

P-13168

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2017/0004074**

Solicitud de patente a nombre de **JANSSEN PHARMACEUTICA NV**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 3, obrando como apoderada de la sociedad **JANSSEN PHARMACEUTICA NV**, domiciliada en Beerse Antwerpen, Bélgica, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **6369** notificado el 05 de mayo de 2017, relacionado con los requerimientos formales de la solicitud, atentamente me permito informar que, con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, se realizan las siguientes modificaciones:

1. Resumen

De acuerdo con la objeción realizada, se aclara que se modificó el resumen con el fin de incluir una definición técnica más clara de la materia contenida en la solicitud de patente.

2. Título

De acuerdo con la objeción realizada, se aclara que se modificó el título con el fin de eliminar la referencia al uso de los compuestos de la solicitud. De esta manera, el título ha sido modificado a: *“DERIVADOS DE BENZOTIOFENILO SUSTITUIDO COMO AGONISTAS DE GPR40”*.

3. Reivindicaciones Relativas a Un Uso

Teniendo en cuenta que las antiguas reivindicaciones 34 y 35 hacían referencia al uso de la invención, se informa que dichas reivindicaciones han sido eliminadas.

4. Excepción de la Patentabilidad

Adicionalmente, se aclara que no se incluyen las antiguas reivindicaciones 28 a 33 ya que hacían referencia a un método de tratamiento.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

Es así como el solicitante manifiesta que mediante las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita. En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menor número de reivindicaciones que el inicialmente presentado, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

En consecuencia, nos permitimos informar que las nuevas reivindicaciones 1 a 27 se ajustan a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese Despacho en el oficio No. **6369** notificado el 05 de mayo de 2017, solicito atentamente sea tomada en cuenta la información aquí presentada y continuar con el trámite de la presente solicitud.

Señor Director,

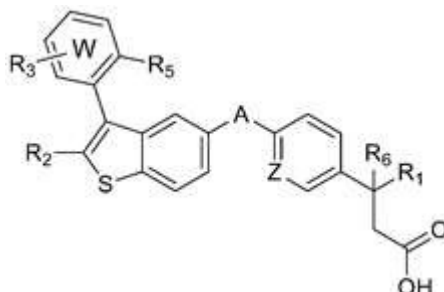

CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por veintisiete (27) reivindicaciones.
- Nuevo resumen.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

el anillo W es fenilo o piridilo;

A es $-\text{CH}_2\text{O}-$ o $-\text{OCH}_2-$;

Z es CH o N;

R₆ es hidrógeno;

R₁ se selecciona de hidrógeno o metilacetilenilo; o R₁ y R₆ se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado;

R₂ se selecciona de hidrógeno o metilo;

R₃ es hidrógeno, cloro, o un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃, hidroxilo, 1,1-dioxotian-4-ilo, 1,1-dióxido-3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilo, 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilcarbonilo, alquilsulfonilo de C₁₋₃, alquilsulfonilamino de C₁₋₃, 1,1-dióxido-1-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilmetilo, y -OR₄;

en donde R₄ es:

- i) alquilo de C₁₋₈ sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o dos sustituyentes alcoxilo de C₁₋₃ o hidroxilo;
- ii) cicloalquilo de C₃₋₇;
- iii) 4-hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-ilmetilo;
- iv) 1,1-dioxotian-4-ilo;
- v) 1,1-dióxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetilo;
- vi) tetrahidro-2H-piran-4-ilo;
- vii) alquilsulfonilpropilo de C₁₋₃;
- viii) 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo;
- ix) 3-metiloxetan-3-il-metilo;

- x) (3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metilo;
- xi) (1-cicloalquil-1-ol de C₃₋₆)metilo;
- xii) 4-hidroxi-tetrahidropiran-4-ilmetilo;
- xiii) 2-(cicloalquil de C₃₋₇)-2-hidroxietilo;
- xiv) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilo;

o

- xv) tetrahidrofuran-3-ilo;

R₅ es metilo, metoxi, bromo, cloro, alcoxi de C₁₋₆-alcoxilo de C₁₋₆, alquilsulfonilo de C₁₋₆, o trifluorometilo;

o un enantiómero, diastereómero o formas de sal farmacéuticamente aceptables de estos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo W es fenilo.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo W es piridilo.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es -CH₂O-.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es -OCH₂-.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z es CH, R₆ es hidrógeno y R₁ es (*S*)-metilacetilenilo; o R₁ y R₆ se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Z es N, R₆ es hidrógeno y R₁ es (*R*)- metilacetilenilo; o R₁ y R₆ se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₂ es hidrógeno.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₃ es hidrógeno, cloro, o un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃, hidroxilo, 1,1-dioxotian-4-ilo, 1,1-dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-ilo, 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilcarbonilo, alquilsulfonilo de C₁₋₃, alquilsulfonilamino de C₁₋₃, 1,1-dióxido-1-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilmetilo, y -OR₄;
en donde R₄ es:

- i) alquilo de C₁₋₈ sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o dos sustituyentes alcoxilo de C₁₋₃ o hidroxilo;
- ii) cicloalquilo de C₃₋₇;
- iii) 4-hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-ilmetilo;
- iv) 1,1-dioxotian-4-ilo;
- v) 1,1-dióxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilmetilo;
- vi) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;
- vii) alquilsulfonilpropilo de C₁₋₃;
- viii) 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo;
- ix) 3-metiloxetan-3-il-metilo;
- x) (3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metilo;
- xi) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilo;
- o
- xii) tetrahidrofuran-3-ilo.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₃ es hidrógeno o un sustituyente que es -OR₄;

en donde R₄ es:

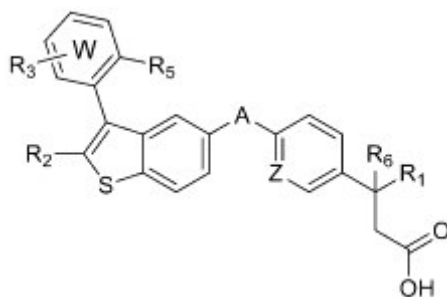
- i) alquilo de C₁₋₄ sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o dos sustituyentes hidroxilo o alcoxilo de C₁₋₃;
- ii) (4-hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-il)metilo;
- iii) 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilmetilo;
- iv) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;
- v) alquilsulfonilpropilo de C₁₋₃;
- vi) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilo;
- o
- vi) tetrahidrofuran-3-ilo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; hidroxilo; cloro; (4-hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-il)metoxi; 4-(3-metilsulfonilpropoxi); 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-carbonilo; 1,1-dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-ilo; 1,1-dioxotian-4-ilo; (1,1-dioxotian-4-il)oxi; (1-hidroxiciclopropil)etoxi; 3-hidroxi-3-metilbutoxi; 2,3-dihidroxipropoxi; (3-metiloxetan-3-il)metoxi; (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi; 2-metoxietoxi; (1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi; (3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi; (3-(metilsulfonil)propoxi; 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilo; 2-etoxietoxi; 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi; (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi; 1,1-dióxido-1-

tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilo; metilsulfonilo metilsulfonamido; piperidin-4-ilo; piperidin-4-ilmetilo; y tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₅ es metilo, metoxi, cloro, 2-metoxietoxi, metanosulfonilo, o trifluorometilo.

13. Un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

el anillo W es fenilo o piridilo;

A es $-\text{CH}_2\text{O}-$ o $-\text{OCH}_2-$;

Z es CH o N;

R₆ es hidrógeno;

R₁ se selecciona de hidrógeno o metilacetilenilo; o R₁ y R₆ se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado;

R₂ es hidrógeno;

R₃ es hidrógeno, cloro, o un sustituyente que se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃, hidroxilo, 1,1-dioxotian-4-ilo, 1,1-dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-ilo, 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-ilcarbonilo, alquilsulfonilo de C₁₋₃, alquilsulfonilamino de C₁₋₃, 1,1-dióxido-1-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilo, piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilmetilo, y -OR₄;

en donde R₄ es

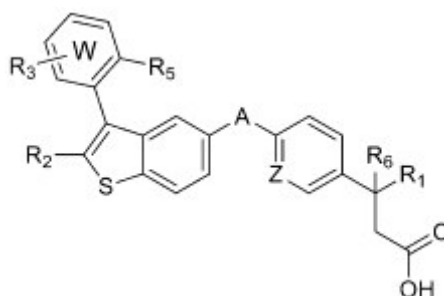
- i) alquilo de C₁₋₈ sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o dos sustituyentes alcoxilo de C₁₋₃ o hidroxilo;
- ii) cicloalquilo de C₃₋₇;
- iii) 4-hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-ilmetilo;
- iv) 1,1-dioxotian-4-ilo;
- v) 1,1-dióxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilmetilo;
- vi) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;
- vii) alquilsulfonilpropilo de C₁₋₃;
- viii) 2-(1-hidroxiciclopropil)etilo;

- ix) 3-metiloxetan-3-il-metilo;
- x) (3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metilo;
- xi) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilo;
- o
- xii) tetrahidrofuran-3-ilo;

R₅ es metilo, metoxi, 2-metoxietoxi, metanosulfonilo, cloro, o trifluorometilo;
o un enantiómero, diastereómero o formas de sal farmacéuticamente aceptables de estos.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde cuando Z es CH, R₆ es hidrógeno y R₁ es (*S*)-metilacetilenilo; o R₁ y R₆ se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado; o
cuando Z es N, R₆ es hidrógeno y R₁ es (*R*)-metilacetilenilo; o R₁ y R₆ se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado;

15. Un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

el anillo W es piridilo;

A es -CH₂O- o -OCH₂-;

Z es CH, R₆ es hidrógeno y R₁ es (*S*)-metilacetilenilo; o R₁ y R₆ se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado; o

Z es N, R₆ es hidrógeno y R₁ es (*R*)-metilacetilenilo; o R₁ y R₆ se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado;

R₂ es hidrógeno;

R₃ es hidrógeno o un sustituyente que es -OR₄;

en donde R₄ es

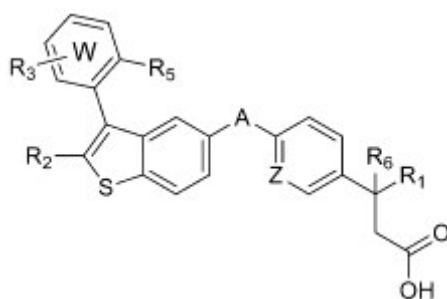
- i) alquilo de C₁₋₄ sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o dos sustituyentes hidroxilo o alcoxilo de C₁₋₃;
- ii) (4-hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-il)metilo;
- iii) 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilmetilo;
- iv) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;
- v) alquilsulfonilpropilo de C₁₋₃;
- vi) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilo;

o

- vii) tetrahidrofuran-3-ilo;

R₅ es metilo, metoxi, cloro, 2-metoxietoxi, metanosulfonilo, o trifluorometilo;
o un enantiómero, diastereómero o formas de sal farmacéuticamente aceptables de estos.

16. Un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

el anillo W es fenilo;

A es -CH₂O- o -OCH₂-;

cuando Z es CH, R₆ es hidrógeno y R₁ es (*S*)- metilacetilenilo; o R₁ y R₆ se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado; o

cuando Z es N, R₆ es hidrógeno y R₁ es (*R*)-metilacetilenilo; o R₁ y R₆ se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado;

R₂ es hidrógeno;

R₃ es hidrógeno o un sustituyente que es piperidin-4-ilo, piperidin-4-ilmetilo, o -OR₄;

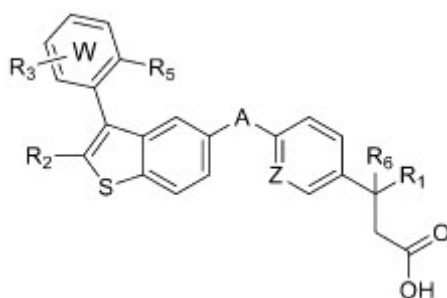
en donde R₄ es:

- i) alquilo de C₁₋₄ sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o dos sustituyentes hidroxilo o alcoxilo de C₁₋₃;
- ii) (4-hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-il)metilo;
- iii) 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilmetilo;

- iv) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;
- v) alquilsulfonilpropilo de C₁₋₃;
- vi) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilo;
- o
- vii) tetrahidrofuran-3-ilo;

R₅ es metilo, metoxi, 2-metoxietoxi, metanosulfonilo, cloro, o trifluorometilo;
o un enantiómero, diastereómero o formas de sal farmacéuticamente aceptables de estos.

17. Un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

el anillo W es fenilo o piridilo;

A es $-\text{CH}_2\text{O}-$;

cuando Z es CH, R₆ es hidrógeno y R₁ es (*S*)- metilacetilenilo; o R₁ y R₆ se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado; o

cuando Z es N, R₆ es hidrógeno y R₁ es (*R*)-metilacetilenilo; o R₁ y R₆ se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado;

R₂ es hidrógeno;

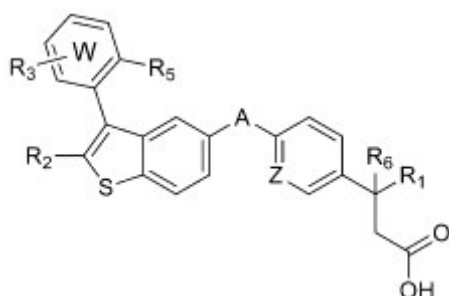
R₃ es hidrógeno o un sustituyente que es $-\text{OR}_4$;

en donde R₄ es:

- i) alquilo de C₁₋₄ sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o dos sustituyentes hidroxilo o alcoxilo de C₁₋₃;
- ii) (4-hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-il)metilo;
- iii) 1,1-dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilmetilo;
- iv) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo;
- v) alquilsulfonilpropilo de C₁₋₃;
- vi) tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetilo;
- o
- vii) tetrahidrofuran-3-ilo;

R₅ es metilo, metoxi, 2-metoxietoxi, metanosulfonilo, cloro, o trifluorometilo;
o un enantiómero, diastereómero o formas de sal farmacéuticamente
aceptables de estos.

18. Un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

el anillo W es fenilo o piridilo;

A es $-\text{CH}_2\text{O}-$ o $-\text{OCH}_2-$;

Z es CH o N;

R₆ es hidrógeno;

R₁ se selecciona de hidrógeno o metilacetilenilo; o R₁ y R₆ se toman juntos para formar un 3-hidroxiciclobutilo espiro fusionado o un 3-oxociclobutilo espiro fusionado;

R₂ se selecciona de hidrógeno o metilo;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno; metilo; metoxi; hidroxi; cloro; (4-hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-il)metoxi; 4-(3-metilsulfonilpropoxi); 1,1-dioxo-1,4-tiazinano-4-carbonilo; 1,1-dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-ilo;

1,1-dioxotian-4-ilo; (1,1-dioxotian-4-il)oxi; (1-hidroxiciclopropil)etoxi;

3-hidroxi-3-metilbutoxi; 2,3-dihidroxi-3-propoxi; (3-metiloxetan-3-il)metoxi; (tetrahydro-2*H*-piran-4-il)oxi; 2-metoxietoxi;

(1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi; (3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi; (3-(metilsulfonil)propoxi; 1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-ilo;

2-etoxietoxi; 1,1-dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi;

(tetrahydro-2*H*-piran-4-il)oxi; 1,1-dióxido-1-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilo;

metilsulfonilo metilsulfonamido; 3-hidroxi-3-metilbutoxi; tetrahydro-2*H*-piran-4-il)metoxi; tetrahydrofuran-3-iloxi; piperidin-4-ilo; piperidin-4-ilmetilo; y tetrahydro-2*H*-piran-4-il)oxi;

R₅ es metilo, metoxi, 2-metoxietoxi, metanosulfonilo, cloro, o trifluorometilo;
o un enantiómero, diastereómero o formas de sal farmacéuticamente
aceptables de estos.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 en donde:

el anillo W es fenilo;

A es $-\text{CH}_2\text{O}-$;

Z es CH;

R₆ es hidrógeno;

R₁ es (*S*)-metilacetilenilo;

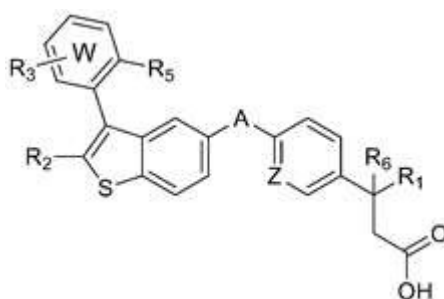
R₂ es hidrógeno;

R₃ es hidrógeno;

R₅ es metilo;

o formas de sales farmacéuticamente aceptables de estos.

20. Un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I)

seleccionado del grupo que consiste en:

Compuesto 1, Ácido 3-[4-[[3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]propanoico;

Compuesto 2, Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 3, Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-[(4-Hidroxi-1,1-dioxo-tian-4-il)metoxi]-2-metil-fenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 4, Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[2-Metil-4-(3-metilsulfonilpropoxi)fenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 5, Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-Dioxo-1,4-tiazinano-4-carbonil)-2-metil-fenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 6, Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-Dioxo-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metil-fenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 7, Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-(4-Hidroxi-2-metil-fenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 8, Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-Dioxotian-4-il)-2-metil-fenil]benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 9, Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-[4-(1,1-Dioxotian-4-il)oxi-2-metil-fenil]-2-metil-benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 10, Ácido (3*S*)-3-[4-[[3-(2,6-Dimetilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 11, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2-(1-Hidroxiciclopropil)etoxi)-2-metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 12, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 13, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2,3-Dihidroxipropoxi)-2-metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 14, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)fenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 15, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 16, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 17, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 18, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-((3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi)fenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 19, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-clorofenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 20, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Bromofenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 21, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-(Trifluorometil)fenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 22, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metilpiridin-3-il)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 23, Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(2-Metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 24, Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(2-Metil-4-(3-(metilsulfonil)propoxi)fenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 25, Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(4-(1,1-Dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 26, Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(4-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 27, Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(2,6-Dimetilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 28, Ácido 2-(1-(4-(((3-(4-(1,1-dióxido-3,6-dihidro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético;

Compuesto 29, Ácido 2-(1-(4-(((3-(4-(1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)-2-metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético;

Compuesto 30, Ácido 2-(3-Oxo-1-(4-(((3-(2-metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético;

Compuesto 31, Ácido 2-(((1*r*,3*r*)-3-Hidroxi-1-(4-(((3-(2-metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético;

Compuesto 32, Ácido 2-(1-(4-(((3-(4-(2-Etoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético;

Compuesto 33, Ácido 2-(1-(4-(((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-2-metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético;

Compuesto 34, Ácido 2-(1-(4-(((3-(2-Metil-4-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético;

Compuesto 35, Ácido 2-(((1*r*,3*r*)-3-Hidroxi-1-(4-(((3-(4-(2-etoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético;

Compuesto 36, Ácido 2-(((1*r*,3*r*)-1-(4-(((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahydro-2*H*-tiopiran-4-il)oxi)-2-metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-hidroxociclobutil)acético;

Compuesto 37, Ácido 2-(((1*r*,3*r*)-3-Hidroxi-1-(4-(((3-(2-metil-4-((tetrahydro-2*H*-piran-4-il)oxi)fenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético;

Compuesto 38, Ácido 2-(1-(4-(((3-(2-Metilpiridin-3-il)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético;

Compuesto 39, Ácido 2-(((1*r*,3*r*)-3-Hidroxi-1-(4-(((3-(2-metilpiridin-3-il)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)ciclobutil)acético;

Compuesto 40, Ácido 2-(1-(4-(((3-(4-(1,1-dióxido-1-tia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-2-metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)-3-oxociclobutil)acético;

Compuesto 41, Ácido (3S)-3-(4-((3-(2-Metil-5-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 42, Ácido (3S)-3-(4-((3-(2-Metil-4-(metilsulfonil)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 43, Ácido (3S)-3-(4-((3-(2-Metil-5-(metilsulfonamido)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 44, Ácido (3S)-3-(4-((3-(2-Metil-6-(metilsulfonamido)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 45, Ácido 3-(6-((3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 46, Ácido 3-(6-((3-(2-Metil-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 47, Ácido 3-(6-((3-(4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 48, Ácido (3S)-3-(4-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 49, Ácido (3S)-3-(4-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 50, Ácido (3S)-3-(4-((3-(6-(2-Metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 51, Ácido (3S)-3-(4-((3-(6-(2-Metoxietoxi)-4-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 52, Ácido (3S)-3-(4-((3-(2-cloro-5-metilpiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 53, Ácido 3-(4-(((3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)propanoico;

Compuesto 54, Ácido (3S)-3-[4-[[[3-[4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 55, Ácido (3S)-3-[4-[[[3-[4-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 56, Ácido (3S)-3-(4-[[[3-[2-Metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]fenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 57, Ácido (3S)-3-[4-[[[3-[2-Metil-4-(oxan-4-iloxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico

Compuesto 58, Ácido (3S)-3-[4-[[[3-[4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 59, Ácido (3S)-3-{4-[[[3-{4-[(1,1-Dioxo-tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metoxi]-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi)metil]fenil}hex-4-inoico;

Compuesto 60, Ácido (3*S*)-3-(4-(((3-(2-Metil-4-((3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)oxi)metil)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 61, Ácido 3-[6-([3-[4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)piridin-3-il]hex-4-inoico;

Compuesto 62, Ácido 3-(6-((3-(4-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 63, Ácido 3-(6-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 64, Ácido 3-(6-((3-(2-Metil-4-((3-metil-1,1-dioxidotietan-3-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 65, Ácido (3*S*)-3-[4-([3-[5-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 66, Ácido (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-Metoxietoxi)-6-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 67, Ácido (3*S*)-3-[4-([3-[3-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 68, Ácido (3*S*)-3-[4-([3-[2-(2-Metoxietoxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]metoxi)fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 69, Ácido (3*S*)-3-(4-[[3-(2-metanosulfonilfenil)-1-benzotiofen-6-il]metoxi]fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 70, Ácido (3*S*)-3-(6-((3-(4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 71, Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(4-(3-Hidroxi-3-metilbutoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 72, Ácido (3*S*)-3-(6-((3-(2-Metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 73, Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(2-Metil-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metoxi)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 74, Ácido (3*S*)-3-(6-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 75, Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(4-((1,1-Dioxidotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 76, Ácido (3*S*)-3-(6-((3-(4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 77, Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(4-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 78, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metoxipiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico

Compuesto 79, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metoxifenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 80, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-Metoxi-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 81, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(4-Metoxipiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico

Compuesto 82, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-Metoxi-4-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 83, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(3-Metoxipiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 84, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(5-Metoxi-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 85, Ácido (3*R*)-3-[6-[[3-(2-Metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il]metoxi]piridin-3-il]hex-4-inoico;

Compuesto 86, Ácido (3*S*)-3-[4-[[[3-[2-Metil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil]-1-benzotiofen-5-il]oxi]metil]fenil]hex-4-inoico;

Compuesto 87, Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il) metoxi) piridin-3-il) hex-4-inoico;

Compuesto 88, Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(3-(2-Metoxietoxi)-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-5-il) metoxi) piridin-3-il) hex-4-inoico;

Compuesto 89, Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 90, Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(2-cloro-5-metilpiridin-4-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridin-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 91, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(3-Metoxipiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 92, Ácido (3*R*)-3-(6-((3-(5-(2-Metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)piridina-3-il)hex-4-inoico;

Compuesto 93, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-cloro-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 94, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(6-Metoxi-3-metilpiridin-2-il)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 95, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-(piperidin-4-ilmetil)fenil)benzo[b]-tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

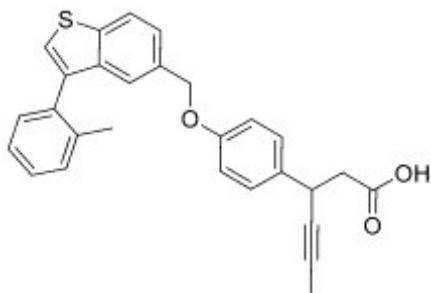
Compuesto 96, Ácido (3*S*)-3-(4-((3-(2-Metil-4-(piperidin-4-il)fenil)benzo[b]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

Compuesto 97, Ácido 3-(4-((3-(2-Metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico;

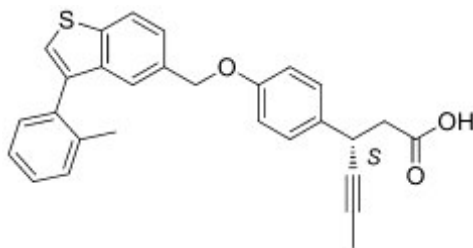
Compuesto 98, Ácido (3*R*)-3-[4-[[3-(2-Metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

21. Un compuesto de la Fórmula (I), que es ácido 3-(4-((3-(2-metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il)metoxi)fenil)hex-4-inoico, Compuesto 97



22. Un compuesto de la Fórmula (I), que es ácido (3*S*)-3-[4-[[3-(2-metilfenil)benzo[*b*]tiofen-5-il]metoxi]fenil]hex-4-inoico, Compuesto 2



23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 20 y al menos uno de un portador farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la composición es una forma de dosificación oral sólida.

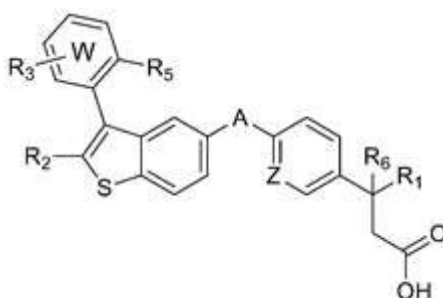
25. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la composición es un jarabe, un elixir o una suspensión.

26. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 21 y al menos uno de un portador farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

27. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22 y al menos uno de un portador farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable, y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN

La presente invención se refiere a compuestos representados por la Fórmula (I)



los cuales son agonistas del GPR40 y son útiles para el tratamiento de trastornos en los que se afecta la modulación del receptor GPR40. La invención se refiere, además, a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de tales compuestos, a procesos para preparar tales compuestos y composiciones, y al uso de tales compuestos o composiciones farmacéuticas para el tratamiento de diversas enfermedades, síndromes, y trastornos, que incluyen diabetes mellitus tipo II, obesidad, trastornos asociados a la obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, otros factores de riesgo cardiovascular, tales como hipertensión y factores de riesgo cardiovascular relacionados con el metabolismo anormal del colesterol y/o los niveles de lípidos, osteoporosis, inflamación, y eccema, que se relacionan con la modulación del GPR40.