro-4,6-difluoro-4'-((3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5*aR*,6*S*,6*aS*)-*terc*-butilo por SFC (Columna: Chiralpak AD-3 50*4,6 mm de D.I., 3um Fase móvil: etanol al 60 % (DEA al 0,05 %) en CO₂ Caudal: 3 ml/min Longitud de onda: 220 nm, tiempo de retención t_{R1} = 0,895 min, tiempo de retención t_{R2} = 2,803 min) para dar el primer isómero pico con un tiempo de retención más corto 3-((2'-cloro-4,6-difluoro-4'-(((1*r*,3*r*)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5*aR*,6*S*,6*aS*)-*terc*-butilo y el segundo isómero pico con un mayor tiempo de retención 3-((2'-cloro-4,6-difluoro-4'-(((1*s*,3*s*)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)-ciclobutil)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]-ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5*aR*,6*S*,6*aS*)-*terc*-butilo.

20



Etapa H: Ácido (5*aR*,6*S*,6*aS*)-3-((2'-cloro-4,6-difluoro-4'-(((1*r*,3*r*)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)-ciclobutil)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]-ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico Se añadió LiOH·H₂O (45,8 mg, 1,09 mmol) a una mezcla agitada de 3-((2'-cloro-4,6-difluoro-4'-(((1*r*,3*r*)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5*aR*,6*S*,6*aS*)-*terc*-butilo (67 mg, 0,109 mmol) en THF (3 ml), agua (1 ml) y MeOH (1 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h, después se acidificó con HCl 1 N a pH = 3 y se extrajo con acetato de etilo (10 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (8 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto resultante se purificó por TLC prep. (SiO₂, EtOAc) para dar ácido (5*aR*,6*S*,6*aS*)-3-((2'-cloro-4,6-difluoro-4'-(((1*r*,3*r*)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)-ciclobutil)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]-ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico. El ácido se convirtió en la sal sódica correspondiente usando NaOH ac. 0,5 M. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ: 8,02 (s, 1H), 7,44 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,03 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 3,04 - 2,96 (m, 1H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,79 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 2,37 - 2,26 (m, 1H), 2,13 (d, J = 80 Hz, 4H), 1,05 (s a, 1H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 558,2

35

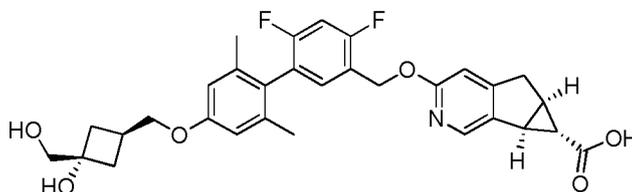


Etapa I: Ácido (5*aR*,6*S*,6*aS*)-3-((2'-cloro-4,6-difluoro-4'-(((1*s*,3*s*)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)-ciclobutil)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]-ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico Se añadió LiOH·H₂O (32,8 mg, 0,782 mmol) a una mezcla agitada del segundo isómero pico con mayor tiempo de retención en HPLC quiral 3-((2'-cloro-4,6-difluoro-4'-(((1*s*,3*s*)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidro-ciclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5*aR*,6*S*,6*aS*)-*terc*-butilo (48 mg, 0,078 mmol) en THF (3 ml), agua (1 ml) y MeOH (1 ml). La mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h, después se acidificó con HCl 1 N a pH = 3 y se extrajo con acetato de etilo (10 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (8 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto resultante se purificó por TLC prep. (SiO₂, EtOAc) para dar ácido (5*aR*,6*S*,6*aS*)-3-((2'-cloro-4,6-difluoro-4'-(((1*s*,3*s*)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)-ciclobutil)metoxi)-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico. El ácido se convirtió en la sal sódica correspondiente usando NaOH ac. 0,5 M. ¹H RMN (400 MHz, metanol-

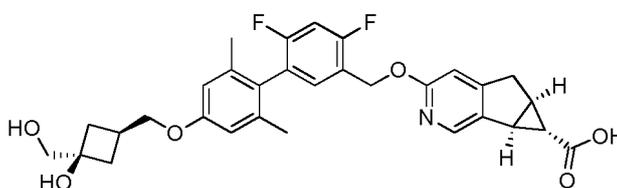
50

d4): δ 8,02 (s, 1H), 7,44 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 2H), 6,97 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,04 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,26 - 3,14 (m, 1H), 3,08 - 2,94 (m, 1H), 2,79 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,41 - 2,26 (m, 4H), 2,03 - 1,85 (m, 2H), 1,05 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H). MS (ESI) m/e (M+H⁺): 558,2

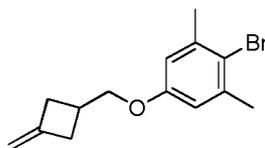
5 Ejemplo 25 y 26



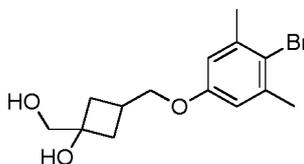
10 Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4,6-difluoro-4'-(((1r,3r)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)-metoxi)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa-[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico



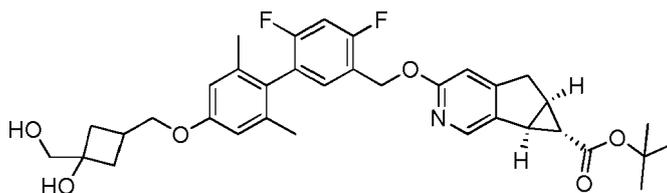
15 Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4,6-difluoro-4'-(((1s,3s)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)-metoxi)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclo-propa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico



20 Etapa A: 2-bromo-1,3-dimetil-5-((3-metilenociclobutil)metoxi)benceno La mezcla de 4-metilbencenosulfonato de (3-metilenociclobutil)metilo (700 mg, 1,39 mmol), 4-bromo-3,5-dimetilfenol (335 mg, 1,66 mmol) y K₂CO₃ (575 mg, 4,16 mmol) en DMF (8 ml) se agitó a 100 °C durante 15 h. Después, la mezcla se concentró al vacío y se diluyó con agua (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase normal (ISCO, columna ultrarrápida de sílice de 12 g SepaFlash®, Eluyente de gradiente de EtOAc al 5 %/PE a 35 ml/min, 15 min, cargado en seco) para dar 2-bromo-1,3-dimetil-5-((3-metilenociclobutil)metoxi)benceno.

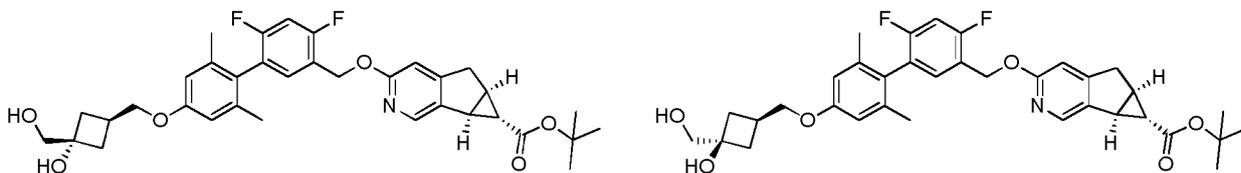


30 Etapa B: 3-((4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)metil)-1-(hidroximetil)ciclobutanol A la mezcla de 2-bromo-1,3-dimetil-5-((3-metilenociclobutil)-metoxi)benceno (504 mg, 0,896 mmol) y NMO (315 mg, 2,69 mmol) en acetona (10 ml) y agua (1,0 ml) se le añadió OsO₄ (11,39 mg, 0,045 mmol). La mezcla resultante se agitó a 22 °C durante 18 h, después se inactivó añadiendo Na₂S₂O₃ (20 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se diluyó con agua (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase normal (ISCO, columna ultrarrápida de sílice de 4 g SepaFlash®, Eluyente de gradiente de EtOAc al 60 %/PE a 35 ml/min, 20 min, cargado en seco) para dar 3-((4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)metil)-1-(hidroximetil)ciclobutanol. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 6,64 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,91 (dd, $J = 6,0, 17,6$ Hz, 2H), 3,63 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 2,95 - 2,76 (m, 1H), 2,38 (s, 6H), 2,34 - 2,27 (m, 1H), 2,25 - 2,16 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 1H).



5 Etapa C: 3-((4,6-Difluoro-4'-((3-hidroxi-3-(hidroximetil)-ciclobutil)metoxi)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidro-ciclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo A la mezcla de 3-((4-bromo-3,5-dimetilfenoxi)metil)-1-(hidroximetil)ciclobutanol (120 mg, 0,381 mmol), el Intermedio 6 (190 mg, 0,381 mmol) y K_2CO_3 (158 mg, 1,14 mmol) en el disolvente mezcla de THF (3 ml) y agua (1 ml) se le añadió Pd(dtbpf) Cl_2 (12,41 mg, 0,019 mmol). La mezcla resultante se cerró herméticamente en un vial de 10 ml/autoclave y se agitó a 100 °C durante 0,5 h bajo protección en una atmósfera de N_2 . Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (8 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaCl (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. (HPLC preparativa en un instrumento GILSON 281 equipado con una YMC-Actus Triart C18 (150*30 mm*5um) usando agua y acetonitrilo como eluyentes. Fase móvil A: agua (que contiene TFA al 0,1 %, v/v), fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 26-67 % de B, 0-10 min; 100 % de B, 10,5-12,5 min; 5 % de B, 13-15 min) para dar 3-((4,6-difluoro-4'-((3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metoxi)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa-[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo. MS (ESI) m/e (M-H⁺): 608,1

20 Etapa D: 3-((4,6-difluoro-4'-(((1r,3r)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metoxi)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo y 3-((4,6-difluoro-4'-(((1s,3s)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metoxi)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo



25 Se separó 3-((4,6-difluoro-4'-(((1r,3r)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)-metoxi)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo por SFC (Columna: Chiralpak AD-3 50*4,6 mm de D.I., 3 um Fase móvil: etanol al 40 % (DEA al 0,05 %) en CO_2 Caudal: 4 ml/min Longitud de onda: 220 nm, tiempo de retención t_{R1} = 0,413 min, tiempo de retención t_{R2} = 0,799 min) para dar el primer isómero pico con un tiempo de retención más corto 3-((4,6-difluoro-4'-(((1r,3r)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metoxi)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo y el segundo isómero pico con un mayor tiempo de retención 3-((4,6-difluoro-4'-(((1s,3s)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)-ciclobutil)metoxi)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo.

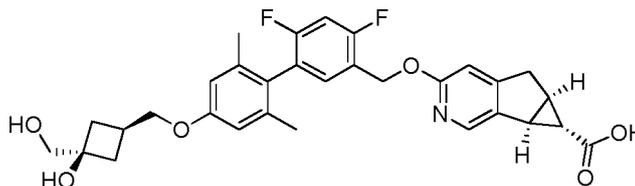
35



40 Etapa E: Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4,6-difluoro-4'-(((1r,3r)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)-ciclobutil)metoxi)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidro-ciclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico Se añadió LiOH·H₂O (53,9 mg, 1,28 mmol) a una mezcla agitada de 3-((4,6-difluoro-4'-(((1r,3r)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metoxi)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-terc-butilo (65 mg, 0,107 mmol) en THF (2 ml), agua (2 ml) y MeOH (2 ml). La mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h, después se acidificó con HCl 1 N a pH = 3 y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (8 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto resultante que se purificó por TLC prep. (SiO_2 , EtOAc) para dar ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4,6-difluoro-4'-(((1r,3r)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metoxi)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]-ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico. El ácido se convirtió en la sal sódica correspondiente usando NaOH ac. 0,5 M. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ: 7,97 (s, 1H), 7,22 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,71 - 6,56 (m, 3H), 5,33 (s, 2H), 3,93 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,23 - 3,11 (m, 1H), 3,03 - 2,90 (m, 1H),

45

2,88 - 2,70 (m, 2H), 2,29 (s a, 1H), 2,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H), 1,92 (s, 6H), 1,02 (s a, 1H). MS (ESI) m/e (M-H⁺): 550,1



- 5 Etapa F: Ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4,6-difluoro-4'-(((1s,3s)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)-ciclobutil)metoxi)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)-metoxi)-5,5a,6,6a-tetra-hidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico Se añadió LiOH·H₂O (52,2 mg, 1,24 mmol) a una mezcla agitada de 3-((4,6-difluoro-4'-(((1s,3s)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metoxi)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxilato de (5aR,6S,6aS)-*tert*-butilo (63 mg, 0,104 mmol) en THF (2 ml), agua (1 ml) y MeOH (2 ml). La mezcla se agitó a 45 °C durante 16 h, después se acidificó con HCl 1 N a pH = 3 y se extrajo con acetato de etilo (10 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se separaron, se lavaron con salmuera (8 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto resultante se purificó por TLC prep. (SiO₂, EtOAc) para dar ácido (5aR,6S,6aS)-3-((4,6-difluoro-4'-(((1s,3s)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)-metoxi)-2',6'-dimetil-[1,1'-bifenil]-3-il)metoxi)-5,5a,6,6a-tetrahidrociclopropa[4,5]ciclopenta[1,2-c]piridin-6-carboxílico. El ácido se convirtió en la sal sódica correspondiente usando NaOH ac. 0,5 M. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄): δ 7,96 (s, 1H), 7,22 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,76 - 6,52 (m, 3H), 5,33 (s, 2H), 3,95 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,21 - 3,10 (m, 1H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,74 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 2,35 - 2,17 (m, 4H), 1,96 - 1,82 (m, 8H), 1,00 (s a, 1H). MS (ESI) m/e (M-H⁺): 520,2

ENSAYOS BIOLÓGICOS

20

Generación de células que expresan GPR40:

Se generaron líneas celulares estables de GPR40 humanas y de ratón en células CHO que expresaban de forma estable NFAT BLA (Beta-lactamasa). Se generó una línea celular estable de GPR40 humana en células HEK que expresaban de forma estable el indicador de expresión de aequorina. Los plásmidos de expresión se transfectaron usando lipofectamina (Life Technologies) siguiendo las instrucciones del fabricante. Se generaron líneas celulares estables después de la selección del fármaco.

25

Ensayos FLIPR:

30

Se realizaron ensayos FLIPR (lector de placas de imágenes fluorimétricas, Molecular Devices) para medir la movilización de calcio inducida por el agonista de los clones estables. Para el ensayo FLIPR, un día antes del ensayo, se sembraron células GPR40/CHO NFAT BLA en placas de 384 pocillos con fondo transparente de pared negra (Costar) a 1,4 x 10⁴ células/20 µl de medio/pocillo. Las células se incubaron con 20 µl/pocillo del tampón de ensayo (HBSS, BSA al 0,1 %, HEPES 20 mM, probenecid 2,5 mM, pH 7,4) que contenía fluo-4,AM 8 µM, ácido plurónico al 0,08 % a temperatura ambiente durante 100 minutos. El resultado de la fluorescencia se midió usando FLIPR. Los compuestos se disolvieron en DMSO y se diluyeron a las concentraciones deseadas con tampón de ensayo. Se añadieron 13,3 µl/pocillo de la solución de compuesto.

35

Los compuestos de la presente invención, incluyendo los compuestos en los Ejemplos 1-13, tienen valores de CE₅₀ inferiores a 100 nanomolar (nM) en el ensayo FLIPR descrito anteriormente. Los compuestos en los Ejemplos 1-13 tienen los valores de CE₅₀ en el ensayo FLIPR enumerados en la Tabla I.

40

Ensayo de renovación de fosfato de inositol 1:

45

El ensayo se realizó en formato de 96 pocillos. Las células HEK que expresaban GPR40 humano de forma estable se colocaron en placas para lograr una confluencia del 60-80 % en 72 h. Después de 72 h, las placas se aspiraron y las células se lavaron con DMEM (ICN) sin inositol. El medio de lavado se reemplazó con 150 µl de medio de marcaje 3H-inositol (medio sin inositol que contenía albúmina humana al 0,4 % o albúmina de ratón al 0,4 %, antibióticos pen./estrep. 1X, glutamina, HEPES 25 mM a los cuales se añadió 3H-mioinositol NEN #NET114A 1 mCi/ml, 25 Ci/mmol diluidos 1:150 en medio de carga con una radioactividad específica final de 1 µCi/150 µl). Como alternativa, la albúmina humana y de ratón se puede añadir después de la etapa de marcaje durante una noche antes de la adición de LiCl.

50

El ensayo se ejecutó normalmente al día siguiente después de un marcaje de 18 h. El día del ensayo, se añadieron 5 µl de LiCl 300 mM a todos los pocillos y se incubaron a 37 grados durante 20 min. Se añadieron 0,75 µl de compuestos 200X y se incubaron con las células durante 60 min a 37 grados. Después, el medio se eliminó por aspiración y se terminó el ensayo con la adición de 60 µl de ácido fórmico 10 mM. Las células se lisaron durante 60 min a temperatura ambiente. Se mezclaron 15-30 µl de lisado con 70 µl/1 mg de perlas YSi SPA (Amersham) en isoplacas de fondo transparente. Las placas se agitaron durante 2 h a temperatura ambiente. Se permitió que las perlas

60

sedimentaran y las placas se contaron en el Microbeta Wallac.

Ensayo de renovación de fosfato de inositol (IP1) 2:

- 5 El ensayo se realizó en formato de 384 pocillos. Las células HEK que expresaban GPR40 humano de forma estable se colocaron en placas a 15.000 células por pocillo en medio de crecimiento (DMEM/suero de ternera fetal al 10 %). Después, las placas celulares se incubaron durante 16 horas a 37 grados en una incubadora con CO₂ al 5 %.

10 La medición de la renovación de fosfato de inositol (IP1) se realizó usando el kit CisBio IP-One (número de parte 62IPAPEB). Después de la incubación de 16 horas, las células se lavaron con tampón HEPES y se añadieron 10 ul de tampón de estimulación (preparado como se describe en el kit) a cada pocillo. En una placa separada, los compuestos se diluyeron en DMSO (400 veces sobre la concentración final en el pocillo de ensayo) y se transfirieron acústicamente 25 nl al pocillo apropiado en la placa de células de ensayo. Después, las placas se incubaron durante 60 minutos a 37 grados. Se añadieron 10 ul de tampón de detección (también preparado como se describe en el kit IP-One) a cada pocillo y las placas se incubaron durante 60 minutos en la oscuridad. Después, las placas se leyeron en un Perkin Elmer EnVision o un lector equivalente capaz de medir FRET. La relación de emisión fluorescente a 665 y 620 nm se convirtió entonces a la concentración de IP1 calculando de nuevo a partir de una curva estándar de IP1 preparada en el momento del ensayo. A continuación, se enumeran los valores de CE₅₀ del ensayo de renovación de fosfato de inositol (IP1) para compuestos específicos en la Tabla I.

20 Los compuestos de la presente invención, incluyendo los compuestos en los Ejemplos 1-26, tienen valores de CE₅₀ inferiores a 6500 nanomolar (nM) en el ensayo de renovación de fosfato de inositol (IP1) 1 descrito anteriormente, y/o en el ensayo de renovación de fosfato de inositol (IP1) 2 descrito anteriormente. Los compuestos en los Ejemplos 1-26 tienen los valores de CE₅₀ en los ensayos de renovación de fosfato de inositol (IP1) 1 y/o 2 enumerados en la Tabla I.

TABLA I. Valores de CE₅₀ (nM) para los Ejemplos en FLIPR y ensayos IP1 de GPR40 humano

Número de ejemplo	GPR40 humano, FLIPR, CE ₅₀ , nM	Ensayo IP1 de GPR40 humano 1, CE ₅₀ , nM	Ensayo IP1 de GPR40 humano 2, CE ₅₀ , nM
Compuesto-1	7,0	11	ND
Compuesto-2	5,8	6,9	ND
Compuesto-3	3,7	14	ND
Compuesto-4	10	19	ND
Compuesto-5	4,2	13	ND
Compuesto-6	4,2	47	ND
Compuesto-7	6,7	3,4	ND
Compuesto-8	12	63	ND
Compuesto-9	ND	8,9	ND
Compuesto-10	ND	2,9	ND
Compuesto-11	5,6	6,8	ND
Compuesto-12	6,1	20	ND
Compuesto-13	6,7	15	ND
Compuesto-14	ND	6,3	1,2
Compuesto-15	ND	6,7	1,2
Compuesto-16	ND	9,4	1,0
Compuesto-17	ND	ND	0,8
Compuesto-18	ND	7,6	1,0
Compuesto-19	ND	ND	2,1
Compuesto-20	ND	ND	3,1
Compuesto-21	ND	ND	1,0
Compuesto-22	ND	ND	0,7
Compuesto-23	ND	ND	1,0
Compuesto-24	ND	ND	1,3
Compuesto-25	ND	ND	1,9
Compuesto-26	ND	ND	1,6

ND es no determinado

Estudios *in vivo*:

30 Los ratones C57BL/6N macho (de 7-12 semanas de edad) se alojan 10 por jaula y se les da acceso a alimento para roedores y agua a voluntad. Los ratones se asignan aleatoriamente a grupos de tratamiento y ayunaron de 4 a 6 h. Las concentraciones iniciales de glucosa en sangre se determinan por glucómetro a partir de la sangre de la cola. Los

animales se tratan entonces por vía oral con vehículo (metilcelulosa al 0,25 %) o compuesto de prueba. La concentración de glucosa en sangre se mide en un punto de tiempo establecido después del tratamiento (t = 0 min) y los ratones se estimulan por vía intraperitoneal con dextrosa (2 g/kg). Un grupo de ratones tratados con vehículo se estimula con una solución salina como control negativo. Los niveles de glucosa en sangre se determinan a partir de hemorragias en la cola tomadas a los 20, 40, 60 min después de la exposición a la dextrosa. El perfil de excursión de glucosa en sangre de t = 0 a t = 60 min se utiliza para integrar un área bajo la curva (AUC) para cada tratamiento. Los valores de porcentaje de inhibición para cada tratamiento se generan a partir de los datos de AUC normalizados con respecto a los controles expuestos a solución salina.

10 EJEMPLO DE UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

Como una realización específica de una composición farmacéutica oral, un comprimido de potencia de 100 mg está compuesto por 100 mg de cualquiera de los Ejemplos, 268 mg de celulosa microcristalina, 20 mg de croscarmelosa sódica, y 4 mg de estearato de magnesio. La celulosa microcristalina activa y la croscarmelosa se mezclan primero. La mezcla se lubrica entonces con estearato de magnesio y se prensa en comprimidos.

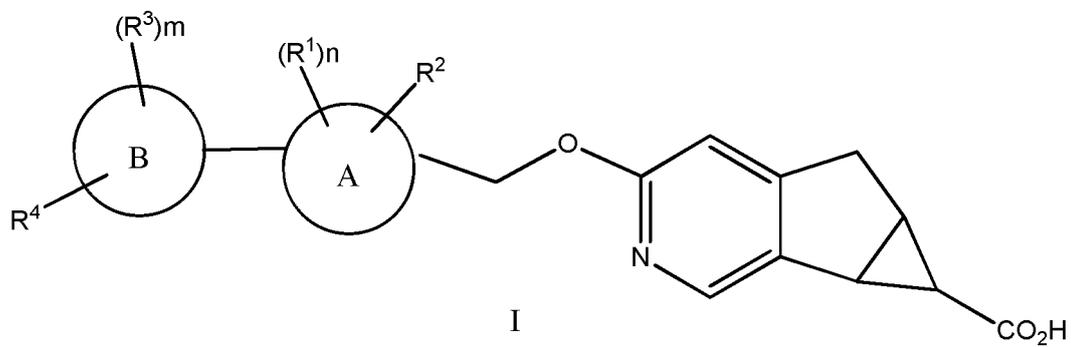
El alcance de las reivindicaciones no debe estar limitado por las realizaciones preferidas expuestas en los ejemplos, sino que debe tener la interpretación más amplia consistente con la descripción en su conjunto.

20 Si bien la invención se ha descrito e ilustrado con referencia a ciertas realizaciones particulares de la misma, los expertos en la técnica apreciarán que pueden realizarse diversas adaptaciones, cambios, modificaciones, sustituciones, supresiones o adiciones de procedimientos y protocolos sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, las dosificaciones eficaces distintas de las dosificaciones particulares expuestas anteriormente en el presente documento pueden ser aplicables como consecuencia de variaciones en la capacidad de respuesta del mamífero que está siendo tratado para cualquiera de las indicaciones con los compuestos de la invención indicados anteriormente.

25 Las respuestas farmacológicas específicas observadas pueden variar de acuerdo con y dependiendo de los compuestos activos particulares seleccionados, o si hay vehículos farmacéuticos presentes, así como el tipo de formulación y el modo de administración empleados, y dichas variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan de acuerdo con los objetos y prácticas de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

10 A es fenilo;
B se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) fenilo, y
- (2) piridilo;

15 R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) halógeno,
- (2) -CN,
- (3) -alquilo C₁₋₆,
- (4) -(CH₂)_rOalquilo C₁₋₆,
- (5) -(CH₂)_rcicloalquilo C₃₋₆, y
- (6) -(CH₂)_rO-(CH₂)_rcicloalquilo C₃₋₆,

20

25 en donde cada CH₂, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆ y -cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, -alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_v-cicloalquilo C₃₋₆;

R² es halógeno;

cada R³, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- (1) halógeno,
- (2) -CN,
- (3) -alquilo C₁₋₆, y
- (4) -(CH₂)_u-cicloalquilo C₃₋₆,

30

35 en donde cada CH₂, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) -(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₆,
- (2) -O(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₆,
- (3) -(CH₂)_p-cicloheteroalquilo C₂₋₁₀,
- (4) arilo, y
- (5) heteroarilo,

40

45 en donde R⁴ está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados de R⁵;
R⁵ se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) -(CH₂)_shalógeno,
- (2) -alquilo C₁₋₆,
- (3) -(CH₂)_s-O-alquilo C₁₋₆,
- (4) -(CH₂)_sOH,
- (5) -(CH₂)_sCN,
- (6) -(CH₂)_sSO₂alquilo C₁₋₆,
- (7) -(CH₂)_sSO₂-(CH₂)_rcicloalquilo C₃₋₆,
- (8) -CF₃,

50

- (9) -OCHF₂,
- (10) -OCF₃,
- (11) -SCH₃,
- (12) -NH₂,
- (13) oxo,
- (14) -NHSO₂alquilo C₁₋₆,
- (15) -NHCOalquilo C₁₋₆,
- (16) -NH(alquilo C₁₋₆), y
- (17) -N(alquilo C₁₋₆)₂,

en donde cada CH₂, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_wOH;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 1 o 2;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

r es 0, 1, 2 o 3;

s es 0, 1, 2 o 3;

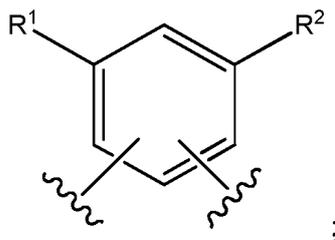
t es 0, 1, 2 o 3;

u es 0, 1, 2 o 3;

v es 0, 1, 2 o 3; y

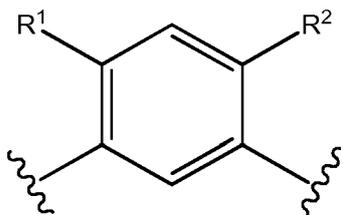
w es 0, 1, 2 o 3.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 2, en el que A es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 3, en el que B es fenilo, en donde fenilo está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R³;

5. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 4, en el que B es piridilo, en donde piridilo está sin sustituir o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados de R³; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 5, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) halógeno,
- (2) -CN,
- (3) -alquilo C₁₋₆, y
- (4) -(CH₂)_rOalquilo C₁₋₆,

en donde cada CH₂, -alquilo C₁₋₆ y -Oalquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno y -alquilo C₁₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 6, en el que R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 (1) -CN,
 (2) -alquilo C₁₋₆, y
 (3) -(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆,

en donde cada CH₂, -alquilo C₁₋₆ y -cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, y -alquilo C₁₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 8. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1- 7, en el que R² es F; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 9. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 8, en el que cada R³, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- (1) halógeno, y
 (2) -alquilo C₁₋₆,

20 en donde cada alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 9, en el que R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:

- 25 (1) -O(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₆,
 (2) -cicloheteroalquilo C₂₋₆,
 (3) arilo, y
 (4) heteroarilo,

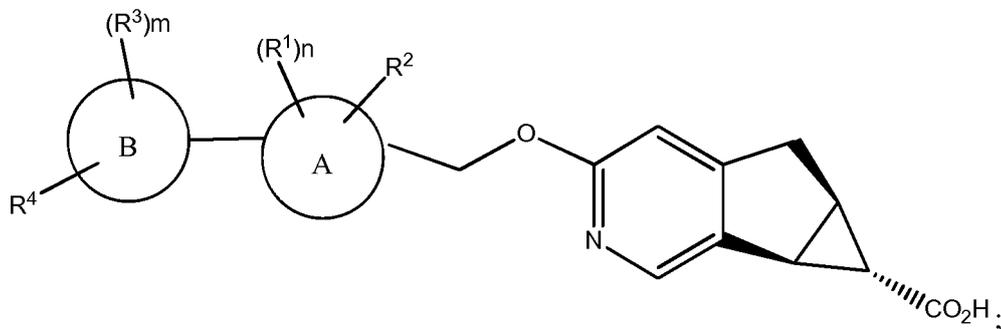
30 en donde R⁴ está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados de R⁵; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 10, en el que R⁵ se selecciona del grupo que consiste en:

- 35 (1) -(CH₂)_shalógeno,
 (2) -alquilo C₁₋₆,
 (3) -(CH₂)_sOH,
 (4) -(CH₂)_sCN,
 (5) -(CH₂)_sSO₂alquilo C₁₋₆, y
 (6) -(CH₂)_sSO₂-(CH₂)_r-cicloalquilo C₃₋₆,

40 en donde cada CH₂, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_wOH; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 12. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 11, en el que la estereoquímica absoluta en los dos centros de carbono estereogénicos se indica a continuación:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- 55 A es fenilo;
 B es fenilo;
 R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) halógeno,
 (2) -CN,
 (3) -alquilo C₁₋₆, y
 (4) -(CH₂)_rOalquilo C₁₋₆,

5

en donde cada CH₂, -alquilo C₁₋₆ y -Oalquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno, y -alquilo C₁₋₆;

R² es halógeno;

10 cada R³, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- (1) halógeno, y
 (2) -alquilo C₁₋₆,

15

en donde cada alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno; R⁴ se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) -O(CH₂)_pcicloalquilo C₃₋₆,
 (2) -cicloheteroalquilo C₂₋₆,
 (3) arilo, y
 (4) heteroarilo,

20

en donde R⁴ está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados de R⁵; R⁵ se selecciona del grupo que consiste en:

25

- (1) -(CH₂)_shalógeno,
 (2) -alquilo C₁₋₆,
 (3) -(CH₂)_sOH,
 (4) -(CH₂)_sCN,
 (5) -(CH₂)_sSO₂alquilo C₁₋₆, y
 (6) -(CH₂)_sSO₂-(CH₂)_tcicloalquilo C₃₋₆,

30

en donde cada CH₂, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_wOH;

35

m es 1; y

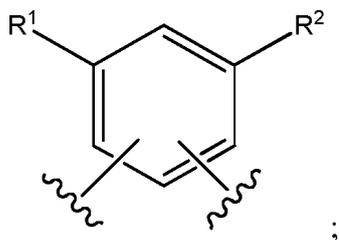
n es 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

40

A es:



45

B es fenilo;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- (1) halógeno,
 (2) -CN, y
 (3) -alquilo C₁₋₆,

50

en donde cada -alquilo C₁₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno y -alquilo C₁₋₆;

R² es halógeno;

55 cada R³, cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- (1) halógeno, y
 (2) -alquilo C₁₋₆,

en donde cada alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno; R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 (1) $-O(CH_2)_p$ cicloalquilo C_{3-6} ,
 (2) -cicloheteroalquilo C_{2-8} , y
 (3) arilo,

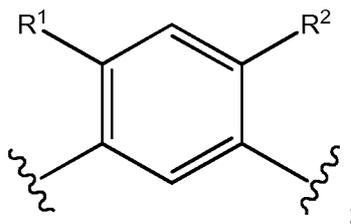
10 en donde R^4 está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados de R^5 ; R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 (1) $-(CH_2)_s$ halógeno,
 (2) -alquilo C_{1-6} ,
 (3) $-(CH_2)_sOH$,
 (4) $-(CH_2)_sSO_2$ alquilo C_{1-6} , y
 (5) $-(CH_2)_sSO_2-(CH_2)_t$ -cicloalquilo C_{3-6} ,

20 en donde cada CH_2 , alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-6} y $-(CH_2)_wOH$; y m es 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A es

25



B es fenilo;
 R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

30

- (1) halógeno,
 (2) $-CN$, y
 (3) -alquilo C_{1-6} ,

35 en donde cada -alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados de halógeno y -alquilo C_{1-6} ; R^2 es F; cada R^3 , cuando está presente, se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

- 40 (1) halógeno, y
 (2) -alquilo C_{1-6} ,

en donde cada alquilo C_{1-6} está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno; R^4 se selecciona del grupo que consiste en:

45

- (1) $-O-CH_2$ -ciclobutilo,
 (2) $-O$ -ciclohexilo,
 (3) 2,6-diazoespiro[3,3]heptan-2ilo,
 (4) piperidina, y
 (5) fenilo,

50

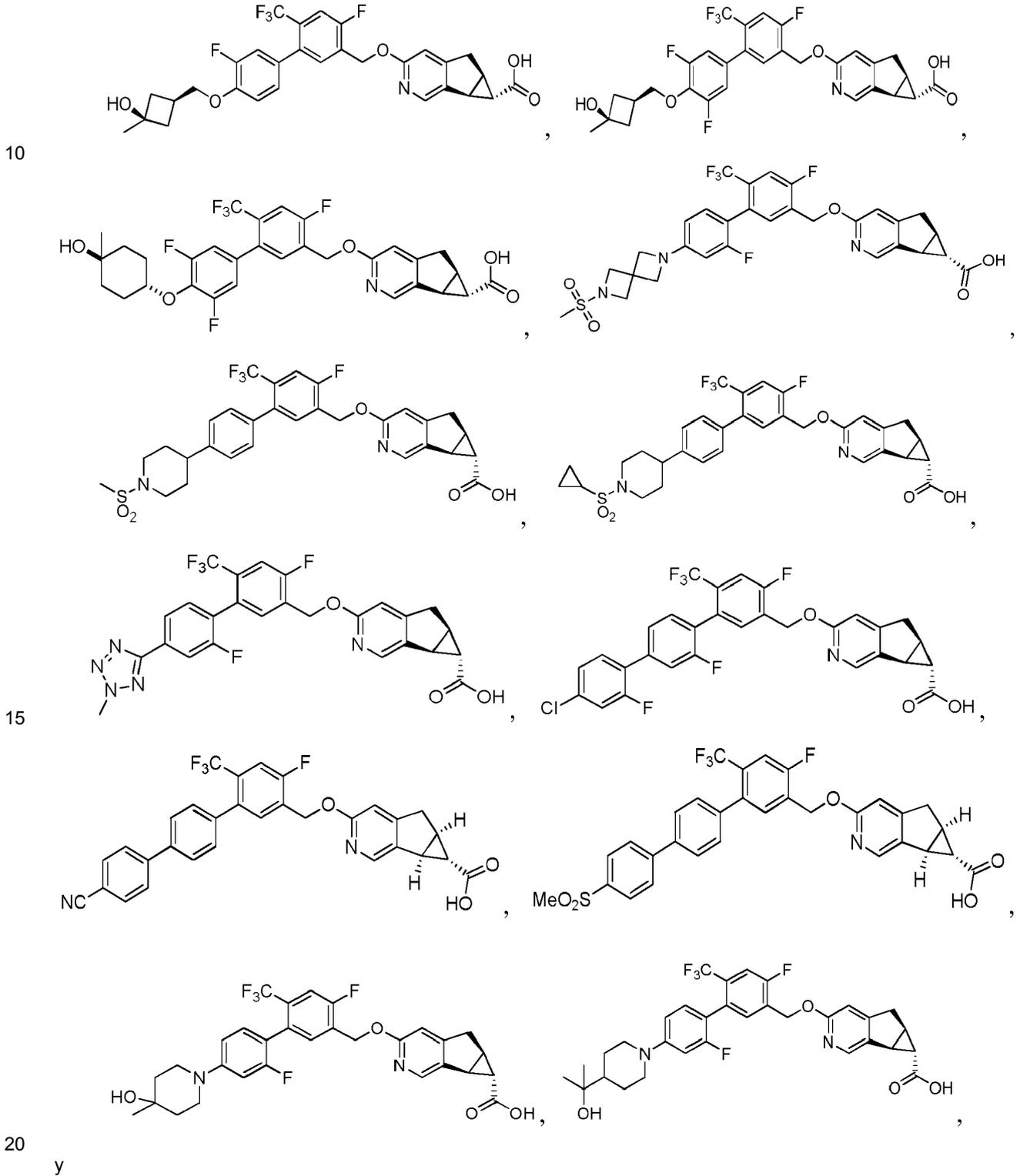
en donde R^4 está sin sustituir o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados de R^5 ; R^5 se selecciona del grupo que consiste en:

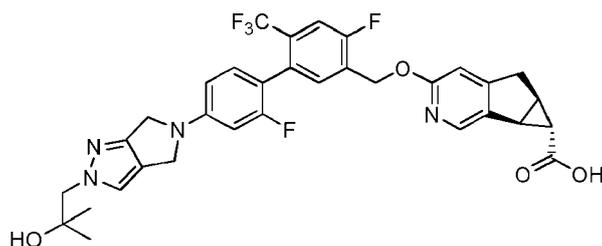
- 55 (1) halógeno,
 (2) -alquilo C_{1-6} ,
 (3) $-OH$,
 (4) $-SO_2$ alquilo C_{1-6} , y
 (5) $-SO_2$ -cicloalquilo C_{3-6} ,

en donde cada CH₂, alquilo C₁₋₆ y cicloalquilo C₃₋₆ está sin sustituir o sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₆ y -(CH₂)_wOH; y m es 1;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de:





o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las reivindicaciones 1 - 16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 16, o una sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en terapia.

10

19. Una composición farmacéutica que comprende

- (1) un compuesto de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 (2) uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

15

- (a) agonistas de PPAR gamma y agonistas parciales;
 (b) biguanidas;
 (c) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B);
 (d) inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP-IV);
 (e) insulina o un mimético de insulina;
 (f) sulfonilureas;
 (g) inhibidores de la α -glucosidasa;
 (h) agentes que mejoran el perfil lipídico de un paciente, seleccionándose dichos agentes del grupo que consiste en (i) inhibidores de la HMG-CoA reductasa, (ii) secuestrantes de ácidos biliares, (iii) alcohol nicotínico, ácido nicotínico o una sal de los mismos, (iv) agonistas de PPAR α , (v) inhibidores de absorción de colesterol, (vi) inhibidores de acil CoA:colesterol aciltransferasa (ACAT), (vii) inhibidores de CETP y (viii) antioxidantes fenólicos;
 (i) agonistas duales PPAR α / γ ,
 (j) agonistas de PPAR δ ,
 (k) compuestos antiobesidad,
 (l) inhibidores del transportador de ácidos biliares ileales;
 (m) agentes antiinflamatorios;
 (n) antagonistas del receptor de glucagón;
 (o) GLP-1;
 (p) GIP-1;
 (q) análogos de GLP-1;
 (r) inhibidores de HSD-1;
 (s) inhibidores de SGLT 1; y
 (t) inhibidores de SGLT 2; y

20

25

30

35

40

- (3) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2.

45

21. Una combinación que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otros fármacos que son útiles para el tratamiento de la diabetes tipo 2.