

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 948 485**

(51) Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2017 PCT/KR2017/014757**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **21.06.2018 WO18111012**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2017 E 17880872 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2023 EP 3555076**

(54) Título: **Nuevos derivados del ácido fenilpropiónico y usos de los mismos**

(30) Prioridad:

15.12.2016 KR 20160171541
13.12.2017 KR 20170171228

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

13.09.2023

(73) Titular/es:

IL DONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
2, Baumoe-ro 27-gil Seocho-gu
Seoul 06752, KR

(72) Inventor/es:

KANG, JAE-HOON;
LEE, HONG-SUB;
AN, KYUNG-MI;
HONG, CHANG-HEE;
KWAK, HYUN-JUNG;
CUI, SHUO-LIN y
SONG, HYO-JUNG

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 948 485 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

Nuevos derivados del ácido fenilpropiónico y usos de los mismos

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a derivados del ácido fenilpropiónico, isómeros y sales farmacéuticamente permisibles de los mismos, y sus usos médicos.

10 Antecedentes de la técnica

La diabetes mellitus (DM) se divide principalmente en diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2. La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una afección caracterizada por la destrucción genéticamente predisposta de las células β pancreáticas que son responsables de la producción de insulina, lo que da como resultado la incapacidad del cuerpo para producir suficiente insulina para el control del nivel de glucosa en la sangre. La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), que representa hasta el 95 % del total de pacientes diabéticos, es una enfermedad adquirida en la que factores ambientales hacen que las células somáticas se vuelvan resistentes a la insulina, lo cual impide la absorción efectiva de la glucosa en sangre. El aumento crónico del nivel de glucosa en sangre causado por una anomalía de la insulina conduce a complicaciones graves, incluyendo obesidad, neuralgia, retinopatía diabética, nefropatía, enfermedades cardiovasculares y dislipidemia.

Los primeros síntomas de la aparición de la enfermedad incluyen hiperuresis y pérdida de peso no identificada, y la enfermedad en sí puede diagnosticarse correctamente mediante exámenes precisos del nivel de HbA1c, nivel de glucosa en ayunas y posprandial, y prueba de tolerancia a la glucosa. Los pacientes con DMT2 generalmente muestran un nivel de HbA1c superior al 6,5 %, nivel de glucosa plasmática en ayunas (FPG después de 8 h) de más de 126 mg/dl, y el nivel posprandial (glucosa en plasma de 2 h) de más de 200 mg/dl. Según datos de la Federación Internacional de Diabetes (FID), la cantidad de pacientes con DMT2 en todo el mundo aumentó de 30 millones en 1985 a 415 millones en 2015, y se espera que aumente en 7 millones anuales a 642 millones de pacientes adultos para 2040, lo que supone más del 10 % de la población mundial. Adicionalmente, aproximadamente el 50 % de los pacientes también sufren complicaciones relacionadas con los 5 millones de muertes resultantes, haciéndolas responsables del 14,5 % del número mundial de muertes.

El aumento del número de pacientes ha tenido como resultado el consiguiente crecimiento del mercado mundial para el tratamiento de la DMT2. El valor de mercado aumentó significativamente de 28.800 millones de dólares en 2009 a 63.600 millones de dólares en 2014 y se espera que alcance los 163.200 millones de dólares en 2020. Los hábitos dietéticos, la falta de ejercicio y el estilo de vida irregular han sido señalados como las causas indirectas de tal aumento en la ocurrencia de diabetes mellitus. Por consiguiente, a los pacientes se les prescribe una variedad de tratamientos farmacológicos junto con una dieta equilibrada, ejercicio regular y mantenimiento de un peso saludable, pero todavía hay necesidades insatisfechas para el descubrimiento de nuevos medicamentos para la recuperación total de la enfermedad.

Actualmente, los medicamentos que se recetan activamente para la DMT2 se pueden categorizar en función de sus mecanismos de acción. Sin embargo, cada tipo tiene deficiencias que no se pueden superar. Por ejemplo, la metformina de tipo biguanida, el tratamiento primario para la DMT2, tiene el riesgo para los pacientes de diarrea, abdominalgia, dispesia y falta de durabilidad en el uso a largo plazo. Las sulfonilureas (SU), independientes del nivel de glucosa en sangre, estimulan las células β pancreáticas y, por lo tanto, suponen un riesgo de hipoglucemias para los pacientes. Con las tiazolidinodionas se han descrito problemas de seguridad hepática, riesgo CV, aumento de peso y riesgo de cáncer de vejiga, por lo que el fármaco ha sido retirado del mercado. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT-2) aumentan la vulnerabilidad de los pacientes a las infecciones genitales y del tracto urinario, y los inhibidores de la α -glucosidasa pueden inducir efectos secundarios que incluyen dispesia y diarrea. Por otro lado, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-IV) están limitados a pacientes sin ninguna afección renal. Por consiguiente, existe la necesidad de descubrir nuevos medicamentos para la DMT2 que puedan superar tales limitaciones y, en consecuencia, los agonistas de GPR40 (receptor acoplado a la proteína G 40) han estado ganando atención recientemente.

El receptor acoplado a la proteína G 40 (GPR40), una proteína con siete dominios transmembrana, es un tipo de GPCR de la familia de las rodopsinas y se expresa principalmente en las células β de los islotes pancreáticos. Dado que sus ligandos principales son ácidos grasos de cadena media a larga, el receptor también se conoce como receptor de ácidos grasos libres 1 (FFAR1).

El mecanismo de secreción de insulina de las células β pancreáticas a través de GPR40 está determinado principalmente por ligandos o agonistas de GPR40 que se unen al receptor. Cuando la unión activa el receptor, se promueve la vía de señalización primaria para la secreción de insulina a través de $G_{\alpha q/11}$, que es un tipo de subunidades del GPCR. A continuación, la vía hidroliza los fosfolípidos de la membrana celular a través de la fosfolipasa C (PLC) para producir diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP_3), que posteriormente activan la proteína cinasa D1 (PKD1) para inducir la modificación de la proteína F-actina y la secreción de iones de calcio para finalmente

inducir la secreción de insulina.

- El mecanismo por el cual la activación de GPR40 induce la secreción de insulina de manera dependiente de la glucosa en sangre se demostró a través de experimentos con modelos de roedores. (*Diabetes*, 2007, 56, 1087-1094; *Diabetes*, 2009, 58, 1067-1076). Tal mecanismo de secreción de insulina dependiente de la glucosa en sangre no tiene riesgo de hipotermia, lo que convierte a GPR40 en un objetivo atractivo para el desarrollo de nuevos fármacos. Adicionalmente, GPR40 participa en el mantenimiento de la supervivencia de las células β pancreáticas a través de la regulación de PIX-1 y BCL2, que también tiene como resultado el mantenimiento de la eficacia incluso en un tratamiento de larga duración (*BMC Cell Biol.*, 2014, 15, 24). Por otro lado, dado que la distribución de la expresión de GPR40 es relativamente limitada, existe un bajo riesgo de efectos adversos en otros órganos, y la mejora de la homeostasis de la glucosa en sangre a través de la activación de GPR40 está potencialmente implicada en otros trastornos metabólicos, como la obesidad y la hipertensión.
- En base a tales ventajas, durante los últimos años, se han hecho esfuerzos en la industria para invertir en el desarrollo de agonistas de GPR40, pero no se ha lanzado ningún fármaco al mercado. Entre los descubrimientos, fasiglifam de Takeda, el primer agonista de GPR40 en participar en ensayos clínicos, ha demostrado su eficacia hipoglucemiantre en pacientes con DMT2 en ensayos de fase II. Sin embargo, a pesar de su eficacia, el compuesto se suspendió en el ensayo de fase III debido a problemas de seguridad hepática (*Diabetes obes metab.*, 2015, 17, 675-681).
- El documento WO 2005/086661 revela derivados del ácido propiónico y también se refiere a la modulación de GPR40 para el tratamiento de la diabetes. Está claro que el descubrimiento de nuevos agonistas de GPR40 que tengan un mecanismo de secreción de insulina dependiente de glucosa es una necesidad para la sociedad moderna, donde el número de pacientes que padecen trastornos metabólicos, incluida la DMT2, sigue aumentando drásticamente, para proporcionar medios eficaces para tratar tales enfermedades metabólicas.

Divulgación de la invención

Problema técnico

- El objetivo de la presente invención se basa en proporcionar agonistas que actúen sobre GPR40; particularmente nuevos derivados del ácido fenil propiónico, isómeros y sales farmacéuticamente disponibles de los mismos. Adicionalmente, el objetivo de la presente invención es proporcionar un uso médico para el tratamiento de trastornos mediados por GPR40.

Solución al problema

La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjuntas.

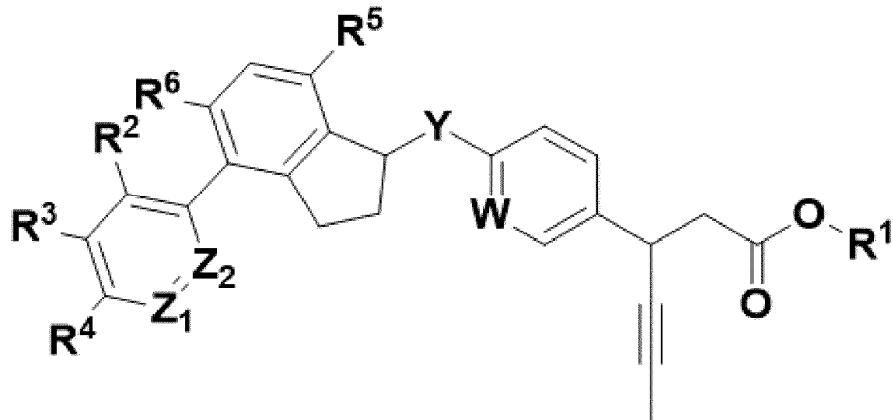
Efectos ventajosos de la invención

- Los compuestos de la presente invención, como agonistas de GPR40, se administran por vía oral y son extremadamente efectivos para reducir el nivel de glucosa en sangre al estado normal sin ningún riesgo de inducir hipoglucemia mediante la secreción de insulina dependiente de la glucosa. Por consiguiente, los compuestos y/o la composición farmacéutica terapéuticamente eficaz que comprende los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento, retraso y/o regresión de los síntomas de la diabetes tipo 2. Adicionalmente, los compuestos de la presente invención modulan la oscilación de la glucosa a través de la activación de GPR40; potencialmente puede existir también un efecto terapéutico en el caso de la obesidad y la hipertensión.
- Adicionalmente, ya que los compuestos de la presente invención han mostrado efectos terapéuticos mejorados y/o aumentados para aliviar y/o tratar los síntomas de la diabetes tipo 2 en comparación con medicamentos preexistentes cuando se evaluaron los efectos reductores de la glucosa de los compuestos en modelos animales y/o materiales derivados de órganos humanos, los compuestos pueden evaluarse como muy útiles para los beneficiarios potenciales de la presente invención.

Modo para la invención

En el presente documento se divultan compuestos representados por la Fórmula (I); un racemato, un enantiómero o un diastereoisómero de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

[Fórmula (I)]



- 5 R¹ es hidrógeno, o alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado;
 R² es hidrógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado;
 R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado u OR⁸;
 en donde R⁸ es hidrógeno; heterocicloalquilo C₃₋₁₀ que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que
 consiste en N, O y S; o alquilo sustituido con heterocicloalquilo C₃₋₁₀ que comprende 1-4 heteroátomos
 seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;
 10 R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, halometilo, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ lineal o
 ramificado o alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado;
 Y es NH u O;
 Z₁, Z₂ y W son cada uno independientemente CR⁷ o N;
 15 en donde R⁷ es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado o alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado.

Los compuestos de la presente invención, de acuerdo con la Fórmula (I), son los siguientes:

- 20 ácido (S)-3-(4-(((R)-4-(6-((1,1-dióxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-4-(6-(2-(1,1-dióxidotiomorfolino)etoxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 25 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(6-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 30 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(6-(((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(4-metil-6-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 35 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(2-metil-6-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-4-(5-cloro-6-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(5-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 40 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(4-metil-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(2-metil-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(5-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 45 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(5-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(5-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 50 ácido (S)-3-(4-((5-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-

il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-4-(5-ciano-6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-4-(5-ciano-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-5-ciano-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-5-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-5-metoxi-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-5-ciano-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-5-fluoro-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-5-metoxi-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)fenil)hex-4-inoico;
 ácido 3-(6-((R)-7-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;
 y ciertos ésteres de los mismos.

Como se usa en el presente documento, "heterocicloalquilo" se refiere a grupos cicloalquilo que contienen heteroátomos. Algunos grupos heterocicloalquilo ilustrativos incluyen, pero sin limitación, oxetano, tetrahidrofurano, pirano, azetidina, pirrolidinilo, piperazinilo, morfolina o tiomorfolina.

Como se usa en el presente documento, "alquilo C₁₋₄" es un grupo hidrocarburo saturado con cadenas lineales o ramificadas de 1 a 4 átomos de carbono. Algunos grupos alquilo ilustrativos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, dietilo o dimetilo.

Como se usa en el presente documento, "alcoxi C₁₋₄" es un grupo OR con 1 a 4 átomos de carbono y R es un alquilo como se ha definido anteriormente. Algunos grupos alcoxi C₁₋₄ ilustrativos incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, 1-metiletoxi o 1,1-dimetiletoxi.

Como se usa en el presente documento, "alquilo C₁₋₂" es un grupo hidrocarburo saturado con cadenas lineales o ramificadas de 1 a 2 átomos de carbono. Algunos grupos alquilo C₁₋₂ ilustrativos incluyen, pero sin limitación, metilo o etilo.

Como se usa en el presente documento, "alcoxi C₁₋₂" es un grupo OR con 1 a 2 átomos de carbono y R es como se ha definido anteriormente. Algunos grupos alcoxi ilustrativos incluyen, pero sin limitación, metoxi o etoxi.

Como se usa en el presente documento, "halo" se define como átomo de bromo, flúor o cloro.

En el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un componente o composición utilizable, dentro del criterio médico, que no incorpora riesgo irracional de toxicidad.

Los compuestos de la invención contienen centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas esteroisoméricas. Se pretende que todas las formas esteroisoméricas de los compuestos de la invención, que incluyen, pero sin limitación, diastereoisómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Un esteroisómero se denomina también enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros se denomina con frecuencia mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato.

En la presente invención, "diastereoisómero" se refiere a un esteroisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereoisómeros tienen propiedades físicas diferentes, tales como puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividad. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse mediante procedimientos analíticos de alta resolución, tales como electroforesis y cromatografía.

En la presente invención, "enantiómeros" se refiere a dos esteroisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales de ejemplo incluyen, pero sin limitación, sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de

ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ion acetato,

- 5 un ion succinato u otro contraíon. El contraíon puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el compuesto precursor. Por otro lado, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados forman parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraíones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraíones.

10 Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico,

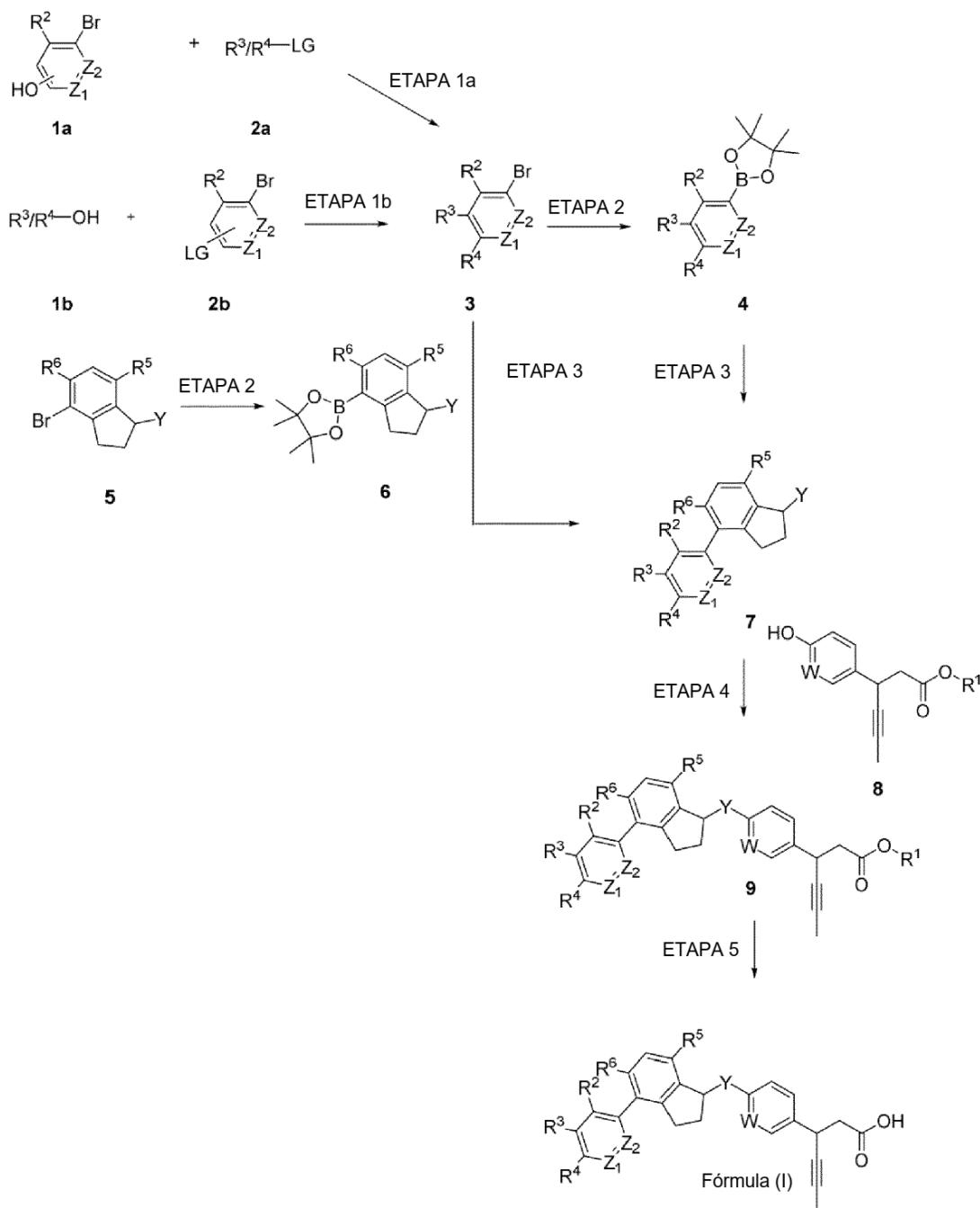
- 15 ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosídlico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa hidroxi ácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico o similares.

20 Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalinotérreo o similar. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales orgánicas obtenidas a partir de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina y sales inorgánicas obtenidas a partir de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

25

También se divulga, pero no forma parte de la invención, un método para preparar los compuestos representados por la Fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aprobadas.

[Reacción 1]



A menos que se indique otra cosa, los grupos, residuos y sustituyentes, particularmente R^6 , Y , W , Z_1 y Z_2 se definen como anteriormente y en lo sucesivo en el presente documento.

- 5 R^1 es hidrógeno, o alquilo C_{1-4} lineal o ramificado;
- R^2 es hidrógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} lineal o ramificado o alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado;
- 10 R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, cianuro, alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado u OR^8 ; en donde R^8 es hidrógeno; heterocicloalquilo C_{3-10} que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S; o alquilo sustituido con heterocicloalquilo C_{3-10} que comprende 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;
- R^5 y R^6 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, halometilo, hidroxilo, alquilo C_{1-4} lineal o ramificado o alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado;
- 15 Y es NH u O;
- Z_1 , Z_2 y W son cada uno independientemente CR^7 o N; en donde R^7 es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C_{1-4} lineal o ramificado o alcoxi C_{1-4} lineal o ramificado.

Específicamente, el proceso de preparación de los compuestos de Fórmula (I) incluye;

La etapa de preparar el compuesto 3 mediante la reacción de sustitución del compuesto 1 y el compuesto 2 (Etapa 1);

5 La etapa de preparar un compuesto que está representado por el compuesto 4 o el compuesto 6 mediante la reacción de boronilación del compuesto 4 y el compuesto 6 (Etapa 2);

10 La etapa de preparar el compuesto 7 mediante reacciones de acoplamiento de Suzuki del compuesto 3 o el compuesto 5 y el compuesto 4 o el compuesto 6 (Etapa 3);

10 La etapa de preparar el compuesto 9 a través de la condensación de Mitsunobu del compuesto 7 y el compuesto 8 (Etapa 4); o

15 La etapa de preparar los compuestos de Fórmula (I) mediante la reacción de hidrólisis del compuesto 9 (Etapa 5).

15 Los procesos de preparación de la Fórmula (I) se pueden describir con más detalle para cada etapa como sigue;

i) En la Etapa 1, el compuesto 3 se puede preparar mediante la sustitución del grupo saliente del compuesto 2 con el compuesto 1. Adicionalmente, los disolventes disponibles para la reacción incluyen N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido o tolueno, y las bases utilizadas en la reacción incluyen carbonato de cesio, carbonato potásico o hidruro sódico. Para ser específicos, la etapa describe la preparación del compuesto 3 mediante la reacción de sustitución del compuesto 1 y el compuesto 2 con bases y disolventes adecuados, por ejemplo, N,N-dimetilformamida y carbonato potásico.

ii) La Etapa 2 describe el proceso de preparación del compuesto 4 o el compuesto 6 mediante la reacción de boronilación del compuesto 3 o el compuesto 5 con un uso equivalente o excesivo de reactivos de boronilación y catalizadores metálicos. Los catalizadores metálicos, más específicamente los catalizadores de paladio, incluyen [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II), diclorometano ($Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$) o paladio tetrakis(trifenilfosfina) ($Pd(PPh_3)_4$). Adicionalmente, los disolventes implicados en la reacción incluyen diclorometano, acetonitrilo, 1,4-dioxano o tolueno. El reactivo borónico se puede seleccionar de bis(pinacolato)diboro o bis(neopentilglicolato)diboro. Para ser más específicos, el proceso de preparación del compuesto 4 se puede describir en la siguiente reacción; Una reacción de una solución del compuesto 3 y catalizadores adecuados, reactivos borónicos, bases y disolventes, por ejemplo, 1,4-dioxano con $Pd(dppf)Cl_2$, acetato de potasio y bis(pinacolato)diboro.

iii) La Etapa 3 describe el proceso de preparación de compuestos que están representados por el compuesto 7 a partir de la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto 4 o el compuesto 6 obtenido de la Etapa 2 y el compuesto 3 o el compuesto 5. La reacción de acoplamiento se puede procesar con combinaciones adecuadas de catalizadores y bases de paladio, y los catalizadores disponibles para la reacción incluyen Tetrakis(trifenilfosfina) ($Pd(PPh_3)_4$), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) ($PdCl_2(PPh_3)_2$), dicloruro de paladio ($PdCl_2$) o acetato de paladio ($Pd(OCOCH_3)_2$). Adicionalmente, los disolventes utilizados para la reacción incluyen tetrahidrofurano, éter dietílico, difeniléter, éter diisopropílico, N,N-dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, diclorometano, clorobenceno, tolueno, benceno o agua o una mezcla de estos disolventes. Para ser más específicos, la Etapa describe el proceso de preparación del compuesto 7 mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki del compuesto 3 y el compuesto 4 con la combinación de disolventes adecuados, un catalizador, ligando y base, por ejemplo, mezcla de tolueno y agua con $Pd_2(dba)_3$ bifenil-diciclohexil-fosfina y fosfato de potasio tribásico.

iv) La Etapa 4 describe el proceso de preparación del compuesto 9 mediante la reacción de Mitsunobu del compuesto 7 y el compuesto 8. Para ser más específicos, el compuesto 9 se puede preparar a partir de la reacción de Mitsunobu de la solución mixta del compuesto 7 y el compuesto 8 con trifenilfosfina y 1,1'-(azodicarbonil) dipiperidina (ADDP) a 0 °C.

v) La Etapa 5 describe el proceso de preparación de compuestos de Fórmula (I) mediante la reacción de hidrólisis del compuesto 9 en condiciones básicas. En concreto, los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar el compuesto 9 con una base adecuada a temperatura ambiente, dando como resultado la reducción del éster a ácido carboxílico. Las bases disponibles para la reacción incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de litio. Para ser más específicos, los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar a partir de la reacción del compuesto 9 con una base adecuada, por ejemplo, hidróxido de litio.

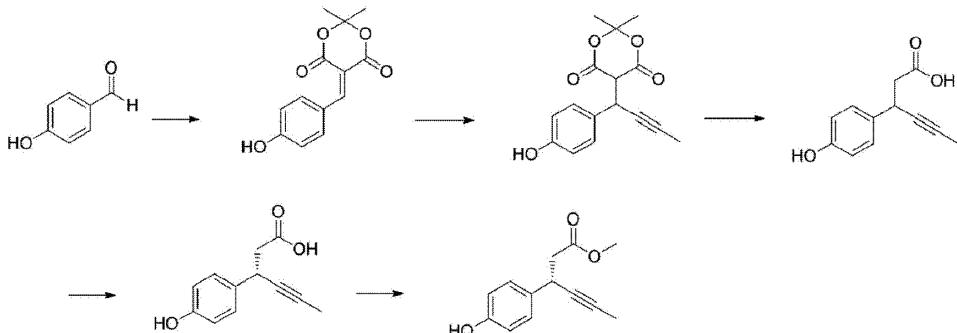
La presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos metabólicos, que comprende los compuestos de las reivindicaciones 1 y 2, racematos, enantiómeros, diastereoisómeros de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico comprenden compuestos de las reivindicaciones 1 y 2, sus sales farmacéuticamente aceptables, solución e hidratos.

El término "prevención", como se utiliza en el presente documento, abarca cualquier inhibición o regresión de enfermedades que son inducidas por los compuestos de la presente invención.

65 El término "tratamiento", como se utiliza en el presente documento, abarca cualquier tratamiento de enfermedades en un mamífero, particularmente un ser humano, e incluye inhibir las enfermedades, es decir, detener el desarrollo; o

aliviar las enfermedades, es decir, inducir la regresión de las enfermedades y/o sus síntomas o afecciones y ralentizar la progresión de la enfermedad.

- 5 La expresión "trastorno metabólico", como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier trastorno causado por anomalías metabólicas en los lípidos o la glucosa, e incluye, pero sin limitación, obesidad, diabetes tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y dislipidemia.
- 10 La presente invención proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar los trastornos metabólicos en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar cantidades eficaces de la composición farmacéutica al sujeto. La posología de la composición farmacéutica de la presente invención puede variar dependiendo del peso del paciente, la edad, el sexo, la condición física, la dieta, el tiempo y el modo de administración, las tasas de excreción y la gravedad de la enfermedad, como es evidente para los expertos en la materia. Los mamíferos, preferentemente seres humanos, son deseables como individuos sin límite.
- 15 15 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que mejora, atenúa o elimina una enfermedad o afección en particular o previene o retrasa la aparición de una enfermedad o afección en particular. En el caso de la diabetes mellitus, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el nivel de glucosa en sangre posprandial; reducir el nivel de HbA1c; tratar o inhibir la retinopatía o nefropatía diabética; inhibir (ralentizar hasta cierto punto y preferentemente detener) el progreso de la diabetes; la pérdida de peso; mejorar o potenciar la función de las células β pancreáticas; y/o aliviar hasta cierto punto uno o más de los síntomas asociados con la diabetes. En la medida en que el fármaco pueda modular el nivel de glucosa en sangre al estado normal.
- 20 25 La "composición farmacéutica" como se usa en el presente documento puede contener un componente eficaz y una formulación farmacéuticamente aceptable, y las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de los compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación pueden ser fácilmente evidentes para los expertos en la materia.
- 30 30 La composición farmacéutica tal como se usa en el presente documento se puede administrar por vía oral o parenteral a través de diversas formulaciones, y la dosis efectiva de administración puede variar dependiendo de la condición física, el peso corporal y la gravedad de la enfermedad del sujeto, formulación, tiempo y vía de administración, pero pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia.
- 35 40 45 50 55 55 Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen comprimidos, píldoras, cápsulas sólidas/blandas, líquido, suspensión, emulsionante, jarabes, gránulos y elixir, y generalmente comprenden diluyentes (es decir, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol), sorbitol, celulosa y/o glicina) y lubricante (es decir, sílice, talco, ácido esteárico y sus sales de magnesio o calcio y/o polietilenglicol). Los comprimidos de la formulación también comprenden aglutinantes que incluyen silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidina y, dependiendo de las circunstancias, los comprimidos pueden contener disgregantes incluyendo almidón, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezcla efervescente, absorbente, agente colorante, aromatizantes o edulcorantes.
- 45 La composición farmacéutica tal como se usa en el presente documento se administra con cantidades farmacéuticamente eficaces. La expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente de un compuesto en la presente invención que puede tratar la enfermedad con una relación riesgo/beneficio racional y adecuada, y la cantidad eficaz puede determinarse fácilmente dependiendo de los tipos de enfermedad del sujeto, gravedad, actividad del compuesto, sensibilidad del sujeto al compuesto, tiempo de administración, vía y tasa de excreción, intervalo de tratamiento, factores que incluyen medicamentos coadministrados y otros factores médicos bien conocidos. Los compuestos de la presente invención se pueden combinar o coadministrar con otros tipos de fármacos como terapia de combinación o monoterapia, y se pueden administrar como terapia adicional al tratamiento preexistente con administración única o múltiple. Todos los factores mencionados anteriormente deben considerarse adecuadamente para determinar dentro de los límites del objetivo lograr el efecto terapéutico máximo con cantidades mínimas del compuesto sin efectos adversos graves o dañinos, y los expertos en la materia pueden determinar fácilmente este proceso.
- 60 65 En concreto, la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto en la presente invención puede variar dependiendo de la edad del sujeto, género y peso corporal, y normalmente varía de 0,001 a 150 mg por 1 kilogramo de peso corporal, deseablemente de 0,01 a 100 mg/kg/día o de 0,01 a 100 mg/kg/48 horas Q.D., B.I.D. o T.I.D.
- La presente invención se explica, pero sin limitación, en detalle a través de los siguientes ejemplos y ejemplos experimentales.

[Productos intermedios]**<Producto intermedio 1> Éster metílico del ácido (3S)-3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico****5 Etapa 1: 5-(4-hidroxi-benciliden)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona**

Se disolvió 4-hidroxibenzaldehído (1,0 eq.) en agua (0,9 M) a 75 °C. Posteriormente, se añadió a la mezcla de reacción una solución de ácido de Meldrum (1,1 eq.) en agua (1,2 M). La mezcla se agitó a 75 °C durante 2 h y a continuación se añadió una porción adicional de ácido de Meldrum (0,5 eq.) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 75 °C durante otras 2 h. Se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente y se filtró con agua helada. El sólido húmedo se secó en un horno (50 °C) produciendo 5-(4-hidroxi-benciliden)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona.

Etapa 2: (+/-)-5-[1-(4-Hidroxi-fenil)-but-2-inil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona

15 Se añadió gota a gota bromuro de 1-propinilmagnesio en tetrahidrofurano (0,5 N, 3,0 eq.) a una solución de 5-(4-hidroxi-benciliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1,0 eq.) en tetrahidrofurano anhídrico (0,4 M) a 4 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se lavó con hexano. Después de recoger la capa acuosa, la mezcla se acidificó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo y obteniéndose (+/-)-5-[1-(4-hidroxi-fenil)-but-2-inil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona.

Etapa 3: Ácido (+/-)-3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico

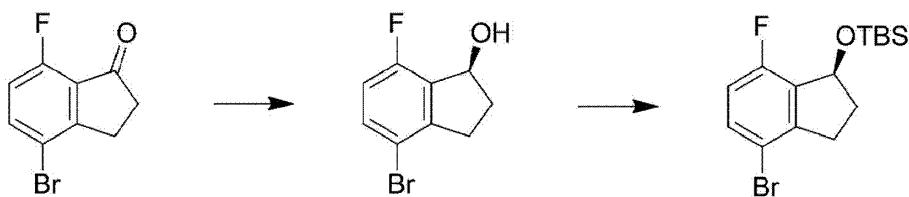
25 Se disolvió (+/-)-5-[1-(4-hidroxi-fenil)-but-2-inil]-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (1,0 eq.) en la mezcla de 3-pantanona (0,8 M) y agua (1,6 M) y se agitó a 100 °C durante 48 h. Se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente y se basificó con solución acuosa de hidróxido potásico 3,0 M. La capa acuosa se recogió, se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. No se necesitó más purificación para producir ácido (+/-)-3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico.

Etapa 4: Ácido (3S)-3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico

35 Se añadió una solución de (1S,2R)-1-amino-2-indanol (0,6 eq.) en acetonitrilo anhídrico (0,8 M) a una solución de ácido (+/-)-3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico (1,0 eq.) en acetonitrilo anhídrico (0,8 M) a 70 °C y se agitó durante 4 h. Se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente, la sal se filtró. La sal se añadió en una mezcla de acetonitrilo (0,4 M) y agua (4,3 M) a 70 °C y se agitó durante 4 h. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se filtró la sal. Despues de realizar dos procesos de la misma manera, la sal se añadió a la mezcla de acetato de etilo y agua a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 2,0 M y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Despues de obtener dos capas transparentes, las capas se separaron y diluyeron con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. No se necesitó más purificación para producir ácido (3S)-3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico.

45 Etapa 5: Éster metílico del ácido (3S)-3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico

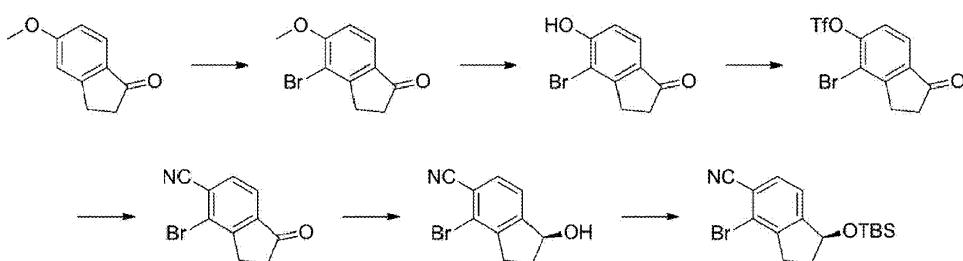
Se añadió ácido sulfúrico concentrado (5 gotas) a la mezcla de ácido (3S)-3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico (1,0 eq.) en metanol (0,5 M) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. Se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente, se alcalinizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. No se necesitó más purificación para producir éster metílico del ácido (3S)-3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico.

<Producto intermedio 2> (S)-((4-Bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)(terc-butil)dimetilsilano**Etapa 1: (S)-4-Bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol**

- 5 Se añadió ácido fórmico (3,5 eq.) a una solución de trietilamina (3,0 eq.) en diclorometano (1,5 M) a 4 °C. Se añadió 4-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,0 eq.) y a continuación se purgó con N₂ durante 5 min. Se añadió cloro{[(1S,2S)-(-)-2-amino-1,2-difeniletílico](4-toluenosulfonil)amido}-(mesitileno)ruténio(II) (0,02 eq.) y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo (S)-4-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol. El exceso enantiomérico se confirmó mediante el <Método de análisis quiral I UPCC>.
- 10
- 15
- 20

Etapa 2: (S)-((4-Bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)(terc-butil)dimetilsilano

- 25 Se añadió imidazol (3,0 eq.) a una solución de (S)-4-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (1,0 eq.) en diclorometano (1,5 M) a 4 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (2,0 eq.) y a continuación se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo (S)-((4-bromo-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)(terc-butil)dimetilsilano.

<Producto intermedio 3> (S)-4-Bromo-1-((terc-butildimetsilsililo)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitrilo**Etapa 1: 4-Bromo-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona**

- 30 Se añadió N-bromosuccinimida (1,0 eq.) a una solución de 5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,0 eq.) en agua (0,1 M) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Se añadió una solución acuosa de ácido sulfúrico al 40 % (2,0 eq.) y se agitó a 60 °C durante 6 h. El producto bruto se extrajo con *terc*-butil metil éter y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. A continuación, la mezcla se purificó adicionalmente por cristalización usando etanol para dar 4-bromo-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona pura.

35 Etapa 2: 4-bromo-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

- 40 Se añadió tiometóxido de sodio (4,4 eq.) a una solución de 4-bromo-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (1,7 M). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 3 h. Se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente, se neutralizó con una solución de clorhidrato 1,0 M y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo 4-bromo-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona.

45 Etapa 3: Trifluorometanosulfonato de 4-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo

- 50 Se añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1,1 eq.) a una solución de 2,6-lutidina (2,5 eq.) y 4-bromo-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,0 eq.) en diclorometano (3,5 M) a 4 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo trifluorometanosulfonato de 4-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo.

Etapa 4: 4-Bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitrilo

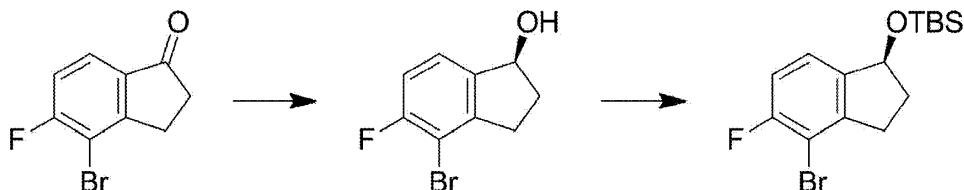
Se añadieron cianuro de zinc (0,3 eq.), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,05 eq.) y 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,1 eq.) a una solución de 4-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-trifluorometanosulfonato de inden-5-ilo (1,0 eq.) en N,N-dimetilformamida (0,6 M). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo 4-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitrilo.

10 Etapa 5: (S)-4-Bromo-1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitrilo

Se añadió ácido fórmico (3,5 eq.) a una solución de trietilamina (3,0 eq.) en diclorometano (0,2 M) a 4 °C. Se añadió 4-bromo-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitrilo (1,0 eq.) y a continuación se purgó con N₂ durante 5 min. Se añadió cloro{[(1S,2S)-(-)-2-amino-1,2-difeniletil](4-toluenosulfonil)amido}-(mesitileno)ruteno(II) (0,02 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo (S)-4-bromo-1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitrilo. El exceso enantiomérico se confirmó mediante el <Método de análisis quiral I UPCC>.

20 Etapa 6: (S)-4-Bromo-1-((terc-butildimethylsilyl)oxi)-2,3-dihidro - 1H-inden-5-carbonitrilo

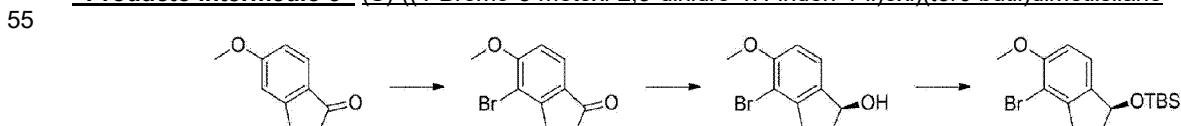
Se añadió imidazol (5,0 eq.) a una solución de (S)-4-bromo-1-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitrilo (1,0 eq.) en diclorometano (0,1 M) a 4 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió cloruro de *terc*-butildimethylsilo (5,0 eq.) y a continuación se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo (S)-4-bromo-1-((terc-butildimethylsilyl)oxi)-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitrilo.

30 <Producto intermedio 4> (S)-((4-Bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)(terc-butyl)dimetilsilano**Etapa 1:** (S)-4-Bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol

Se añadió ácido fórmico (3,5 eq.) a una solución de trietilamina (3,0 eq.) en diclorometano (0,2 M) a 4 °C. Se añadió 4-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,0 eq.) y a continuación se purgó con N₂ durante 5 min. Se añadió cloro{[(1S,2S)-(-)-2-amino-1,2-difeniletil](4-toluenosulfonil)amido}-(mesitileno)ruteno(II) (0,02 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo (S)-4-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol. El exceso enantiomérico se confirmó mediante el <Método de análisis quiral I UPCC>.

Etapa 2: (S)-((4-Bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)(terc-butyl)dimetilsilano

Se añadió imidazol (3,0 eq.) a una solución de (S)-4-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (1,0 eq.) en diclorometano (1,5 M) a 4 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió cloruro de *terc*-butildimethylsilo (2,0 eq.) y a continuación se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente, se agitó durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo (S)-((4-bromo-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)(terc-butyl)dimetilsilano.

<Producto intermedio 5> (S)-((4-Bromo-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)(terc-butyl)dimetilsilano

Etapa 1: 4-Bromo-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

Se añadió N-bromosuccinimida (1,0 eq.) a una solución de 5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,0 eq.) en agua (0,1 M) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Se añadió una solución acuosa de ácido sulfúrico al 40 % (2,0 eq.) y

5 se agitó durante 6 h. El producto bruto se extrajo con *terc*-butil metil éter y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. A continuación, la mezcla se purificó adicionalmente por cristalización usando etanol produciendo 4-bromo-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona pura.

Etapa 2: (S)-4-Bromo-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol

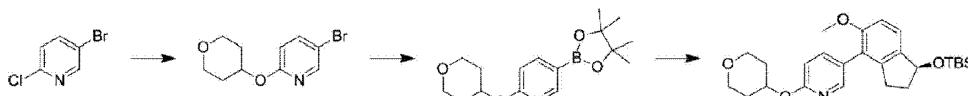
10 Se añadió ácido fórmico (3,5 eq.) a una solución de trietilamina (3,0 eq.) en diclorometano (0,2 M) a 4 °C. Se añadió 4-bromo-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,0 eq.) y a continuación la mezcla se purgó con N₂ durante 5 min. Se añadió cloro{[(1*S*,2*S*)-(2-amino-1,2-difeniletil)(4-toluenosulfonil)amido]-(mesitileno)ruteno(II)} (0,02 eq.) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se

15 lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo (S)-4-bromo-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol. El exceso enantiomérico se confirmó mediante el <Método de análisis quiral I UPCC>.

Etapa 3: (S)-((4-Bromo-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)(*terc*-butil)dimetilsilano

20 Se añadió imidazol (5,0 eq.) a una solución de (S)-4-bromo-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (1,0 eq.) en diclorometano (0,1 M) a 4 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió cloruro de *terc*-butildimetsililo (5,0 eq.) y a continuación se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente, se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante

25 cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo (S)-((4-bromo-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)(*terc*-butil)dimetilsilano.

<Producto intermedio 6> (S)-5-(1-((*terc*-Butildimetsililo)oxi)-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridina**Etapa 1:** 5-Bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridina

35 Se añadió lentamente hidruro de sodio (1,3 eq.) a una solución de tetrahidro-2H-piran-4-ol (1,0 eq.) y 5-bromo-2-cloropiridina (1,2 eq.) en N,N-dimetilformamida (0,8 M) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 h. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente y se inactivó con agua. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo 5-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridina.

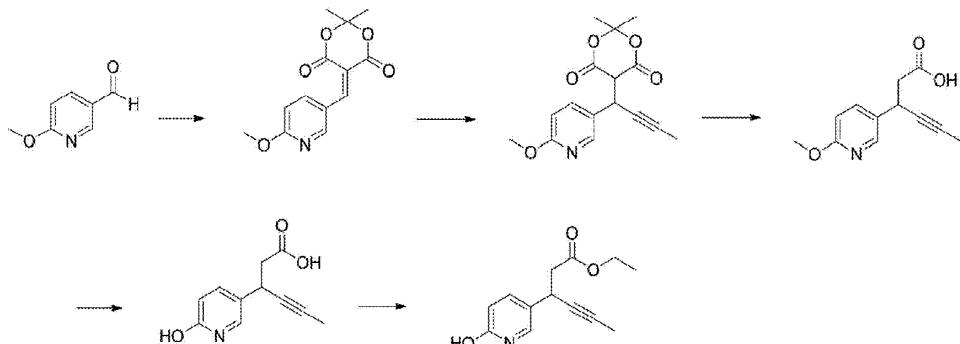
Etapa 2: 2-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

45 Se añadió acetato de potasio (2,0 eq.) a una solución de 5-bromo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridina (1,0 eq.) y bis(pinacolato)diboro (1,2 eq.) en 1,4-dioxano (0,1 M) y a continuación se purgó con N₂ durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 18 h. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.

Etapa 3: (S)-5-(1-((*terc*-Butildimetsililo)oxi)-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridina

55 Se añadió tris(dibencildenacetona)dipaladio(0) (0,05 eq.) a una solución de (S)-((4-bromo-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (1,0 eq.), 2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (1,2 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxifibenilo (0,1 eq.) y fosfato de potasio tribásico (3,0 eq.) en tolueno (0,1 M) y agua (1,0 M) y a continuación se purgó con N₂ durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 18 h en atmósfera de N₂. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente, se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo (S)-5-(1-((*terc*-butildimetsililo)oxi)-5-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridina.

<Producto intermedio 7> Éster etílico del ácido 3-(6-Hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoico



5 **Etapa 1:** 5-((6-metoxipiridin-3-il)meleno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

Se disolvió 6-metoxipiridin-3-carbaldehído (1,0 eq.) en agua (0,9 M) a 75 °C. Posteriormente, se añadió a la mezcla una solución de ácido de Meldrum (1,1 eq.) en agua (1,2 M). La mezcla se agitó a 75 °C durante 2 h y a continuación se añadió una solución de ácido de Meldrum (0,5 eq.) en agua (1,2 M). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 10 2 h. Se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente, se filtró con agua helada. El sólido húmedo resultante se secó en un horno (50 °C) produciendo 5-((6-metoxipiridin-3-il)meleno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona.

Etapa 2: 5-(1-(6-metoxipiridin-3-il)but-2-inil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

15 Se añadió gota a gota una solución de 5-((6-metoxipiridin-3-il)meleno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1,0 eq.) en tetrahidrofurano anhídrido (0,4 M) a bromuro de 1-propinilmagnesio en tetrahidrofurano (0,5 N, 1,5 eq.) a 4 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con hexano. Despues de recoger la capa acuosa, la mezcla se acidificó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 M y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante 20 cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo produciendo 5-(1-(6-metoxipiridin-3-il)but-2-inil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona.

Etapa 3: ácido 3-(6-metoxipiridin-3-il)hex-4-inoico

25 Se disolvió 5-(1-(6-metoxipiridin-3-il)but-2-inil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (1,0 eq.) en la mezcla de N,N-dimetilformamida (0,2 M) y agua (2,0 M) a 100 °C y se agitó durante 18 h. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente, se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. No se necesitó más purificación para producir ácido 3-(6-metoxipiridin-3-il)hex-4-inoico.

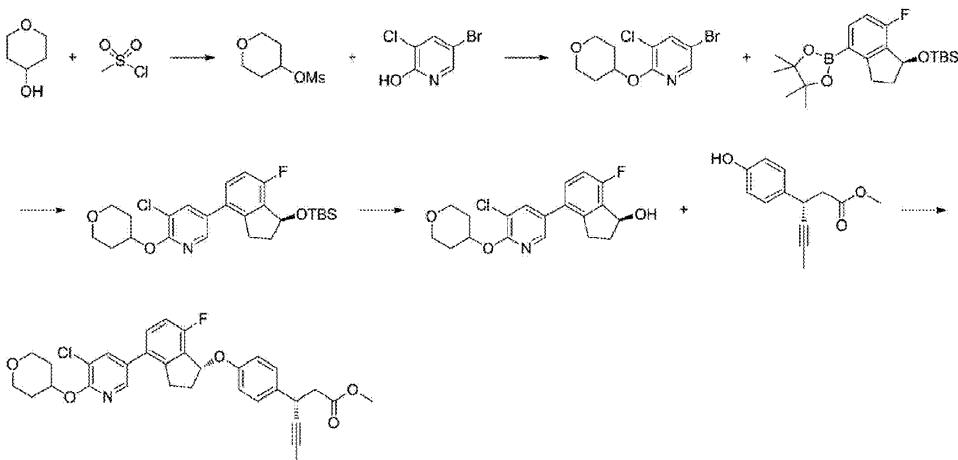
Etapa 4: Ácido 3-(6-hidroxipiridin-3-il) hex-4-inoico

35 Se añadió una solución concentrada de ácido clorhídrico (8,0 M) a la mezcla de ácido 3-(6-metoxipiridin-3-il)hex-4-inoico (1,0 eq.) en 1,4-dioxano (2,0 M) y agua (2,0 M) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 h en atmósfera de N₂. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente, se alcalinizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. No se necesitó más purificación para producir 40 ácido 3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoico.

Etapa 5:: Éster etílico del ácido 3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoico

45 Se añadió ácido sulfúrico concentrado (5 gotas) a la mezcla de ácido 3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoico (1,0 eq.) en etanol (0,9 M) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente, se alcalinizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. No se necesitó más purificación para producir éster etílico del ácido 3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoico.

<Producto intermedio 8> Éster metílico de (S)-3-(4-((R)-4-(5-Cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoato



Etapa 1: Metanosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo

5 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,2 eq.) a una solución de tetrahidro-2H-piran-4-ol (1,0 eq.) y trietilamina (3,0 eq.) en diclorometano (0,3 M) a 4 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, cloruro de amonio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante chromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo metanosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo.

10 **Etapa 2:** 5-bromo-3-cloro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridina

Se añadió carbonato de potasio (2,0 eq.) a una solución de metanosulfonato de tetrahidro-2H-piran-4-ilo (1,2 eq.) y 5-bromo-3-cloropiridin-1-ol (1,0 eq.) en N,N- dimetilformamida (0,2 M). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 15 18 h. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante chromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo 5-bromo-3-cloro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridina.

20 **Etapa 3:** (S)-5-(1-((terc-Butildimetilsilil)oxi)-7-fluoro-2,3-dihidro - 1H-inden-4-il)-3-cloro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridina

Se añadió tris(dibencildenacetona)dipaladio(0) (0,05 eq.) a una solución de 5-bromo-3-cloro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridina (1,0 eq.), (S)-terc-butil((7-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)dimetilsilano (1,2 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,1 eq.) y fosfato de potasio tribásico (3,0 eq.) en tolueno (0,1 M) y agua (1,0 M) y a continuación se purgó con atmósfera de N₂ durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 18 h en atmósfera de N₂. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente, se filtró a través de Celite. El filtrado se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante chromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo (S)-5-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-3-cloro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridina.

Etapa 4: (S)-4-(5-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol

35 Se añadió gota a gota fluoruro de tetra-n-butilamonio 1,0 M (2,0 eq.) a una solución de (S)-5-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-3-cloro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridina (1,0 eq.) en tetrahidrofurano (0,1 M) a 4 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante chromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo (S)-4-(5-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-7- fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol.

Etapa 5: Éster metílico de (S)-3-(4-((R)-4-(5-Cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoato

45 Se añadió en porciones 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,5 eq.) durante 10 min a una solución de (S)-4-(5-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (1,0 eq.), éster metílico del ácido (3S)-3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico (1,0 eq.) y tri-n-butilfosfina (1,5 eq.) en tolueno (0,1 M) a 4 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Despues de la adición de hexano (0,05 M) a la mezcla de reacción, el sólido blanco resultante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró y a continuación se purificó mediante chromatografía

en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo éster metílico de (S)-3-(4-((R)-4-(5-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoato.

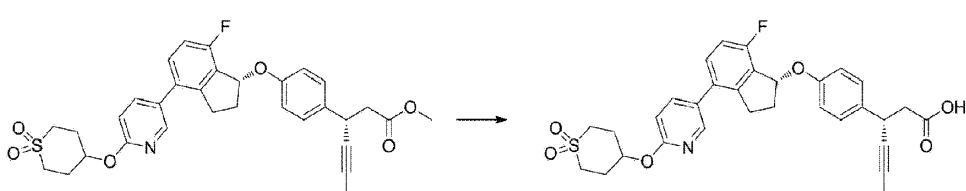
<Producto intermedio 9> Método de análisis quiral I UPCC

- 5 Caudal: 2 ml/min.
 Fase móvil: Isocrática CO₂/Etanol (80/20)
 Fase estacionaria: CHIRALPAK-IA 250*4,6 mm D.I.
 Temperatura: 25 °C
- 10 Longitud de onda de absorbancia: 220 nm

[Ejemplos]

<Ejemplo 1>

15 **Ácido (S)-3-(4-((R)-4-(6-((1,1-Dióxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico**



- 20 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2,0 M (5,0 eq.) a una solución de éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-4-(6-((1,1-dióxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico (1,0 eq.) en tetrahidrofurano (1,0 M) y metanol (4,0 M) a 4 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo ácido (S)-3-(4-((R)-4-(6-((1,1-dióxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico. EM ESI (positivo) m/z: 564,15 (M+H).

- 30 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,04 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,16-4,07 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,32-3,23 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,57-2,54 (m, 2H), 2,48-2,32 (m, 4H), 1,84 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

35 **<Ejemplo 2> Ácido (S)-3-(4-((R)-7-Fluoro-4-(6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico**

- 40 El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-7-fluoro-4-(6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 516,15 (M+H).

- 45 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 3H), 7,03 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,97-6,95 (m, 2H), 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,93-5,91 (m, 1H), 4,68 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,09-4,08 (m, 1H), 3,28-3,26 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 1H), 2,81-2,65 (m, 2H), 2,39-2,36 (m, 2H), 1,84 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

<Ejemplo 3>

50 **Ácido (S)-3-(4-((R)-4-(6-(2-(1,1-Dióxidotiomorfolino)etoxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico**

- 55 El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-4-(6-(2-(1,1-dióxidotiomorfolino)etoxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 593,08 (M+H).

- 55 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,35-7,26 (m, 3H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,92 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 4,49 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,29-3,15 (m, 5H), 3,15-2,99 (m, 6H), 2,90-2,70 (m, 3H), 2,42-2,35 (m, 2H), 1,84 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

<Ejemplo 4> Ácido (S)-3-(4-((R)-7-Fluoro-4-(6-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico**<Ejemplo 4> Ácido (S)-3-(4-((R)-7-Fluoro-4-(6-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico**

El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-7-fluoro-4-(6-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 488,12 (M+H).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,67 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,33-7,24 (m, 3H), 7,01 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,92 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 5,67 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 5,04-5,01 (m, 2H), 4,79-4,76 (m, 2H), 4,09-4,06 (m, 1H), 3,29-3,25 (m, 1H), 2,81-2,79 (m, 1H), 2,78-2,75 (m, 1H), 2,74-2,70 (m, 1H), 2,39-2,35 (m, 2H), 1,84 (s, 3H).

<Ejemplo 5> Ácido (S)-3-(4-((R)-7-Fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico

El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-7-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 502,24 (M+H).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,03 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 8,4, 0,4 Hz, 1H), 5,95-5,91 (m, 1H), 5,61-5,58 (m, 1H), 4,11-3,89 (m, 5H), 3,29-3,19 (m, 1H), 2,91-2,71 (m, 3H), 2,42-2,15 (m, 4H), 1,84 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

<Ejemplo 6> Ácido (S)-3-(4-((R)-7-Fluoro-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico

El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-7-fluoro-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 516,06 (M+H).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,02 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,92-5,90 (m, 1H), 5,26-5,25 (m, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 4,00-3,98 (m, 2H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,25-3,21 (m, 1H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 2H), 2,11-2,07 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 5H).

<Ejemplo 7> Ácido (S)-3-(4-((R)-7-Fluoro-4-(6-((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico

El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-7-fluoro-4-(6-((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 502,15 (M+H).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,38-7,26 (m, 3H), 7,03 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98-6,93 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 8,4, 0,4 Hz, 1H), 5,95-5,91 (m, 1H), 5,61-5,58 (m, 1H), 4,11-3,89 (m, 5H), 3,29-3,19 (m, 1H), 2,91-2,71 (m, 3H), 2,42-2,15 (m, 4H), 1,84 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

<Ejemplo 8>**Ácido (S)-3-(4-((R)-7-Fluoro-4-(4-metil-6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico**

El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-7-fluoro-4-(4-metil-6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 516,19 (M+H).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,01 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,58-5,52 (m, 1H), 4,10-3,84 (m, 5H), 2,88-2,71 (m, 3H), 2,65-2,47 (m, 1H), 2,44-2,22 (m, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,84 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

<Ejemplo 9>**Ácido (S)-3-(4-((R)-7-Fluoro-4-(2-metil-6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico**

El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-7-fluoro-4-(2-metil-6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 516,11 (M+H).

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38-7,31 (m, 3H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,02-6,95 (m, 3H), 6,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,94
 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,63-5,58 (m, 1H), 4,16-3,87 (m, 5H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,88-2,69 (m, 2H), 2,65-2,55 (m, 1H),
 2,48-2,37 (m, 1H), 2,35-2,13 (m, 6H), 1,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H).

10 **<Ejemplo 10>**

15 **Ácido (S)-3-(4-(((R)-4-(5-Cloro-6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico**

20 El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-(((R)-4-(5-cloro-6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 536,15 ($\text{M}+\text{H}$).

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,21 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,93 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,83 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,79 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 5,54-5,52 (m, 1H), 4,04-3,97 (m, 5H), 3,21-3,16 (m, 1H),
 2,88-2,67 (m, 3H), 2,28-2,17 (m, 4H), 1,74 (s, 3H).

30 **<Ejemplo 11> Ácido (S)-3-(4-(((R)-7-Fluoro-4-(5-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico**

35 El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(5-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 502,20 ($\text{M}+\text{H}$).

40 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 2,0$ Hz,
 2H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,03 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 2,6$ Hz, 2H), 5,92-5,90 (m, 1H), 5,01-4,99 (m, 1H), 4,06-
 3,93 (m, 5H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,38-3,19 (m, 1H), 2,80-2,77 (m, 1H), 2,76-2,74 (m, 1H), 2,65-2,39 (m, 4H), 1,54 (s,
 3H).

45 **<Ejemplo 12> Ácido (S)-3-(4-(((R)-7-Fluoro-4-(4-metil-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico**

50 El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(4-metil-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 530,17 ($\text{M}+\text{H}$).

55 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (s, 1H), 7,32-7,30 (m, 2H), 7,15-7,12 (m, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H), 6,98-6,94 (m,
 2H), 6,77 (s, 1H), 5,95-5,93 (m, 1H), 4,68 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,46 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,09-4,08 (m, 1H),
 3,03-2,90 (m, 1H), 2,78-2,65 (m, 3H), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,32-2,27 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H).

60 **<Ejemplo 13> Ácido (S)-3-(4-(((R)-7-Fluoro-4-(2-metil-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico**

65 El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(2-metil-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 530,16 ($\text{M}+\text{H}$).

70 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38-7,29 (m, 3H), 7,16-7,08 (m, 1H), 7,00-6,90 (m, 3H), 6,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,91
 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,46 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,12-4,05 (m, 1H), 2,99-2,88 (m,
 1H), 2,85-2,64 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,48-2,31 (m, 1H), 2,29-2,20 (m, 4H), 1,81 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H).

75 **<Ejemplo 14> Ácido (S)-3-(4-(((R)-7-Fluoro-4-(5-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico**

80 El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(5-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 516,13 ($\text{M}+\text{H}$).

85 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,45 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,4$,
 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,05 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,93-5,90 (m, 1H), 4,58 (dd, $J =$
 58,2, 6,2 Hz, 4H), 4,15 (s, 3H), 4,11-4,02 (m, 1H), 3,37-3,28 (m, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,86-2,69 (m, 2H), 2,44-2,35
 (m, 2H), 1,88-1,82 (m, 3H), 1,48 (s, 3H).

<Ejemplo 15> Ácido (S)-3-(4-(((R)-7-Fluoro-4-(5-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico

El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(5-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 502,19 (M+H).

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,38-8,15 (s a, 2H), 7,37-7,30 (m, 4H), 7,07 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,92 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 5,08-4,99 (m, 1H), 4,14-3,98 (m, 4H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,90-2,71 (m, 3H), 2,41-2,37 (m, 2H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 1H), 1,84 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

10 **<Ejemplo 16> Ácido (S)-3-(4-(((R)-7-Fluoro-4-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico**

15 El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 516,16 (M+H).

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 3H), 7,05 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,92-5,90 (m, 1H), 4,59-4,55 (m, 1H), 4,11-4,06 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,27-3,19 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 2H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 5H).

25 **<Ejemplo 17>**

Ácido (S)-3-(4-(((R)-4-(5-Cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico

30 El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-(((R)-4-(5-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 550,06 (M+H).

35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,03 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,93-5,89 (m, 1H), 5,40-5,32 (m, 1H), 4,10-4,00 (m, 3H), 3,70-3,63 (m, 2H), 3,31-3,20 (m, 1H), 2,91-2,70 (m, 3H), 2,45-2,32 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 5H).

40 **<Ejemplo 18>**

Ácido (S)-3-(4-(((R)-4-(5-Ciano-6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico

45 El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-(((R)-4-(5-ciano-6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 527,04 (M+H).

50 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,93-5,90 (m, 1H), 5,67-5,63 (m, 1H), 4,17-3,92 (m, 5H), 3,31-3,20 (m, 1H), 2,90-2,71 (m, 3H), 2,45-2,25 (m, 4H), 1,84 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

55 **<Ejemplo 19>**

Ácido (S)-3-(4-(((R)-4-(5-Ciano-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico

60 El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-(((R)-4-(5-ciano-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 540,93 (M+H).

65 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,93-5,91 (m, 1H), 5,41-5,39 (m, 1H), 4,08-4,01 (m, 3H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,40-2,37 (m, 2H), 3,13-2,09 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 2H), 1,85 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

66 **<Ejemplo 20> Ácido (S)-3-(4-(((R)-5-Ciano-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico**

67 El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-(((R)-5-ciano-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 509,12 (M+H).

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,89-7,64 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,79 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,65-5,60 (m, 1H), 4,10-3,90 (m, 5H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,90-2,53 (m, 4H), 2,35-2,22 (m, 3H), 1,83 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H).

10 **<Ejemplo 21> Ácido (S)-3-(4-((R)-5-Fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico**

15 El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-5-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 502,22 ($\text{M}+\text{H}$).

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,14 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,08 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,79 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,65-5,60 (m, 1H), 4,10-3,90 (m, 5H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,87-2,72 (m, 3H), 2,56-2,53 (m, 1H), 2,35-2,22 (m, 3H), 1,84 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H).

25 **<Ejemplo 22> Ácido (S)-3-(4-((R)-5-Metoxi-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico**

30 El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-5-metoxi-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico a través del mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 514,16 ($\text{M}+\text{H}$).

35 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,75-5,69 (m, 1H), 5,62-5,57 (m, 1H), 4,12-3,96 (m, 4H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,85-2,67 (m, 3H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 2H), 1,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H).

40 **<Ejemplo 23> Ácido (S)-3-(4-((R)-5-Ciano-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico**

45 El compuesto del título se sintetizó a partir del

50 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-5-ciano-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 523,09 ($\text{M}+\text{H}$).

55 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,02 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,80-5,77 (m, 1H), 5,33-5,26 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 1H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 2H), 2,76 - 2,70 (m, 1H), 2,62-2,54 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 5H).

60 **<Ejemplo 24> Ácido (S)-3-(4-((R)-5-Fluoro-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico**

65 El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-5-fluoro-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 516,17 ($\text{M}+\text{H}$).

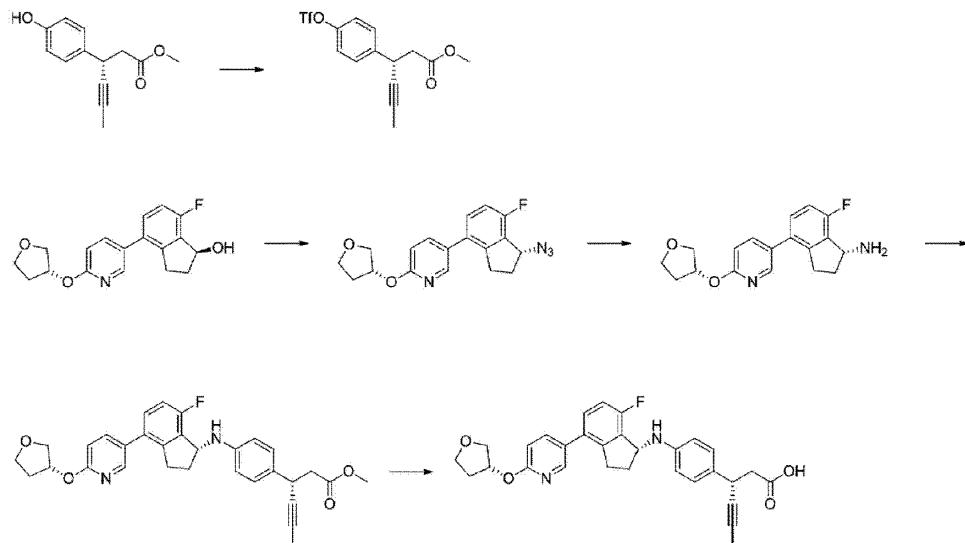
70 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,06 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,74 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,68 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,33-5,26 (m, 1H), 4,08-3,96 (m, 3H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,74 - 2,69 (m, 1H), 2,59-2,53 (m, 1H), 2,21-2,16 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 5H).

75 **<Ejemplo 25> Ácido (S)-3-(4-((R)-5-Metoxi-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico**

80 El compuesto del título se sintetizó a partir del éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-5-metoxi-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico mediante el mismo procedimiento que se usó en el Ejemplo 1. EM ESI (positivo) m/z: 528,16 ($\text{M}+\text{H}$).

85 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,75-5,59 (m, 1H), 5,29-5,20 (m, 1H), 4,11-3,98 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,68-3,61 (m, 2H), 3,11-2,92 (m, 1H), 2,79-2,62 (m, 3H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 3H), 1,88-1,78 (m, 5H).

<Ejemplo 26> Ácido (S)-3-(4-(((R)-7-Fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)fenil)hex-4-inoico



Etapa 1: Éster metílico de (S)-3-(4-(((Trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)hex-4-inoato

Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,2 eq.) a una solución de trietilamina (3,0 eq.) y éster metílico del ácido (3S)-3-(4-hidroxi-fenil)-hex-4-inoico (1,0 eq.) en diclorometano (3,5 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo éster metílico de (S)-3-(4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)hex-4-inoato.

Etapa 2: 5-((R)-1-Azido-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridina

Se añadió difenil fosforil azida (1,1 eq.) a una solución de (S)-7-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (1,0 eq.) y 1,8-diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno (1,6 eq.) en tolueno (0,2 M) a 4 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo 5-((R)-1-azido-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridina.

Etapa 3: Se añadió (D)-7-Fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina

5-((R)-1-Azido-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-2-(((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridina (1,0 eq.) a una suspensión de paladio al 10 %/carbón vegetal (0,6 eq.) en etanol (0,1 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. No se necesitó más purificación para producir (R)-7-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina.

Etapa 4: Éster metílico del ácido (S)-3-(4-(((R)-7-Fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)fenil)hex-4-inoico

Se añadió tris(dibencildenacetona)dipaladio(0)(0,05 eq.) a una solución de (R)-7-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (1,0 eq.), (S)-3-(4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)hex-4-inoato de metilo (1,2 eq.), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (0,2 eq.), y *terc*-butóxido de sodio (2,5 eq.) en 1,4-dioxano (0,1 M). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, la mezcla se hizo reaccionar bajo irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo el éster metílico del ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)fenil)hex-4-inoico.

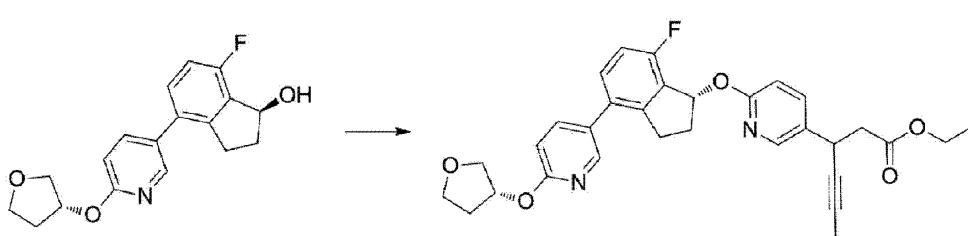
Etapa 5: Ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)fenil)hex-4-inoico

Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2,0 M (5,0 eq.) a una solución de éster metílico del ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)fenil)hex-4-inoico (1,0 eq.) en tetrahidrofuran (1,0 M) y metanol (4,0 M) a 4 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

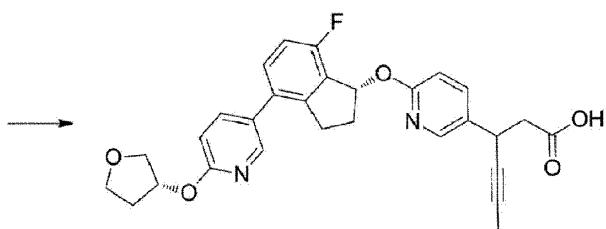
5 18 h. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)fenil)hex-4-inoico. EM ESI (positivo) m/z: 501,15 (M+H).

10 RMN de ^1H (400 MHz, MeOD) δ 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,61-5,57 (m, 1H), 5,21-5,18 (m, 1H), 4,64 (s a, 1H), 4,09-3,89 (m, 5H), 3,29-3,20 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 2H), 1,83 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

15 **<Ejemplo 27> Ácido 3-(6-((R)-7-Fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)piridin-3-il)hex-4-inoico**



20



Etapa 1: Éster etílico del ácido 3-(6-((R)-7-Fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)piridin-3-il)hex-4-inoico

25 Se añadió en porciones 1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidina (1,5 eq.) durante 10 min a una solución de (S)-7-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (1,0 eq.), éster etílico del ácido 3-(6-hidroxipiridin-3-il)hex-4-inoico (1,0 eq.) y tri-n-butilfosfina (1,5 eq.) en tolueno (0,1 M) a 4 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Despues de la adición de hexano (0,05 M) a la mezcla de reacción, el sólido blanco resultante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo éster etílico del ácido 3-(6-((R)-7-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)piridin-3-il)hex-4-inoico.

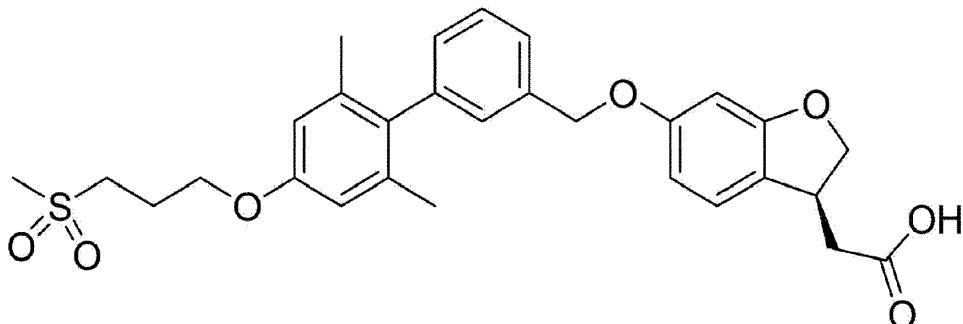
30 **Etapa 2:** Ácido 3-(6-((R)-7-Fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)piridin-3-il)hex-4-inoico

35 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2,0 M (5,0 eq.) a una solución de éster etílico del ácido 3-(6-((R)-7-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)piridin-3-il)hex-4-inoico (1,0 eq.) en tetrahidrofuran (1,0 M) y metanol (4,0 M) a 4 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se neutralizó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice produciendo ácido 3-(6-((R)-7-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)piridin-3-il)hex-4-inoico. EM ESI (positivo) m/z: 503,94 (M+H).

40 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,94 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,4, 0,4 Hz, 1H), 6,58-6,54 (m, 1H), 5,52-5,51 (m, 1H), 4,06-3,85 (m, 5H), 3,29-3,19 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,29-2,08 (m, 3H), 1,97 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

50

<Ejemplo comparativo 1>

Ácido [(3S)-6-{(2',6'-Dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-[1,1'-bifenil]-3-il)}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético

5

El ácido [(3S)-6-{(2',6'-Dimetil-4'-[3-(metilsulfonil)propoxi]-[1,1'-bifenil]-3-il)}metoxi)-2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il]acético se sintetizó basándose en la solicitud de patente de referencia N.º 2008-001931.

10 [Evaluación *in vitro*]

<Ensayo 1 *in vitro*> Ensayo de aequorina basado en células

15 Las células recombinantes cultivadas 18 h antes de la prueba en medios sin antibióticos se separaron mediante lavado suave con PBS-EDTA (EDTA 5 mM), se recuperaron por centrifugación y se resuspendieron en "tampón de ensayo" (DMEM/HAM F12 con HEPES + 0,1 % BSA sin ácidos grasos). Las células se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 4 h con coelenterazina (Molecular Probes). Las curvas de respuesta a la dosis con los compuestos de referencia se realizaron antes de probar los compuestos.

20 Para las pruebas de actividad agonista, se inyectaron 50 µl de suspensión celular en placas de 96 pocillos sembradas con 50 µl de compuestos de ensayo o agonista de referencia. La emisión de luz resultante se registró usando el Sistema de Detección de Fármacos Funcionales Hamamatsu 6000 (FDSS 6000).

25 Para estandarizar la emisión de luz registrada (determinación de la "señal del 100 %") en placas y en diferentes experimentos, algunos de los pocillos contenían el agonista de referencia en su CE₁₀₀ obtenidos durante la validación de la prueba. Las actividades agonistas de los compuestos de prueba se expresaron como un porcentaje de la actividad del agonista de referencia en su concentración CE₁₀₀.

[Tabla 1]

| N.º de ejemplo | Actividad agonista (% , 1 µM) |
|-----------------------|-------------------------------|
| 1 | + |
| 3 | + |
| 5 | +++ |
| 6 | +++ |
| 7 | +++ |
| 8 | ++ |
| 15 | ++ |
| 16 | ++ |
| 17 | +++ |
| 18 | +++ |
| 19 | +++ |
| 20 | +++ |
| 21 | +++ |
| 24 | +++ |
| Ejemplo comparativo 1 | +++ |

30

Las actividades agonistas de los compuestos de la presente invención se muestran en la Tabla 1. (+++: más de 70, ++: 40-70, +: menos de 40)

Como se muestra en la tabla 1, se confirmó que los compuestos de ejemplo de la presente invención eran excelentes para activar GPR40 a una concentración de 1 μ M. En concreto, la mayoría de los compuestos presentaron actividades más potentes en comparación con el "Ejemplo Comparativo 1" que se sabe que promueve la secreción de insulina a través de la activación de GPR40.

5 Aplicabilidad industrial

Los compuestos de la presente invención, como agonistas de GPR40, se administran por vía oral y son extremadamente efectivos para reducir el nivel de glucosa en sangre al estado normal sin ningún riesgo de inducir hipoglucemia mediante la secreción de insulina dependiente de la glucosa. Por consiguiente, los compuestos y/o la composición farmacéutica terapéuticamente eficaz que comprende los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento, retraso y/o regresión de los síntomas de la diabetes tipo 2.

10 15 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención modulan la oscilación de la glucosa a través de la activación de GPR40; potencialmente puede existir también un efecto terapéutico en el caso de la obesidad y la hipertensión.

Adicionalmente, ya que los compuestos de la presente invención han mostrado efectos terapéuticos mejorados y/o aumentados para aliviar y/o tratar los síntomas de la diabetes tipo 2 en comparación con medicamentos preexistentes 20 cuando se evaluaron los efectos reductores de la glucosa de los compuestos en modelos animales y/o materiales derivados de órganos humanos, los compuestos pueden evaluarse como muy útiles para los beneficiarios potenciales de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre:

- 5 ácido (S)-3-(4-(((R)-4-(6-((1,1-dióxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-4-(6-(2-(1,1-dióxidotiomorfolino)etoxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 10 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(6-(oxetan-3-iloxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 15 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(6-((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 20 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(4-metil-6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(2-metil-6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 25 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(5-cloro-6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(5-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 30 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(4-metil-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(2-metil-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 35 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(5-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(5-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 40 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-4-(5-ciano-6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 45 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-4-(5-ciano-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-5-ciano-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 50 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-5-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-5-metoxi-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 55 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-5-ciano-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-5-fluoro-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-5-metoxi-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-
 inoico;
 ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)
 60 fenil)hex-4-inoico; y
 ácido 3-(6-((R)-7-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)piridin-3 -il)hex-4-
 inoico,

o un racemato del compuesto, un enantiómero del compuesto, un diastereoisómero del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, el racemato, el enantiómero o el diastereoisómero.

2. Un compuesto seleccionado entre:

- 65 éster metílico del ácido (S)-3-(4-(((R)-4-(6-((1,1-dióxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-
 dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-(((R)-7-fluoro-4-(6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H -inden-1-

il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-4-(6-(2-(1,1-dióxidotiomorfólico)etoxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-7-fluoro-4-(6-(oxetan-3-iloxy)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-7-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-7-fluoro-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-7-fluoro-4-(6-((S)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-7-fluoro-4-(4-metil-6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-7-fluoro-4-(2-metil-6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-4-(5-cloro-6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-7-fluoro-4-(5-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-7-fluoro-4-(4-metil-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-7-fluoro-4-(2-metil-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-7-fluoro-4-(5-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-7-fluoro-4-(5-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-7-fluoro-4-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-4-(5-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-4-(5-ciano-6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-4-(5-ciano-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-5-ciano-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-5-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-5-metoxi-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-5-ciano-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-5-fluoro-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-5-metoxi-4-(6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)fenil)hex-4-inoico;
 éster metílico del ácido (S)-3-(4-((R)-7-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)amino)fenil)hex-4-inoico; y
 éster etílico del ácido 3-(6-((R)-7-fluoro-4-(6-((R)-tetrahidrofuran-3-il)oxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi)piridin-3-il)hex-4-inoico,

o un racemato del compuesto, un enantiómero del compuesto, un diastereoisómero del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, el racemato, el enantiómero o el diastereoisómero.

- 55 3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, el racemato, el enantiómero, el diastereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 60 4. El compuesto, el racemato, el enantiómero, el diastereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 para uso en la prevención o el tratamiento de trastornos metabólicos.
- 65 5. El compuesto, el racemato, el enantiómero, el diastereoisómero, la sal farmacéuticamente aceptable o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el trastorno metabólico se selecciona del grupo que consiste en obesidad, diabetes tipo 2, tolerancia a la glucosa incompatible, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.