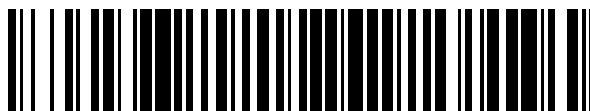


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 538**

51 Int. Cl.:

C07D 213/16 (2006.01)

C07D 239/26 (2006.01)

C07C 229/60 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2005 E 05747489 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 1758859**

54 Título: **Antagonistas del receptor de glucagón, preparación y usos terapéuticos**

30 Prioridad:

28.05.2004 US 575469 P

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

08.11.2013

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**CHAPPELL, MARK DONALD;
CONNER, SCOTT EUGENE;
GONZALEZ VALCARCEL, ISABEL CRISTINA;
LAMAR, JASON ERIC;
LI, JIANKE;
MOYERS, JULIE SUE;
OWENS, REBECCA ANNE;
TRIPP, ALLIE EDWARD y
ZHU, GUOXIN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 428 538 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

Antagonistas del receptor de glucagón, preparación y usos terapéuticos

La presente solicitud de patente reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos N° 60/575.469 presentada el 28 de mayo de 2004.

5 La presente invención se refiere a compuestos que son antagonistas o agonistas inversos del receptor de glucagón y a composiciones farmacéuticas de los mismos, y a los usos de estos compuestos y composiciones en el tratamiento del organismo de seres humanos o animales. Los compuestos de la presente invención presentan una alta afinidad y unión selectiva por el receptor de glucagón, y como tales son útiles en el tratamiento de trastornos, tales como trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón y similares, que responden a la modulación de los receptores de glucagón.

10 El glucagón es un agente hormonal clave que, en cooperación con la insulina, media la regulación homeostática de la cantidad de glucosa en la sangre. El glucagón actúa principalmente mediante la estimulación de algunas células (principalmente hepáticas) para liberar glucosa cuando los niveles de glucosa en sangre descienden. La acción del glucagón es contraria a la de la insulina, que estimula las células para adsorber y almacenar glucosa siempre que los niveles de glucosa de sangre aumenten. Tanto el glucagón como la insulina son hormonas peptídicas. El glucagón se produce en las células alfa pancreáticas de los islotes y la insulina se produce en las células beta pancreáticas de los islotes. El glucagón ejerce su acción uniéndose a su receptor y activándolo, que es un miembro de la rama Glucagón-Secretina de la familia de receptores acoplados a proteína G de 7 dominios transmembrana. El receptor funciona por una activación del segundo sistema mensajero de adenilciclasa y el resultado es un aumento en los niveles de AMPc. El receptor de glucagón, o variantes de origen natural del receptor, pueden poseer actividad constitutiva intrínseca, *in vitro*, así como *in vivo* (es decir actividad en ausencia de un agonista). Los compuestos que actúan como agonistas inversos pueden inhibir esta actividad. La diabetes mellitus es un trastorno común del metabolismo de glucosa. La enfermedad se caracteriza por la hiperglucemia y puede clasificarse en diabetes de tipo 1, la forma insulino dependiente, o diabetes de tipo 2, que es de tipo no-insulino dependiente. Los sujetos con diabetes de tipo 1 son hiperglucémicos e hipoinsulinémicos, y el tratamiento convencional para la enfermedad de este tipo es proporciona insulina. Sin embargo, en algunos pacientes con diabetes de tipo 1 o tipo 2, se ha observado que los niveles de glucagón absolutos o relativos elevados contribuyen al estado hiperglucémico. En animales de control saludables, así como en modelos animales con diabetes de tipo 1 y tipo 2, la eliminación del glucagón circulante con anticuerpos selectivos y específicos ha dado como resultado la reducción del nivel glucémico. R ratones con una delección homocigótica del receptor de glucagón presentan tolerancia a glucosa aumentada. Además, la inhibición de la expresión de los receptores de glucagón usando oligonucleótidos antisentido mejora el síndrome diabético en ratones db/db. Estos estudios sugieren que la supresión del glucagón o una acción que antagonice el glucagón podría ser un complemento útil para el tratamiento convencional de la hiperglucemia en pacientes diabéticos. La acción del glucagón puede suprimirse administrando un antagonista o un agonista inverso, es decir, sustancias que inhiben o que previenen respuestas constitutivas o inducidas por glucagón, mediadas por el receptor de glucagón.

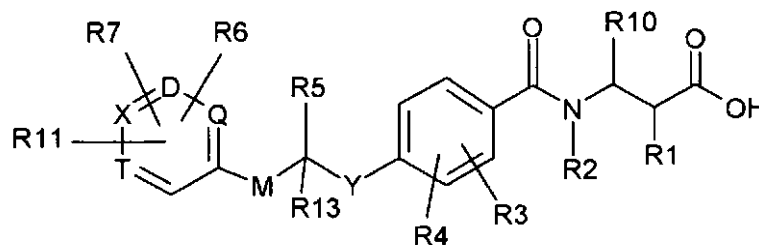
35 Diversas publicaciones desvelan péptidos que han demostrado actuar como antagonistas del glucagón. Los antagonistas peptídicos de hormonas peptídicas son frecuentemente potentes; sin embargo, generalmente se conocen por no estar disponibles por vía oral debido a la degradación por enzimas fisiológicas y a la mala distribución *in vivo*. Por lo tanto, generalmente se prefieren antagonistas no peptídicos, disponibles por vía oral, de hormonas peptídicas.

40 En los últimos años han aparecido un número de publicaciones que describen agentes no peptídicos que actúan en el receptor de glucagón. Los documentos WO 03/048109 y WO 2004/002480 se refieren respectivamente a compuestos de ácido aril o heteroaril carboxamido propiónico y a compuestos de benzoilaminoarilo útiles como antagonistas o agonistas inversos del glucagón. El documento US5811459 se refiere a compuestos aromáticos orto sustituidos útiles como antagonistas de los efectos mejoradores del dolor de prostaglandinas de tipo E. Beasley y col., Journal Of Agricultural And Food Chemistry, 46(8), 3339-3352, se refieren al desarrollo de un grupo de inmunoensayos para el control del DDT (1,1,1-tricloro-2,2-bis-(p-clorofenil)etano, sus metabolitos y análogos incluyendo el ácido 3-[4-[1-(4-clorofenil)-2,2,2-tricloroetil]benzoilamino]propanoico, en matrices alimentarias y medioambientales.

45 A pesar del número de tratamientos para enfermedades que implican al glucagón, las actuales terapias presentan una o más insuficiencias, incluyendo mala eficacia o incompleta, efectos secundarios inaceptables y contraindicaciones en determinadas poblaciones de pacientes. Por lo tanto, continúa existiendo una necesidad de un tratamiento mejorado utilizando agentes farmacéuticos alternativos o mejorados que modulen la actividad del receptor de glucagón y traten las enfermedades que pudieran beneficiarse de la modulación del receptor de glucagón. La presente invención proporciona dicha contribución a la técnica basándose en el hallazgo de que una nueva clase de compuestos tiene una fuerte actividad inhibitoria, de alta afinidad y selectiva en el receptor de glucagón. La presente invención se diferencia en las estructuras particulares y sus actividades.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I:

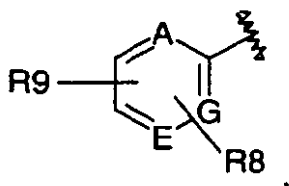


(I)

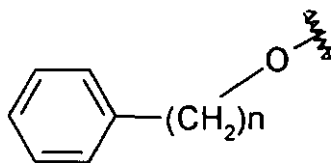
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 Y es -O-;
 M es un enlace;
 Q, D, X y T representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales como se indican en el presente documento) o nitrógeno, con la condición de que
 10 R1 es -H, -OH o -halógeno;
 R2 es -H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
 R3 y R4 son independientemente cada vez que aparecen -H, -halógeno, -CN, -alcoxi (C₁-C₇), -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -alqueno (C₂-C₇);
 15 R5 se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -alquilo (C₁-C₁₂) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C₃-C₁₂), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo (C₁-C₁₂) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -arilo, aril-alquilo (C₁-C₁₂) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁-C₁₂) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alqueno (C₂-C₁₂) (en el que, opcionalmente, el sustituyente -alqueno (C₂-C₁₂) puede combinarse con el carbono al que está acoplado para formar un doble enlace), -
 20 cicloalqueno (C₃-C₁₂), -heterocicloalquilo, -aril-alqueno (C₂-C₁₀), -heteroaril-alqueno (C₂-C₁₀), -alquino (C₂-C₁₂), -cicloalquino (C₃-C₁₂), -aril-alquino (C₂-C₁₂) y -heteroaril-alquino (C₂-C₁₂) y en los que cada uno de -alquilo (C₁-C₁₂), -cicloalquilo (C₃-C₁₂), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo (C₁-C₁₂), -arilo, -aril-alquilo (C₁-C₁₂), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C₁-C₁₂), -heterocicloalquilo, -
 25 alqueno (C₂-C₁₂), -cicloalqueno (C₃-C₁₂), -aril-alqueno (C₂-C₁₀), -heteroaril-alqueno (C₂-C₁₀), -alquino (C₂-C₁₂), -cicloalquino (C₃-C₁₂), -aril-alquino (C₂-C₁₂), -heteroaril-alquino (C₂-C₁₂) está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en -hidrógeno, -hidroxi, ciano, nitro, -halo, -
 30 oxo, -alquilo (C₁-C₇), -alquil (C₁-C₇)-COOR₁₂, -alcoxi (C₁-C₇), -cicloalquilo (C₃-C₇), -ariloxi, -
 arilo, -aril-alquilo (C₁-C₇), -heteroarilo, -heterocicloalquilo, -C(O)R₁₂, -COOR₁₂, -OC(O)R₁₂, -
 OS(O)₂R₁₂, -N(R₁₂)₂, -NR₁₂C(O)R₁₂, -NR₁₂SO₂R₁₂-SR₁₂, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂ y -
 S(O)₂N(R₁₂)₂;
 R6 y R7 son independientemente cada vez que aparecen -H, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi (C₁-C₇), -
 35 alqueno (C₂-C₇), -alquil (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), con la condición, sin embargo, que cuando D sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando T sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a T, y con la condición de que cuando Q sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a Q, y con la condición de que cuando X sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a X;
 R8 y R9 se seleccionan independientemente cada vez que aparecen entre el grupo que consiste en -
 40 hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alcoxi (C₁-C₇), -cicloalquilo (C₃-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -arilo, aril-alquilo (C₁-C₇), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C₁-C₇), -ariloxi, -C(O)R₁₂, -
 COOR₁₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂R₁₂, -N(R₁₂)₂, -NR₁₂C(O)R₁₂, -NR₁₂SO₂R₁₂, -SR₁₂, -
 S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂ y -S(O)₂N(R₁₂)₂; y en los que cada uno de -alquilo (C₁-C₇), -alcoxi (C₁-C₇), -
 45 cicloalquilo (C₃-C₇), -arilo, -aril-alquilo (C₁-C₇), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C₁-C₇), -ariloxi
 opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo (C₁-C₇), -
 alquil (C₁-C₇)-COOR₁₂, -alcoxilo (C₁-C₇), -cicloalquilo (C₃-C₇), -ariloxi, -arilo, -aril-alquilo (C₁-
 C₇), -heteroarilo, -heterocicloalquilo, -C(O)R₁₂, -COOR₁₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂R₁₂, -N(R₁₂)₂,
 -NR₁₂C(O)R₁₂, -NR₁₂SO₂R₁₂, -SR₁₂, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂ y -S(O)₂N(R₁₂)₂;
 50 R10 se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -alquil (C₁-C₁₂) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo, -arilo, -aril-alquilo (C₁-C₇), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C₁-C₇), -

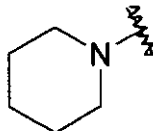
alqueno (C₂-C₁₂), -cicloalqueno (C₃-C₁₂), -aril-alqueno (C₂-C₁₀), -heteroaril-alqueno (C₂-C₁₀), -alquino (C₂-C₁₂), -cicloalquino (C₃-C₁₂), -aril-alquino (C₂-C₁₂) y -heteroaril-alquino (C₂-C₁₂), y en el que cada uno de -alquilo (C₁-C₇), -cicloalquilo, -arilo, -aril-alquilo (C₁-C₇), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C₁-C₇), -alqueno (C₂-C₁₂), -cicloalqueno (C₃-C₁₂), -aril-alqueno (C₂-C₁₀), -heteroaril-alqueno (C₂-C₁₀), -alquino (C₂-C₁₂), -cicloalquino (C₃-C₁₂), -aril-alquino (C₂-C₁₂), -heteroaril-alquino (C₂-C₁₂), está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo (C₁-C₇), -alquil (C₁-C₇)-COOR₁₂, -alcoxilo (C₁-C₇), -cicloalquilo (C₃-C₇), -ariloxi, -arilo, -aril-alquilo C₁-C₇, -heteroarilo, -heterocicloalquilo, -C(O)R₁₂, -COOR₁₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂R₁₂, -N(R₁₂)₂, -NR₁₂C(O)R₁₂, -NR₁₂SO₂R₁₂, -SR₁₂, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂ y -S(O)₂N(R₁₂)₂; es independientemente -H o



en la que A, G y E representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales como se indican en el presente documento) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G y E sean nitrógeno; con la condición, sin embargo, de que cuando A sea nitrógeno, entonces R8 o R9 no estén unidos a A, y con la condición de que cuando G sea nitrógeno, entonces R8 o R9 no estén unidos a G, y con la condición de que cuando E sea nitrógeno, entonces R8 o R9 no estén unidos a E;



en la que n es un número entero de 0, 1, 2 o 3, y cuando n es 0, m es un enlace, y en la que el anillo fenilo ring está opcionalmente sustituido de 0 a 4 veces con alquilo (C₁-C₃); y



en la que el anillo piperidinilo está opcionalmente sustituido de 0 a 4 veces con alquilo (C₁-C₃); en la que las marcas en zigzag muestran el punto de unión a la molécula precursora, y con la condición, sin embargo, de que cuando D sea nitrógeno, entonces R₁₁ no esté unido a D, y con la condición de que cuando T sea nitrógeno, entonces R₁₁ no esté unido a T, y con la condición de que cuando Q sea nitrógeno, entonces R₁₁ no esté unido a Q, y con la condición de que cuando X sea nitrógeno, entonces R₁₁ no esté unido a X;

R₁₂ se selecciona independientemente cada vez que aparece entre el grupo que consiste en -hidrógeno, -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) y -arilo; y
R₁₃ es -H.

La presente invención proporciona compuestos que son útiles como antagonistas o agonistas inversos del receptor de glucagón. La presente invención también proporciona compuestos que son antagonistas o agonistas inversos selectivos del receptor de glucagón sobre el receptor del GLP-1. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo y un vehículo diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Debido a su interacción con el receptor de glucagón, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de una amplia serie de afecciones y trastornos en los que una interacción con el receptor de glucagón es beneficiosa. Estos trastornos y afecciones se definen en el presente documento como "trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón". Un experto en la técnica puede identificar "trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón" por la implicación de la señalización mediada por el receptor de glucagón en la patofisiología del trastorno, o en la respuesta homeostática contra el trastorno. Por tanto, los compuestos pueden encontrar uso, por ejemplo, para prevenir, tratar o aliviar enfermedades o afecciones o síntomas asociados o secuelas, del sistema endocrino, del sistema nervioso central, del sistema

nervioso periférico, del sistema cardiovascular, del sistema pulmonar, y del sistema gastrointestinal, reduciendo al mismo tiempo y/o eliminando uno o más de los efectos secundarios no deseados asociados con los tratamientos actuales. Como “trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón” se incluyen, pero sin limitación, diabetes, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, hiperglucemia, hiperinsulinemia, inactividad de células beta, función mejorada de células beta restaurando la respuesta de la primera fase, hiperglucemia prandial, prevención de apoptosis, glucemia basal alterada (IFG), síndrome metabólico, hipoglucemia, hiper-/hipocalemia, niveles normalizantes de glucagón, proporción LDH/HDL mejorada, reducción de comer entre horas, trastornos alimenticios, pérdida de peso, síndrome del ovario poliquístico (PCOS), obesidad como una consecuencia de diabetes, diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), insulinitis, trasplante de islotes, diabetes pediátrica, diabetes gestacional, complicaciones diabéticas tardías, micro/macroalbuminuria, nefropatía, retinopatía, neuropatía, úlceras de pie diabético, movilidad intestinal reducida debido a la administración de glucagón, síndrome del intestino corto, antidiarreicos, aumento de la secreción gástrica, disminución del flujo sanguíneo, disfunción eréctil, glaucoma, estrés post quirúrgico, mejora de lesión tisular orgánica producida por reperfusión de flujo sanguíneo después de isquemia, lesión cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca, fallo cardíaco congestivo, ictus, infarto de miocardio, arritmia, muerte prematura, anti-apoptosis, curación de heridas, tolerancia alterada a la glucosa (TAG), síndromes de resistencia a insulina, síndrome X, hiperlipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia, arteriosclerosis incluyendo aterosclerosis, glucagonomas, pancreatitis aguda, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, hipertrofia cardíaca, trastornos gastrointestinales, obesidad, diabetes como consecuencia de obesidad, dislipidemia diabética, etc.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable: para su uso en la inhibición del receptor de glucagón; para su uso en la inhibición de una respuesta celular mediada por el receptor de glucagón en un mamífero; para su uso en la reducción del nivel glucémico en un mamífero; para su uso en el tratamiento de una enfermedad producida por un exceso de glucagón; para su uso en el tratamiento de trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón en un mamífero; y para su uso en el tratamiento de la diabetes, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, ictus, neuropatía y curación de heridas. Por tanto, los procedimientos de la invención incluyen la administración profiláctica y terapéutica del compuesto de Fórmula I.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable: adaptada para su uso en la inhibición del receptor de glucagón; adaptada para su uso en la inhibición de respuestas celulares mediadas por el receptor de glucagón; adaptada para su uso en la reducción del nivel glucémico en un mamífero; adaptada para su uso en el tratamiento de trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón en un mamífero; y adaptada para su uso en la prevención o el tratamiento de la diabetes, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, ictus, neuropatía y curación de heridas.

El compuesto o sal de la presente invención proporciona adicionalmente un agente de diagnóstico para identificar pacientes que tienen un defecto en el receptor de glucagón, como una terapia para aumentar secreciones de ácido gástrico, y para invertir la hipomovilidad intestinal debido a la administración de glucagón. La invención también proporciona un procedimiento para el tratamiento de trastornos y enfermedades, en las que una acción antagonista del glucagón resulta ser beneficiosa, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención. En otra realización de la invención, los compuestos de la presente invención se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cualquier afección y enfermedad mediada por glucagón. En otra realización de la invención, los compuestos de la presente invención se usan para preparación de medicamento para el tratamiento de hiperglucemia. En otra realización adicional de la invención, los compuestos de la presente invención se usan para la preparación de un medicamento para disminuir la glucosa en sangre en un mamífero. Los compuestos de la presente invención son eficaces disminuyendo la glucosa en sangre, tanto en la fase en ayunas como postprandial. En otra realización más de la invención, los compuestos de la presente invención se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de TAG. En una realización adicional de la invención, los compuestos de la presente invención se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. En otra realización adicional de la invención los compuestos de la presente invención se usan para la preparación de una composición farmacéutica para retrasar o prevenir el avance de TAG a diabetes de tipo 2. En otra realización más de la invención los compuestos de la presente invención se usan para la preparación de una composición farmacéutica para retrasar o prevenir el avance de diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina. En una realización adicional de la invención los compuestos de la presente invención se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes de tipo 1. Dicho tratamiento viene normalmente acompañado por terapia con insulina. En otra realización adicional de la invención los compuestos de la presente invención se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la obesidad. En otra realización adicional de la invención los compuestos de la presente invención se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos de metabolismo de los lípidos. En otra realización más de la invención los compuestos de la presente invención se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno relacionado con la regulación del apetito o consumo energético. En una realización adicional de la invención, el tratamiento de un paciente con los compuestos de la presente invención

se combina con dieta y/o ejercicio.

Descripción detallada de la invención

Los términos generales usados en la descripción de los compuestos, composiciones y procedimientos descritos en el presente documento, llevan su significado habitual. A lo largo de la presente solicitud, los siguientes términos

5 tienen los significados indicados a continuación:
 "GLP-1" significa péptido 1 similar a glucagón. La expresión "receptor de glucagón" significa uno o más receptores que interaccionan específicamente con el glucagón dando como resultado una señal biológica. La expresión "receptor de GLP-1" significa uno o más receptores que interaccionan específicamente con el péptido 1 similar a glucagón para dar como resultado una señal biológica.

10 La expresión "antagonista del receptor de glucagón" significa un compuesto de la presente invención que tiene la capacidad de bloquear la producción de AMPc en respuesta al glucagón. La expresión "agonista inverso del receptor de glucagón" significa un compuesto de la presente invención que tiene la capacidad de inhibir la actividad constitutiva del receptor de glucagón. La expresión antagonista o agonista inverso "selectivo" significa un compuesto que tiene mayor afinidad por el receptor de glucagón en comparación con la afinidad por el receptor del GLP-1. En

15 las fórmulas generales del presente documento, los términos químicos generales tienen sus significados habituales. Por ejemplo;

"Halógeno" o "halo" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

20 El término "alquilo", a menos que se indique otra cosa, se refiere a aquellos grupos alquilo saturados de un número designado de átomos de carbono de configuración lineal o ramificada. Como se usa en el presente documento, "alquilo C₀" significa que no hay carbono y, por tanto, representa un enlace. "alquilo (C₁-C₃)" son de uno a tres átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo, y similares y formar isoméricas ramificadas de los mismos, y opcionalmente puede estar sustituido con de uno a tres halógenos o un número designado de

25 sustituyentes como se expone en las realizaciones enumeradas en el presente documento, "alquilo (C₁-C₇)" son uno a siete átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo y similares, y formas ramificadas o isoméricas de los mismos, y opcionalmente pueden estar sustituidos con de uno a tres halógenos o un número designado de sustituyentes como se expone en las realizaciones enumeradas en el presente documento, y "alquilo (C₁-C₁₀)" son de uno o a diez átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decilo y similares, y formas ramificadas o isoméricas de los mismos, y opcionalmente pueden estar sustituidos con de uno a tres halógenos o un

30 número designado de sustituyentes como se expone en las realizaciones enumeradas en el presente documento. "alquilo (C₁-C₁₂)" son de uno a doce átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decilo y similares, y formas ramificadas o isoméricas de los mismos, y opcionalmente pueden estar sustituidos con de uno a tres halógenos o un número designado de sustituyentes como se expone en las realizaciones enumeradas en el presente documento.

35 La expresión "cicloalquilo (C₃-C₁₂)" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado que contiene uno o más anillo de 3 a 12 átomos de carbono, típicamente de 3 a 7 átomos de carbono, opcionalmente sustituidos con hasta tres halógenos. Los ejemplos de cicloalquilo (C₃-C₁₂) incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, y similares. "Cicloalquilo (C₃-C₇)" se refiere a un anillo con tres a siete átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cicloheptilo, y similares, opcionalmente

40 sustituidos con hasta tres halógenos.
 La expresión "alcoxi (C₁-C₇)" representa un grupo alquilo de uno a siete átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentoxi y similares, y puede estar opcionalmente sustituido con tres halógenos o un número designado de sustituyentes como se expone en las realizaciones enumeradas en el presente documento.

45 La expresión "alqueno (C₂-C₁₀)" o "alquilenilo (C₂-C₁₀)" se refiere a una cadena de hidrocarburo de dos a diez átomos de carbono de configuración lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono que puede aparecer en cualquier punto a lo largo de la cadena, tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, vinilo, alquilo, 2-butenilo y similares, y puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos o un número designado de sustituyentes como se expone en las realizaciones enumeradas en el presente documento. La

50 expresión "alqueno (C₂-C₁₂)" o "alquilenilo (C₂-C₁₂)" se refiere a una cadena de hidrocarburo de dos a doce átomos de carbono de configuración lineal o ramificada que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono que puede aparecer en cualquier punto a lo largo de la cadena, tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, vinilo, alquilo, 2-butenilo y similares, y pueden estar opcionalmente sustituidos con de uno a tres halógenos o un número designado de sustituyentes como se expone en las realizaciones enumeradas en el presente documento.

55 La expresión "cicloalqueno (C₃-C₁₂)" se refiere a un carbociclo parcialmente saturado que contiene uno o más anillos de 3 a 12 átomos de carbono, típicamente de 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con hasta tres halógenos.

- 5 La expresión "alquinilo (C₂-C₁₂)" se refiere a una cadena de hidrocarburo de dos a doce átomos de carbono de configuración lineal o ramificada y que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono, que puede aparecer en cualquier punto a lo largo de la cadena. Un ejemplo de alquinilo es acetileno. El alquinilo, como se ha definido anteriormente, puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres halógenos o el número designado de sustituyentes como se expone en las realizaciones enumeradas en el presente documento.
- 10 La expresión "cicloalquinilo (C₃-C₁₂)" se refiere a un carbociclo que contiene uno o más anillos de 3 a 12 átomos de carbono, típicamente de 3 a 7 átomos de carbono, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono que puede aparecer en cualquier punto a lo largo de la cadena o anillo, opcionalmente sustituido con hasta tres halógenos. El cicloalquinilo como se ha definido anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con el número designado de sustituyentes como se expone en las realizaciones enumeradas en el presente documento.
- 15 El término "arilo" incluye sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos (por ejemplo, fenilo), sistemas de anillos aromáticos policíclicos condensados (por ejemplo, naftilo y antraceno) y sistemas de anillos aromáticos condensados con sistemas de anillos carbocíclicos no aromáticos (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo). El "Arilo" como se ha definido anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes como se expone en las realizaciones enumeradas en el presente documento.
- El término "ariloxi" se refiere a un grupo arilo que está engarzado al resto molecular precursor a través de un puente de oxígeno.
- 20 El término grupo "heteroarilo", como se usa en el presente documento, es un sistema de anillos arilo que tiene al menos un heteroátomo, tal como nitrógeno, azufre u oxígeno, e incluye anillos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 5 a 14 átomos de carbono que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. El "heteroarilo" como se ha definido anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes como se expone en las realizaciones enumeradas en el presente documento. Son ejemplos de heteroarilo, pero sin limitación, furanilo, indolilo, tienilo (también denominado en el presente documento "tiofenilo") tiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, piridilo, pirimidilo, pirimidinilo y purinilo, cinnolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, quinolina, isoxazolilo, isoquinolina y similares.
- 25 El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo que está engarzado al resto molecular precursor a través de un resto alquilo y "arilalquilo" puede estar adicionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes como se expone en las realizaciones enumeradas en el presente documento.
- 30 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo no aromático que contiene uno más de oxígeno, nitrógeno o azufre e incluye un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático de 5 a 14 átomos de carbono que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S.
- 35 La expresión "opcionalmente sustituido" o "sustituyentes opcionales", como se usa en el presente documento, significa que los grupos en cuestión están sin sustituir o sustituidos con uno o más de los sustituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión están sustituidos con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Además, cuando se usan las expresiones "independientemente", "son independientemente" y "seleccionados independientemente" significa que los grupos en cuestión pueden ser iguales o diferentes. Determinados términos definidos en el presente documento pueden aparecer más de una vez en las fórmulas estructurales y a partir de dicha aparición, cada término se definirá independientemente del otro.
- 40 El término "paciente" incluye seres humanos y animales, tales como, animales de compañía (perros y gatos y similares) y animales de producción. Los animales de producción son animales criados para la producción de alimento. Los animales rumiantes o "regurgitadores", tales como, vacas, toros, vaquillas, novillos, ovejas, búfalos, bisontes, cabras y antílopes son ejemplos de animales de producción. Otros ejemplos de animales de producción incluyen cerdos y aves (aves de corral) tales como pollos, patos, pavos y gansos. Otros ejemplos más de animales de producción incluyen peces, marisco y crustáceos criados en acuicultura. También se incluyen animales exóticos utilizados en la producción de alimento, tales como, caimanes, búfalos de agua y rátidas (por ejemplo, emúes, ñandús, o avestruces). El paciente a tratar es preferentemente un mamífero, en particular un ser humano.
- 45 La expresión "respuesta celular mediada por el receptor de glucagón" incluye diversas respuestas por células de mamífero frente a la estimulación del glucagón o actividad del receptor de glucagón. Por ejemplo, la expresión "respuestas celulares mediadas por el receptor de glucagón", incluye, pero sin limitación, liberación de glucosa desde el hígado, u otras células, en respuesta a estimulación de glucagón o actividad del receptor de glucagón. Un experto habitual en la técnica puede identificar fácilmente otras respuestas celulares mediadas por la actividad del receptor de glucagón, por ejemplo, observando un cambio en el criterio de valoración celular sensible después de poner en contacto la célula con una dosis eficaz de glucagón.
- 50 Los términos "tratamiento", "tratando" y "tratar", como se usan en el presente documento, incluyen sus significados generalmente aceptados, es decir, el tratamiento y cuidado de un paciente con el fin de prevenir, prohibir, limitar, aliviar, mejorar, reducir, detener, retrasar o invertir el avance o gravedad de una enfermedad, trastorno o afección patológica, descrita en el presente documento, incluyendo el alivio o atenuación de síntomas o complicaciones, o la
- 55

curación o eliminación de la enfermedad, trastorno o afección.

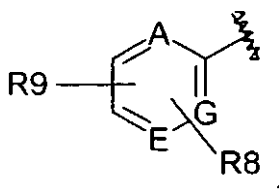
El término "composición" significa una composición farmacéutica y pretende incluir un producto farmacéutico que comprende el principio (o principios) activo incluyendo el compuesto (o compuestos) de Fórmula I, y el principio (o principios) inerte que constituye el vehículo. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cualquier composición fabricada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La expresión "disolvente adecuado" se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes, inerte con la reacción en curso que disuelve suficientemente los reactivos para conseguir un medio en el cual se efectúa la reacción deseada.

La expresión "forma de dosificación unitaria" significa unidades físicamente individuales adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros animales no humanos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo farmacéutico aceptable.

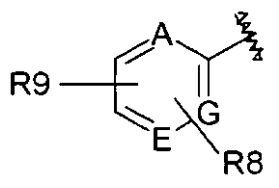
En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I como se describe en detalle en el presente documento. Aunque todos los compuestos de la presente invención sin útiles, determinados compuestos son particularmente interesantes y se prefieren. La siguiente lista expone varios grupos de compuestos preferidos. Se entenderá que cada una de las siguientes listas puede combinarse con otras listas para crear grupos adicionales de realizaciones preferidas. Otras realizaciones son,

12. en la que D, Q, X y T son carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales como se indican en el presente documento),
13. en la que X es carbono y R11 está unido a X,
14. en la que D es carbono y R11 está unido a D,
15. en la que X es carbono y R11 está unido a X y R11 se selecciona entre el grupo que consiste en



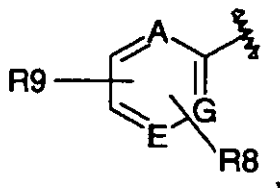
en el que la marca en zigzag muestra el punto de unión a la molécula precursora, y en el que A, G y E representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales como se indican en el presente documento) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G y E sean nitrógeno;

16. en la que X es carbono y R11 está unido a X y R11 se selecciona entre el grupo que consiste en



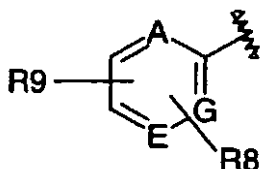
en el que la marca en zigzag muestra el punto de unión a la molécula precursora, y en el que A, G y E representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales como se indican en el presente documento) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G y E sean nitrógeno, y R8 y R9 se seleccionan independientemente cada vez que aparecen entre el grupo que consiste en -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo (C₁-C₇), -alcoxi (C₁-C₇), -cicloalquilo (C₃-C₇), -arilo, -aril-alquilo (C₁-C₇), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C₁-C₇), -ariloxi, -C(O)R₁₂, -COOR₁₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂R₁₂, -N(R₁₂)₂, -NR₁₂C(O)R₁₂, -NR₁₂SO₂R₁₂, -SR₁₂, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂ y -S(O)₂N(R₁₂)₂,

17. en el que X es carbono y R11 está unido a X y R11 se selecciona entre el grupo que consiste en



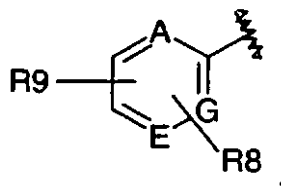
5 en el que la marca en zigzag muestra el punto de unión a la molécula precursora, y en el que A, G y E representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales como se indican en el presente documento) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G y E sean nitrógeno, y R8 y R9 se seleccionan independientemente cada vez que aparecen entre el grupo que consiste en -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo (C₁-C₇), -alcoxi (C₁-C₇), -cicloalquilo (C₃-C₇),

18. en el que X es carbono y R11 está unido a X y R11 se selecciona entre el grupo que consiste en



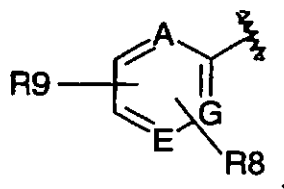
10 en la que la marca en zigzag muestra el punto de unión a la molécula precursora, y en la que A, G y E son carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales como se indican en el presente documento),

19. en el que X es carbono y R11 está unido a X y R11 se selecciona entre el grupo que consiste en



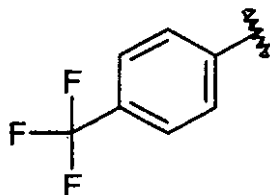
15 en la que la marca en zigzag muestra el punto de unión a la molécula precursora, y en la que A, G y E son carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales como se indican en el presente documento), y R8 y R9 se seleccionan independientemente cada vez que aparecen entre el grupo que consiste en -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo (C₁-C₇), -alcoxi (C₁-C₇), -cicloalquilo (C₃-C₇), -arilo, -aril-alquilo (C₁-C₇), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C₁-C₇), -ariloxi, -C(O)R₁₂, -COOR₁₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂R₁₂, -N(R₁₂)₂, -NR₁₂C(O)R₁₂, -NR₁₂SO₂R₁₂, -SR₁₂, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂ y -S(O)₂N(R₁₂)₂,

20 en la que X es carbono, R11 está unido a X y R11 se selecciona entre el grupo que consiste en



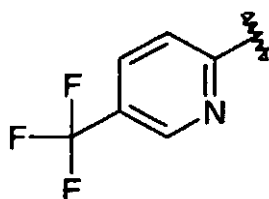
25 en la que la marca en zigzag muestra el punto de unión a la molécula precursora, y en la que A, G y E son carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales como se indican en el presente documento), y R8 y R9 se seleccionan independientemente cada vez que aparecen entre el grupo que consiste en -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo (C₁-C₇), -alcoxi (C₁-C₇), -cicloalquilo (C₃-C₇),

21. en la que X es carbono, y R11 está unido a X, y R11 es



en la que la marca en zigzag muestra el punto de unión a la molécula precursora.

22. en la que X es carbono y R11 está unido a X, y R11 es



5

en la que la marca en zigzag muestra el punto de unión a la molécula precursora,

23. en la que uno de D, X, Q o T es nitrógeno,
 24. en la que D es nitrógeno,
 25. en la que X es nitrógeno,
 10 26. en la que Q es nitrógeno,
 27. en la que T es nitrógeno,
 28. en las que dos de D, X, Q y T son nitrógeno,
 29. en las que D y T son nitrógeno,
 30. en las que Q y X son nitrógeno,
 15 31. en las que R1 es hidrógeno,
 32. en las que R1 es -OH,
 33. en las que R1 es halógeno,
 34. en las que R2 es hidrógeno,
 35. en las que R2 es -alquilo (C₁-C₃),
 20 36. en las que R3 es hidrógeno,
 37. en las que R3 es halógeno,
 38. en las que R4 es hidrógeno,
 39. en las que R4 es halógeno,
 25 40. en las que R3 se selecciona entre el grupo que consiste en -alcoxi (C₁-C₇), -alquilo (C₁-C₇), -alqueno (C₂-C₇),
 41. en las que R4 se selecciona entre el grupo que consiste en -alcoxi (C₁-C₇), -alquilo (C₁-C₇), -alqueno (C₂-C₇),
 42. en la que R5 se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -alquilo (C₁-C₁₂), -cicloalquilo (C₃-C₁₂), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo (C₁-C₁₂), -arilo, -aril-alquilo (C₁-C₁₂), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C₁-C₁₂), -alqueno (C₂-C₁₂), -cicloalqueno (C₃-C₁₂), -heterocicloalquilo, -aril-alqueno (C₂-C₁₀), -heteroaril-alqueno (C₂-C₁₀), -alquino (C₂-C₁₂), -cicloalquino (C₃-C₁₂), -aril-alquino (C₂-C₁₂), -heteroaril-alquino (C₂-C₁₂),
 30 43. en la que R5 se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilo (C₁-C₁₂), -cicloalquilo (C₃-C₁₂), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo (C₁-C₁₂), -arilo, -aril-alquilo (C₁-C₁₂), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C₁-C₁₂), -alqueno (C₂-C₁₂), -cicloalqueno (C₃-C₁₂), -heterocicloalquilo, -aril-alqueno (C₂-C₁₂), -heteroaril-alqueno (C₂-C₁₂), -alquino (C₂-C₁₂), -cicloalquino (C₃-C₁₂), -aril-alquino (C₂-C₁₂), -heteroaril-alquino (C₂-C₁₂),
 35 44. en la que R5 se selecciona entre el grupo que consiste en -alquilo (C₁-C₁₂), -cicloalquilo (C₃-C₁₂), -alqueno (C₂-C₁₂), -cicloalqueno (C₃-C₁₂), -heterocicloalquilo, -alquino (C₂-C₁₂), -cicloalquino (C₃-C₁₂),
 45. en la que R5 se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -alquilo (C₁-C₁₂), -cicloalquilo (C₃-C₁₂), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo (C₁-C₁₂), -alqueno (C₂-C₁₂), -cicloalqueno (C₃-C₁₂), -heterocicloalquilo, -alquino (C₂-C₁₂), -cicloalquino (C₃-C₁₂),
 40 46. en la que R10 se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -alquilo (C₁-C₁₂), -cicloalquilo, -arilo, -aril-alquilo (C₁-C₇), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C₁-C₇), -alqueno (C₂-C₁₂), -cicloalqueno (C₃-C₁₂), -aril-alqueno (C₂-C₁₀), -heteroaril-alqueno (C₂-C₁₀), -alquino (C₂-C₁₂), -cicloalquino (C₃-C₁₂), -aril-alquino (C₂-C₁₂), -heteroaril-alquino (C₂-C₁₂),
 45 47. en la que R10 se selecciona entre el grupo que consiste en -H, -alquilo (C₁-C₁₂), -cicloalquilo, -alqueno (C₂-C₁₂), -cicloalqueno (C₃-C₁₂), -aril-alqueno (C₂-C₁₀), -alquino (C₂-C₁₂), -cicloalquino (C₃-C₁₂),
 48. en la que R10 es -H,

Como se usa en el presente documento, el término "estereoisómero" se refiere a un compuesto hecho de los mismos átomos enlazados por los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes llamadas configuraciones. Como se usa en el presente documento, el término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles la una de la otra. La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes. Como se usa en el presente documento, el término "diastereómeros" se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros. Además, dos diastereómeros que tienen una configuración diferente únicamente en un centro quiral se denominan en el presente documento "epímeros". Las expresiones "racemato", "mezcla racémica" o "modificación racémica" se refieren a una mezcla de partes iguales de enantiómeros.

Los compuestos de la presente invención pueden ser quirales, y se pretende que cualquiera de los enantiómeros, tanto puros, parcialmente purificados como mezclas racémicas, se incluyan dentro del alcance de la invención. Además, cuando está presente en la molécula un doble enlace o un sistema de anillos total o parcialmente saturado o más de un centro de asimetría o un enlace con rotabilidad restringida, pueden formarse diastereómeros. Se pretende que cualquiera de los diastereómeros, separados, puros o diastereómeros parcialmente purificados o mezclas de los mismos estén incluidos dentro del alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que cualquiera de las formas tautoméricas, que los compuestos sean capaces de formar, estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Por lo tanto, como sabrá un experto en la materia, determinados anillos pueden existir en formas tautoméricas. La invención también incluye tautómeros, enantiómeros y otros estereoisómeros de los compuestos de Fórmula I. Dichas variaciones se contemplan que están dentro del alcance de la invención.

Los términos "R" y "S" se usan en el presente documento según se usan habitualmente en química orgánica para indicar la configuración específica de un centro quiral. El término "R" (*rectus*) se refiere a que la configuración de un centro quiral con una relación en sentido horario de prioridades de grupo (del mayor al segundo menor) cuando se ve a lo largo del enlace, hacia el grupo de menor prioridad. El término "S" (*sinister*) se refiere a que la configuración de un centro quiral con una relación en sentido anti horario de prioridades de grupo (del mayor al segundo menor) cuando se ve a lo largo del enlace, hacia el grupo de menor prioridad. La prioridad de los grupos se base en sus números atómicos (en orden de número atómico decreciente). Una lista parcial de prioridades y una descripción de estereoquímica está contenida en "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J.H. Fletcher, y col., eds., 1974) en las páginas 103-120.

La designación "



" se refiere a un enlace que sobresale hacia delante del plano de la página. La designación " " se refiere a un enlace que sobresale hacia atrás del plano de la página. La designación "



" se refiere a un enlace en el que la estereoquímica no está definida.

Los compuestos de Fórmula I, cuando existen en forma de una mezcla diastereoméricas, pueden separarse en pares diastereoméricos de enantiómeros por, por ejemplo, cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo o una mezcla de los mismos. El par de enantiómeros obtenido así puede separarse en estereoisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo, por el uso de un ácido ópticamente activo como agente de resolución. Como alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto de Fórmula I puede obtenerse por síntesis estereoespecífica usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida o a través de síntesis enantioselectiva.

La expresión "enriquecimiento enantiomérico", como se usa en el presente documento, se refiere al aumento en la cantidad de un enantiómero en comparación con el otro. Un procedimiento conveniente de expresar el enriquecimiento enantiomérico conseguido es el concepto de exceso enantiomérico, o "ee", que se halla usando la siguiente ecuación:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

en la que E^1 es la cantidad del primer enantiómero y E^2 es la cantidad del segundo enantiómero. Por lo tanto, si la proporción inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como se presenta en una mezcla racémica, y se consigue un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una proporción final de 70:30, el ee con respecto al primer enantiómero es 40%. Sin embargo, si la proporción final es 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es 80%.

Se prefiere un ee de más del 90%, se prefiere más un ee de más del 95% y lo más especialmente preferido es un ee de más del 99%. Se determina fácilmente el enriquecimiento enantiomérico por un experto en la materia usando técnicas y procedimientos convencionales, tales como cromatografía líquida de gases o de alta presión con una columna quiral. La elección de la columna quiral adecuada, del eluyente y de las condiciones necesarias para realizar la separación del par enantiomérico entra dentro del conocimiento de un experto en la materia. Además, los enantiómeros y estereoisómeros específicos de los compuestos de la Fórmula I, pueden prepararse por un experto en la materia, utilizando procedimientos y técnicas bien conocidas, tales como las desveladas por J. Jacques, y col., "Enantiomers. Racemates, and Resolutions," John Wiley and Sons, Inc., 1981, y E.L.Eliel y S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds," (Wiley-Interscience 1994), y la Solicitud de Patente Europea N°. EP-A-838448, publicada el 29 de abril de 1998. Los ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o cromatografía quiral. A menos que se indique otra cosa, un compuesto indicado que es "isómero 1" será el primer isómero eluido de la columna de separación quiral y el "isómero 2" será el segundo.

En general, el término "farmacéutica" cuando se usa como adjetivo significa sustancialmente no tóxica para organismos vivos. Por ejemplo, la expresión "sal farmacéutica", como se usa en el presente documento, se refiere a sales de los compuestos de Fórmula I, que son sustancialmente no tóxicas para organismos vivos. Véase, por ejemplo, Berge, S.M, Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención. Dichas sales incluyen sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y amonio alquilado. También se pretenden como sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables cualquiera de los hidratos que sean capaces de formar los compuestos de la presente invención. Además, las sales farmacéuticamente aceptables comprenden sales de aminoácido básicas, tales como lisina, arginina y ornitina. Las sales farmacéuticas típicas incluyen las sales preparadas por reacción de los compuestos de Fórmula I, con un ácido o base inorgánica u orgánica. Dichas sales se conocen como sales de adición de ácidos o adición de bases, respectivamente. Estas sales farmacéuticas se tienen habitualmente características de solubilidad mejoradas en comparación con el compuesto del que se obtienen y por tanto normalmente se prestan más a la formulación en forma de líquidos o emulsiones.

La expresión "sal de adición de ácidos" se refiere a una sal de un compuesto de Fórmula I, preparada por reacción de un compuesto de Fórmula I, con un ácido mineral u orgánico. Para ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticas, véase, por ejemplo, Berge, S.M, Bighley, L.D., and Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. Puesto que los compuestos de la presente invención pueden ser de naturaleza básica, reaccionan en consecuencia con cualquiera de una diversidad de ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición de ácidos farmacéuticas.

Las sales de adición de ácidos pueden obtenerse como productos directos de la síntesis de compuestos. Como alternativa, la base libre puede disolverse en un disolvente adecuado que contenga el ácido adecuado, y la sal aislarse evaporando el disolvente o separando de otra forma la sal y el disolvente.

Son ácidos que se emplean comúnmente para formar sales de adición de ácidos, ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido acético y similares. Son sales de adición de ácidos farmacéuticas preferidas, las que se forman con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y ácido sulfúrico, y las que se forman con ácidos orgánicos, tales como ácido maleico, ácido tartárico y ácido metanosulfónico. Por tanto, son ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables, el sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y similares.

El experto en la materia apreciaría que algunos compuestos de Fórmula I pueden ser de naturaleza ácida y por consiguiente reaccionan con cualquiera de una diversidad de bases inorgánicas y orgánicas para formar sales de adición de bases farmacéuticas. La expresión "sal de adición de bases" se refiere a una sal de un compuesto de Fórmula I, preparada por la reacción de un compuesto de Fórmula I, con una base mineral u orgánica. Para ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticas véase, por ejemplo, Berge, S.M, Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. Son bases que se emplean normalmente para formar sales de adición de bases farmacéuticas, bases inorgánicas, tales como amonio o hidróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo, carbonatos, bicarbonatos y similares. Dichas bases útiles en la preparación de sales de la presente invención incluyen por tanto, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de amonio, carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, hidróxido de calcio, carbonato de calcio y similares. Son ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables las sales de amonio, litio, potasio, sodio, calcio, magnesio, metilamino, dietilamino, etileno diamino, ciclohexilamino y etanolamino, y similares, de un compuesto de Fórmula I. Se prefieren particularmente las formas de sal potásica y sódica. La presente invención también contempla sales de adición de

bases farmacéuticas de compuestos de Fórmula I.

Las sales farmacéuticas de la invención se forman típicamente haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula I con una cantidad equimolar o en exceso de un ácido o base. Generalmente, los reactivos se combinan en un disolvente mutuo, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, metanol, etanol, isopropanol, benceno y similares para sales de adición de ácidos, o agua, un alcohol o un disolvente clorado, tal como diclorometano para salde de adición de bases. Normalmente, las sales se precipitan normalmente de la solución de aproximadamente una hora a aproximadamente diez días y puede aislarse por filtración u otros procedimientos convencionales. Todas las sales farmacéuticamente aceptables se contemplan en la presente invención. El compuesto o sal de la presente invención puede formar un solvato con disolventes de bajo peso molecular. Dichos solvatos también se contemplan como incluidos dentro del alcance de la presente invención.

La invención también incluye profármacos de los compuestos de la presente invención, que en la administración se someten a conversión química mediante procesos metabólicos antes de llegar a ser sustancias farmacológicamente activas. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de la presente invención, que se convierten fácilmente *in vivo* en un compuesto de la presente invención. En "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 se describen por ejemplo procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados.

En un aspecto adicional de la invención los compuestos de la presente invención se administran en combinación con una o más sustancias activas adicionales en cualquier proporción adecuada. Dichas sustancias activas adicionales pueden seleccionarse, por ejemplo, de antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, agentes para el tratamiento de complicaciones resultantes de, o asociadas con, diabetes y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos resultantes de, o asociados con, obesidad. La siguiente lista expone diversos grupos de combinaciones. Se entenderá que cada uno de los agentes indicados pueda combinarse con otros agentes indicados para crear combinaciones adicionales.

Por tanto, en una realización adicional de la invención los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con uno o más antidiabéticos.

Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen insulina, análogos y derivados de insulina, tales como los desvelados en el documento EP 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo insulina humana N^{B29}-tetradecanoil des (B30), en los documentos EP 214 826 y EP 705 275 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo insulina humana Asp^{B28}, en el documento US 5.504.188 (Eli Lilly), por ejemplo, insulina humana Lys^{E28} Pro^{B29}, en el documento EP 368 187 (Aventis), por ejemplo, Lantus®, todos ellos incorporados en el presente documento por referencia, GLP-1 y derivados de GLP-1, tales como los desvelados en el documento WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), que se incorpora en el presente documento por referencia, así como agentes hipoglucémicos activos por vía oral.

Los agentes hipoglucémicos activos por vía oral comprenden preferentemente imidazolininas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidinodionas, tiazolidinodionas, sensibilizadores de insulina, secretagogos de insulina, tales como gimepirida, inhibidores de α -glucosidasa, agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β , por ejemplo desbloqueadores del canal de potasio, tales como los desvelados en los documentos WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S) que se incorporan en el presente documento por referencia, o mitiglinida, un bloqueador del canal de potasio, tal como BTS-67582, nateglinida, antagonistas de glucagón, tales como los desvelados en los documentos WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), que se incorporan en el presente documento por referencia, antagonistas de GLP-1, inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV), inhibidores de PTPasa (proteína tirosina fosfatasa), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glicogenólisis, moduladores de la captación de glucosa, activadores de glucoquinasa (GK), tales como los desvelados en los documentos WO 00/58293, WO 01/44216, WO 01/83465, WO 01/83478, WO 01/85706, WO 01/85707 y WO 02/08209 (Hoffman-La Roche) o los desvelados en los documentos WO 03/00262, WO 03/00267 y WO 03/15774 (AstraZeneca), que se incorporan en el presente documento por referencia, inhibidores de GSK-3 (glucógeno sintasa quinasa-3), compuestos modificadores del metabolismo de los lípidos, tales como agentes antilipidémicos, tales como inhibidores de HMG CoA (estatinas), compuestos que disminuyen la ingesta de alimento, ligandos de PPAR (receptores activados por proliferadores de Peroxisomas), incluyendo los subtipos PPAR-alfa, PPAR-gamma y PPAR-delta y agonistas de RXR (receptor X retinoideo), tales como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069

En otra realización, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con insulina o un análogo o derivado de insulina, tal como insulina humana N^{B29}-tetradecanoil des (B30), insulina humana Asp^{B28}, insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29}, Lantus®, o una preparación mixta que comprende uno o más de estos compuestos.

En una realización adicional de la invención compuestos de la presente invención se administran en combinación con una sulfonilurea, tal como glibenclamida, glipizida, tolbutamida, cloropamidem, tolazamida, gimepirida, glicazida y gliburida.

En otra realización de la invención los compuestos de la presente invención se administran en combinación con una biguanida, por ejemplo, metformina.

En otra realización adicional de la invención los compuestos de la presente invención se administran en combinación con una meglitinida por ejemplo repaglinida o nateglinida.

5 En otra realización adicional de la invención los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un sensibilizador tiazolidinodiona de insulina, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, piolitazona, rosiglitazona, isaglitazona, darglitazona, englitazona, CS-011/CI-1037 o T 174 o los compuestos desvelados en los documentos WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 y WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation), que se incorporan en el presente documento por referencia.

10 En otra realización adicional de la invención los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con un sensibilizador de insulina, tal como, por ejemplo, GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 o los compuestos desvelados en los documentos WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193 tales como ragaglitazar (NN 622 o (-)DRF 2725) (Dr. Reddy's Research Foundation) y WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 63196, WO 00/63209, WO 00/63190 y WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S), que se incorporan en el presente documento por referencia.

15 En una realización adicional de la invención los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un inhibidor de α -glucosidasa, por ejemplo, voglibosa, emiglitalo, miglitol o acarbosa.

En una realización de la invención los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β , por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glicazida, BTS-67582 o repaglinida.

20 En otra realización adicional de la presente invención los compuestos pueden administrarse en combinación con nateglinida.

25 En otra realización adicional de la invención los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antilipídico o agente antihiperlipidémico, por ejemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, probucol, dextrotiroxina, fenofibrato o atorvastina.

En otra realización adicional de la invención los compuestos de la presente invención se administran en combinación con compuestos que disminuyen la ingesta de alimento.

30 En otra realización de la invención, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con más de uno de los compuestos anteriormente mencionados, por ejemplo, en combinación con metformina y una sulfonilurea tal como gliburida; una sulfonilurea y acarbosa; nateglinida y metformina; repaglinida y metformina, acarbosa y metformina; una sulfonilurea, metformina y troglitazona; insulina y una sulfonilurea; insulina y metformina; insulina, metformina y una sulfonilurea; insulina y troglitazona; insulina y lovastatina; etc.

En una realización adicional de la invención los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antiobesidad o agentes reguladores del apetito.

35 Dichos agentes pueden seleccionarse del grupo que consiste en agonistas de CART (transcrito regulado por anfetamina y cocaína), antagonistas del NPY (neuropéptido Y), agonistas de MC4 (melanocortina 4), agonistas de MC3 (melanocortina 3), antagonistas de orexina, agonistas del FNT (factor de necrosis tumoral), agonistas de CRF (factor liberador de corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de unión al factor liberador de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas β 3 adrenérgicos tales como CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 o AZ-40140, agonistas de MSH (hormona estimuladora de melanocitos), antagonistas de MCH (hormona concentradora de melanocitos), agonistas de CCK (colecistoquinina), inhibidores de la recaptación de serotonina, tales como, fluoxetina, seroxat o citalopram, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, compuestos mixtos de serotonina y noradrenérgicos, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, agonistas de galanina, hormona del crecimiento, factores de crecimiento, tales como, prolactina o lactógeno placentario, compuestos liberadores de hormona del crecimiento, agonistas de TRH (hormona liberadora de tireotropina), moduladores de UCP 2 o 3 (proteína no acopladora 2 o 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR (receptores activados por proliferadores de peroxisomas), moduladores de RXR (receptor X retinoideo), agonistas de TR β , inhibidores de AGRP (proteína relacionada con Agouti), antagonistas de histamina H3, antagonistas de opioides (tales como naltrexona), exendina-4, GLP-1 y factor neurotrófico ciliar (tal como axoquina), antagonistas del receptor canabinoideo, por ejemplo, CB-1 (tal como rimonabant). En otra realización el agente antiobesidad es dexanfetamina o anfetamina.

45 En otra realización el agente antiobesidad es leptina. En otra realización el agente antiobesidad es fenfluramina o exfenfluramina. En otra realización adicional el agente antiobesidad es sibutramina. En una realización adicional el agente antiobesidad es orlistat. En otra realización el agente antiobesidad es mazindol o fentermina. En otra realización adicional el agente antiobesidad es fendimetrazina, dietilpropión, fluoxetina, bupropión, topiramato o ecopipam.

- Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antihipertensivos. Como ejemplos de agentes antihipertensivos se incluyen β -bloqueadores tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de SCE (enzima convertidora de angiotensina), tales como, benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril, bloqueadores del canal de calcio, tales como, nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamil, y α -bloqueadores, tales como, doxazosin, urapidil, prazosin y terazosin. Pueden hacerse referencias adicionales a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19^a Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.
- Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con inhibidores de FAS.
- Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con desacopladores químicos, inhibidores de lipasa sensible a hormonas, imidazolininas, inhibidores de 11- β -hidroxisteroides deshidrogenasa, activadores de lipoproteína lipasa, activadores de AMPK, fármacos inmunosupresores, nicotinamida, ASIS, anti-andrógenos o inhibidores de carboxipeptidasa.
- Debe entenderse que cualquier combinación adecuada de los compuestos de acuerdo con la invención con dieta y/o ejercicio, uno o más de los compuestos anteriormente mencionados y opcionalmente una o más de otras sustancias activas se considera que se encuentra dentro del ámbito de la presente invención.
- Los compuestos de Fórmula I, pueden prepararse por un experto en la materia, siguiendo una diversidad de procedimientos, algunos de los mismos se ilustran en los procedimientos y esquemas que se exponen más adelante. El orden particular de las etapas que se necesitan para producir los compuestos de Fórmula I depende del compuesto particular que se esté sintetizando, el compuesto de partida y la inestabilidad de los restos sustituidos. Los reactivos o materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la materia, y en la medida en que no estén disponibles en el mercado, se sintetizan fácilmente por un experto en la materia, siguiendo procedimientos convencionales que se emplean comúnmente en la técnica, junto con los diversos procedimientos y esquemas que se exponen más adelante.
- Los siguientes Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos se proporcionan para explicar mejor la práctica de la presente invención y no deben interpretarse de ninguna manera como que limitan el alcance de la misma. Los expertos en la materia reconocerán que pueden hacerse diversas modificaciones sin alejarse del espíritu ni del alcance de la invención. Todas las publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de los expertos en la materia a los que pertenece la presente invención.
- El tiempo óptimo para realizar las reacciones de los Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos puede determinarse supervisando el avance de la reacción mediante técnicas cromatográficas convencionales. Además, se prefiere realizar las reacciones de la invención en una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, argón o, particularmente, nitrógeno. En general, la elección del disolvente no es crítica, siempre y cuando el disolvente empleado sea inerte a la reacción en curso y disuelva lo suficiente los reactivos para realizar la reacción deseada. Preferentemente, los compuestos se aíslan y purifican antes de su uso en reacciones posteriores. Algunos compuestos pueden retirarse de la solución de reacción por cristalización durante su formación y después recogerse por filtración, o el disolvente de reacción puede eliminarse por extracción, evaporación o decantación. Los intermedios y productos finales de Fórmula I pueden purificarse adicionalmente, si se desea por técnicas comunes, tales como recristalización o cromatografía sobre soportes sólidos, tales como gel de sílice o alúmina.
- El experto apreciará que no todos los sustituyentes son compatibles con todas las condiciones de reacción. Estos compuestos pueden protegerse o modificarse en un punto conveniente en la síntesis por procedimientos bien conocidos en la técnica.
- Los términos abreviaturas usadas en los presentes Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos tienen sus significados normales a menos que se designen de otra manera. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados indicados: "equiv." se refiere a equivalentes; "N" se refiere a normal o normalidad, "M" se refiere a molar o molaridad, "g" se refiere a gramo o gramos, "mg" se refiere a miligramos; "l" se refiere a litros; "ml" se refiere a mililitros; " μ l" se refiere a microlitros; "mol" se refiere a moles; "mmol" se refiere a milimoles; "MPa" se refiere a mega pascales ("psi" se refiere a libras por pulgada cuadrada); "min" se refiere a minutos; "h" se refiere a horas; "°C" se refiere a grados Celsius; "TLC" se refiere a cromatografía de capa fina; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento; "Fr" se refiere a factor de retención; "T_r" se refiere a tiempo de retención; " δ " se refiere a partes por millón campo abajo de tetrametilsilano; "EM" se refiere a espectrometría de masas, Masas Observadas indica (M+1) a menos que se indique otra cosa. "EM(DC)" se refiere a espectrometría de masas de desorción de campo, "EM(NI)" se refiere a espectrometría de masas de nebulización iónica, "EM(FIA)" se refiere a espectrometría de masas de análisis de inyección de flujo, "EM (AIF)" se refiere a espectrometría de masas con por bombardeo con átomos rápidos, "EM(EI)" se refiere a espectrometría de masas de impacto electrónico, "EM(EN)" se refiere a espectrometría de masas con electronebulización, "UV" se refiere a espectrometría ultravioleta, "RMN ¹H" se refiere a espectrometría de resonancia magnética nuclear de protón. Además, "IR" se refiere a espectrometría infrarroja, y las máximas absorciones enumeradas para los espectros IR son únicamente las de interés y no todas las máximas observadas. "TA" se refiere a temperatura ambiente. "DEAD"

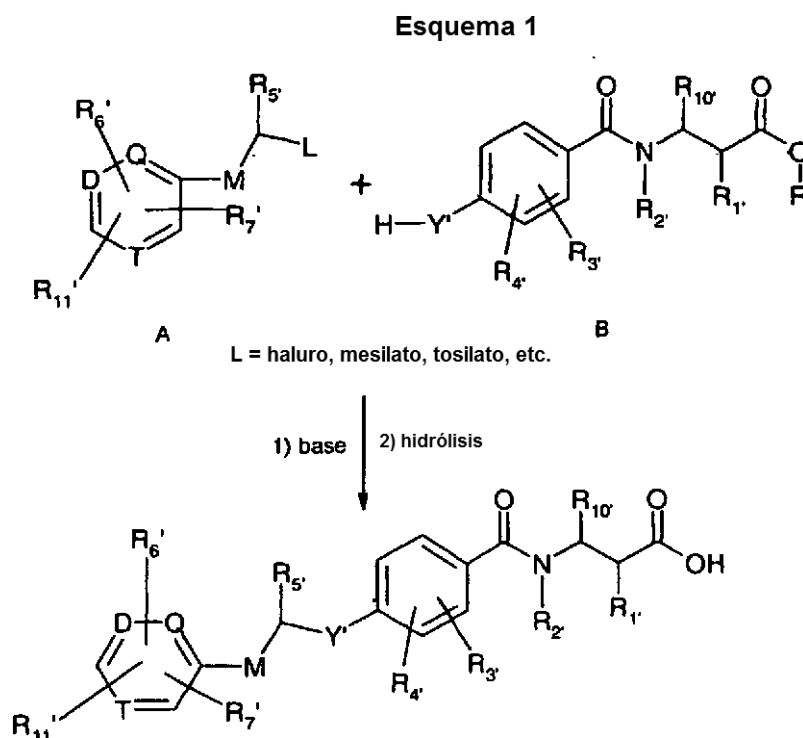
se refiere a azodicarboxilato de dietilo. "PPh₃" se refiere a trifenilfosfina. "ADDP" se refiere a 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina. "PPBu₃" se refiere a tributilfosfina. "OTf" se refiere a triflato. "LAH" se refiere a hidruro de litio y aluminio. "DIBAL-H" se refiere a hidruro diisobutilaluminio. "KOtBu" se refiere a t-butóxido potásico. "THF" se refiere a tetrahidrofurano. "TBP" se refiere a tributilfosfina. "EDCI" se refiere a clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiámina. "DMAP" se refiere a dimetilaminopiridina. "HNMe (OMe)" se refiere a N,N-dimetilhidroxiamina. "CDMT" se refiere a 2-cloro-4,6-dimetoxi-[1,3,5] triazina. "NMM" se refiere a N-metil morfolina. "DCM" se refiere a diclorometano. "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido. "ET₃N" se refiere a trietilamina. "DMF" se refiere a dimetilformamida. "Et" en una fórmula se refiere a etilo, por ejemplo Et₂O se refiere a éter dietílico, y EtOAc se refiere a acetato de etilo. "PyBOP" se refiere a hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio. "Me" se refiere a metilo, como en MeOH que es metanol. "Pd/C" se refiere a paladio al 10% sobre carbono.

Se registraron espectros de infrarrojos en un espectrómetro Perkin Elmer 781. Se registraron espectros de RMN ¹H en un espectrómetro Varian 400 MHz a temperatura ambiente. Se indican datos de la siguiente manera: desplazamiento químico en ppm del patrón interno tetrametilsilano en la escala δ, multiplicidad (b = ancho, s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, q = quintuplete y m = multiplete), integración, constante de acoplamiento (Hz) y asignación. Se registraron RMN de ¹³C en un espectrómetro Varian 400 MHz a temperatura ambiente. Se indican desplazamientos químicos en ppm de tetrametilsilano en la escala δ, empleándose la resonancia disolvente como patrón interno (CDCl₃ a 77,0 ppm y DMSO-d₆ a 39,5 ppm). Se realizaron análisis de combustión por el Eli Lilly & Company Microanalytical Laboratory. Se obtuvieron espectros de masas de alta resolución en espectrómetros VG ZAB 3F o VG 70 SE. Se realizó cromatografía de capa fina en placas de gel de sílice 60-F de 0,25 mm de EM Reagent. Se completó visualización con luz UV.

Esquemas generales

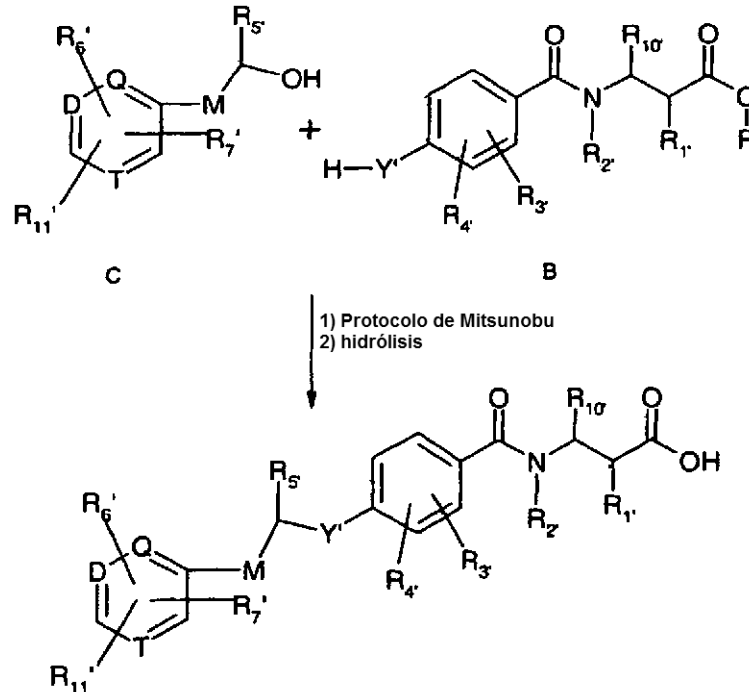
Los compuestos de la presente invención sean sido formados como se describe de manera específica en los ejemplos. Además, muchos compuestos se prepararon de una manera más general usando a) alquilación de fenol/tiofenol con un haluro, a) aun protocolo de Mitsunobu (O.Mitsunobu, 1981 Synthesis, p1); c) y otros procedimientos conocidos por el experto en la materia. También pueden ser eficaces procedimientos de síntesis alternativos y conocidos por el experto en la materia. A menos que se indique otra cosa, todas las variables, tales como M, Y', R₁' a R₁₃', etc., son como se han definido para variables análogas (R₁ a R₁₃, etc.) en el sumario de la invención.

Por ejemplo, un intermedio como A se alquila con un agente de alquilación B en presencia de una base (por ejemplo, K₂CO₃, Cs₂CO₃ etc.). La hidrólisis en presencia de NaOH acuoso o LiOH dio el producto de ácido.



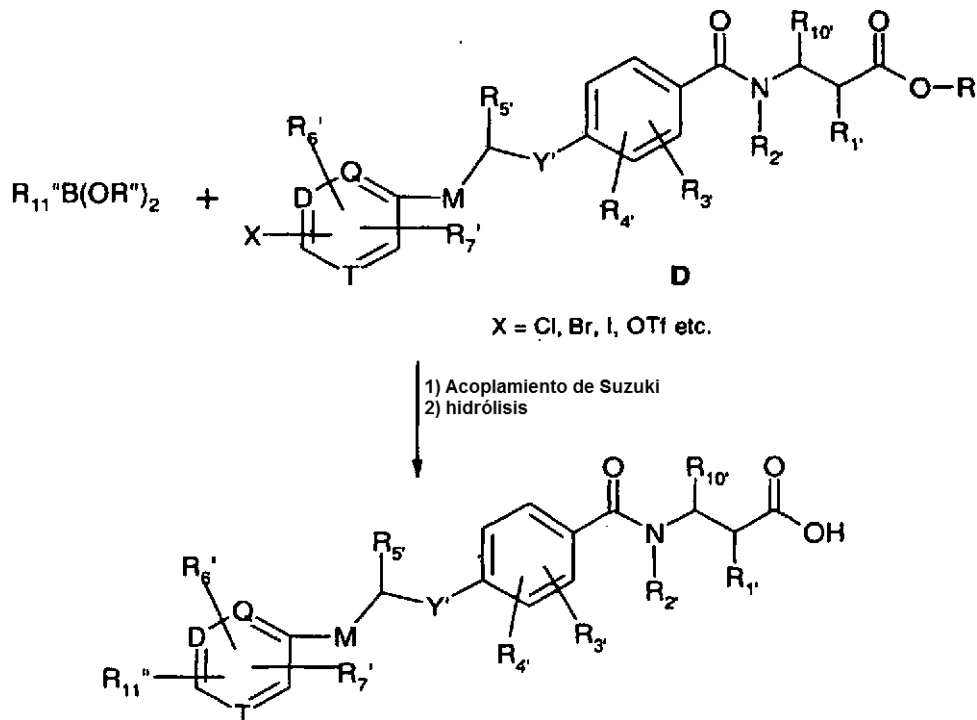
Como variante, un intermedio como A se acopla con un alcohol C en condiciones de reacción de Mitsunobu (DEAD/PPh₃, ADDP/PBu₃, etc.). La hidrólisis en presencia de NaOH acuoso o LiOH dio el producto de ácido:

Esquema 2



5 En determinadas circunstancias, la secuencia sintética puede alterarse, cuando un intermedio como D se acopla con un ácido arilborónico en condiciones de reacción de Suzuki (catalizador de Pd, base). La hidrólisis en presencia de NaOH acuoso o LiOH dio el producto de ácido:

Esquema 3



Los intermedios de alcohol A y C pueden fabricarse por A) reducción de la cetona con o sin auxiliar quiral o B)

reducción del éster en alcohol primario, oxidación en aldehído, seguido de la adición de un reactivo de Grignard.

Esquema 4

Método A

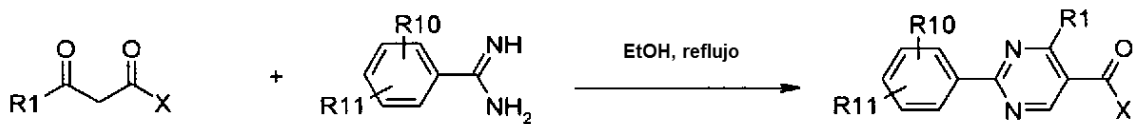


Método B



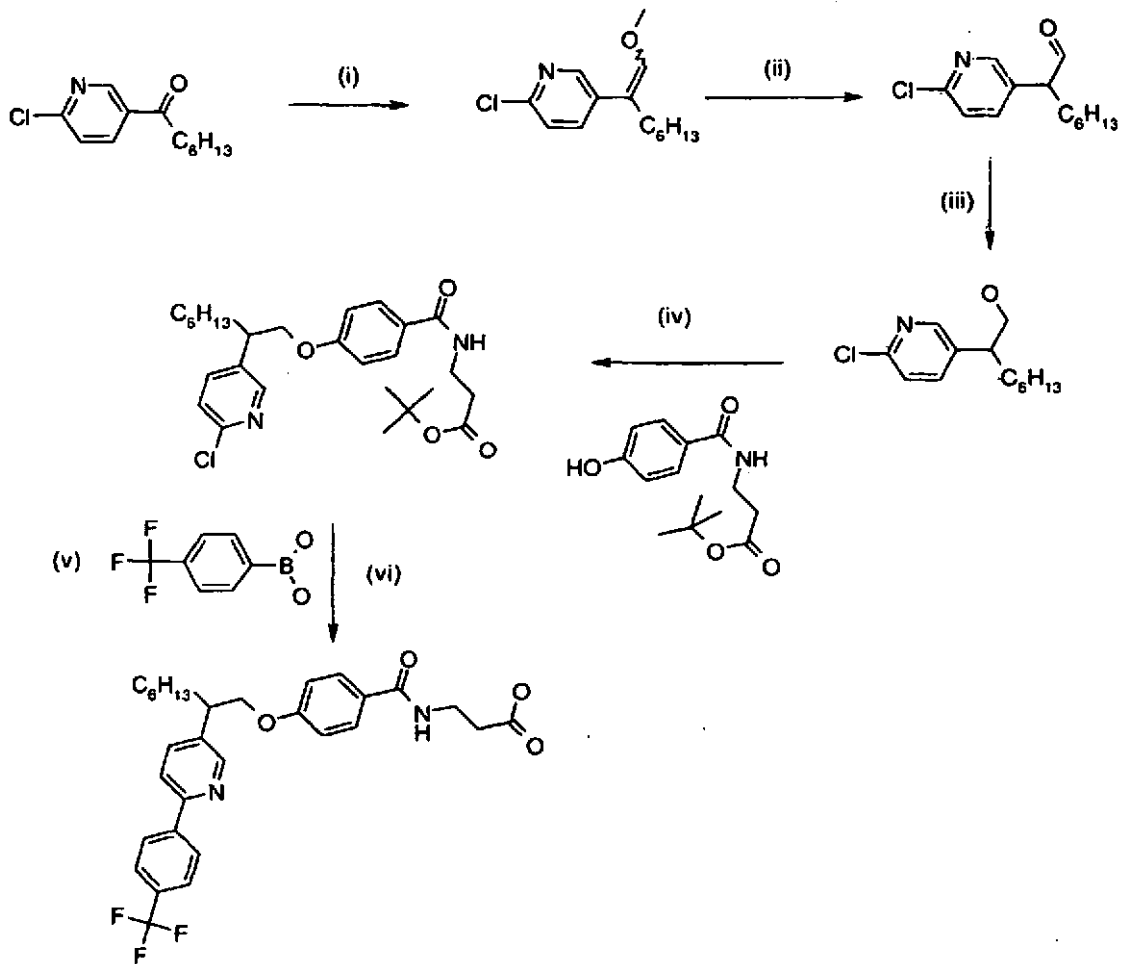
Los análogos de pirimidina también pueden prepararse por reacción entre una 1,3-dicetona o β-cetoéster y una benzamidina adecuada que se prepara adicionalmente por los procedimientos conocidos en la técnica.

Esquema 5



5

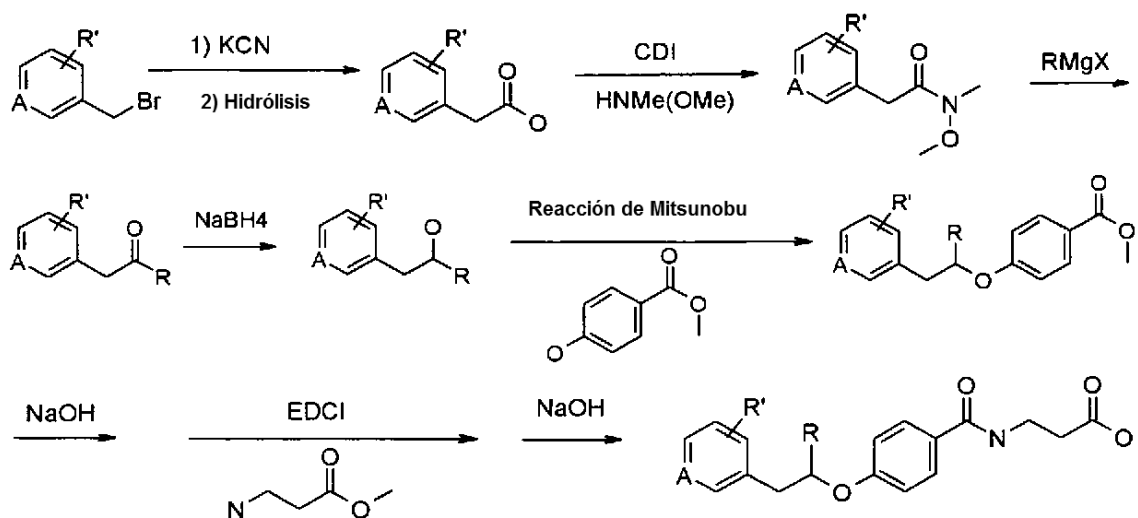
Esquema 7



(i) KOtBu, Ph₃PCH₂OCH₃Cl, tolueno; (ii) HCl, THF, 50 °C; (iii) NaBH₄, EtOH; (iv) Tolueno, ADDP, TBP, 0 °C; (v) Pd(PPh₃)₄, KF, Tolueno:Agua (1:1), (vi) NaOH, THF, reflujo.

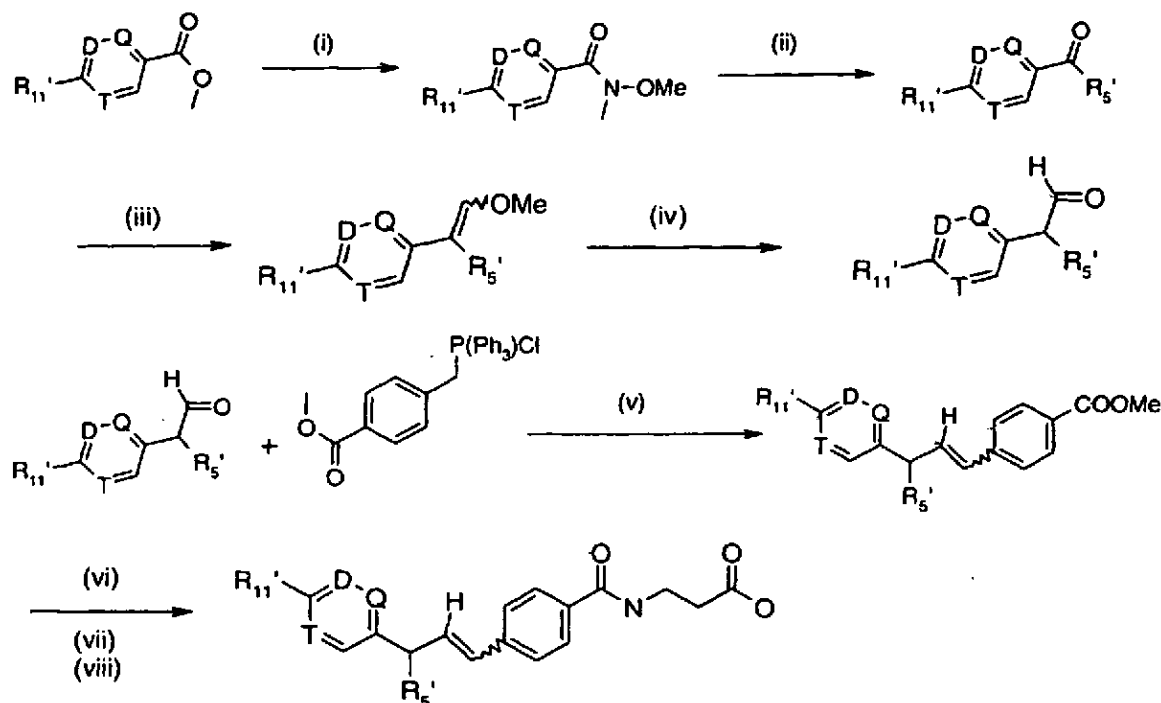
Un compuesto en el que M es -CH₂- e Y es -O- puede fabricarse en la siguiente ruta sintética:

Esquema 9



Un compuesto en el que M es un enlace e Y es -CH=CH- pueden prepararse de la siguiente:

Esquema 10



(i) $i\text{PrMgCl}$, THF, 0 °C; (ii) $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{MgBr}$, THF, 0 °C; (iii) KOtBu , $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{OCH}_3\text{Cl}$, tolueno;

(iv) HCl , THF, 50 °C; (v) KOtBu , tolueno; (vi) NaOH , THF, reflujo;

5 (vii) éster metílico de beta-alanina, CDMT, NMM, DCM; (viii) NaOH , THF, reflujo

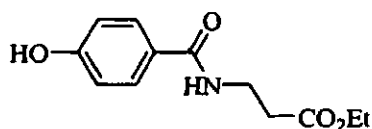
Los productos enantioméricos purificados se prepararon tanto a través de A) cromatografía quiral como B) acoplamiento de Mitsunobu entre a fenol o tiofenol y un alcohol quiral que pueden prepararse usando los procedimientos conocidos en la técnica.

Preparaciones y ejemplos

10 Los Ejemplos proporcionados en el presente documento son ilustrativos de la invención reivindicada en el presente documento y no pretenden limitar el alcance de la invención reivindicada en modo alguno. Se obtuvieron nombres de las preparaciones y ejemplos usando ChemDraw.

Preparación 1

3-(4-Hidroxibenzoilamino)propionato de etilo



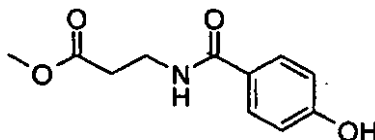
15 Se añadió gota a gota diisopropiletilamina (DIPEA, 25,3 ml, 145 mmol) a una solución de EDCI (13,8 g, 72,5 mmol), ácido 4-hidroxibenzoico (10,0 g, 72,5 mmol) y 3-aminopropionato de etilo (11,1 g, 72,5 mmol) en THF (700 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno, después de lo cual la mezcla se agitó durante 7 h. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (MgSO_4) y los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo (1:1 a 1:4), proporcionando 3-(4-hidroxibenzoilamino)propionato de etilo en forma de un sólido cristalino de color blanco (13,59 g, 79%): RMN^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,27 (t, $J = 7,14$ Hz, 3H), 2,64 (t, $J = 6,16$ Hz, 2H), 3,71 (dt, $J = 6,09, 11,85$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J =$

20

8,70 Hz, 2H), 6,89-6,93 (m 1H), 7,63 (d, J = 8,65 Hz, 2H), 8,21-8,27 (m, 1H); IQPA EM m/z 238 [C₁₂H₁₅NO₄ + H]⁺.

Preparación 2

Éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-benzoilamino)-propiónico



5 Etapa A. Éster metílico del ácido 3-(4-Benciloxi-benzoilamino)-propiónico

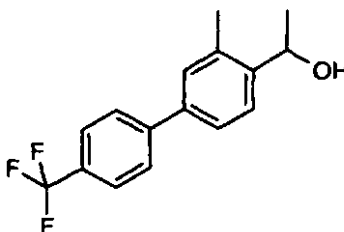
A una mezcla de ácido 4-benciloxibenzoico (8,92 g, 39,08 mmol) y clorhidrato de éster metílico del ácido 3-amino-propiónico (6,00 g, 42,98 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadieron DMAP (catalítico), trietilamina (6,60 ml, 47,35 mmol) y EDCI (9,00 g, 46,94 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se lavaron con HCl 1 N, NaOH 2 N, agua y salmuera (cada uno 1 x 100 ml) y se secaron con MgSO₄ para producir 11,28 g (92%) del compuesto del título.

Etapa B. Éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-benzoilamino)-propiónico

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-(4-benciloxi-benzoilamino)-propiónico (11,26 g, 35,93 mmol) y Pd(OH)₂/C (20%, 3,19 g) en MeOH se calentó a 40 °C durante 12 h. La mezcla se filtró a través de Celite para producir 7,89 (98%) del compuesto del título. El siguiente compuesto se fabricó de una manera similar:

15 Preparación 3

(RS)-1-(3-Metil-4-trifluorometil-bifenil-4-il)-etanol



Etapa A. 4-Acetil-3-metil-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico

A una solución a 0 °C de 1-(4-hidroxi-2-metil-fenil)-etanonona (3,59 g, 23,93 mmol) en piridina (25 ml) se le añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (10,0 g, 35,44 mmol) y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC (EtOAc al 10%/hexano) indicó la consumición completa del material de partida. La reacción se interrumpió vertiendo en mezcla de hielo/agua y se extrajo con Et₂O (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, HCl 1 N, agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se concentraron y se sometieron a cromatografía (330 g de SiO₂, EtOAc 5%/Hexanos) para producir el compuesto del título (6,35 g, 94%). ¹RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,19 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,16 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 2,59 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

Etapa B. 1-(3-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etanona

A una solución a temperatura ambiente de 4-acetil-3-metil-fenilo éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (6,10 g, 21,61 mmol) en dioxano/agua (150/30 ml) se le añadieron ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (4,51 g, 23,77 mmol), carbonato potásico (4,48 g, 32,42 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,25 g, 1,08 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La TLC (EtOAc al 10%/ hexano) indicó la consumición completa del material de partida. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a cromatografía (SiO₂ de 330 g, EtOAc al 5%/Hexanos) para producir el compuesto del título (5,77 g, 96%). ¹RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,82 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,72 (s, 4H), 7,51-7,46 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

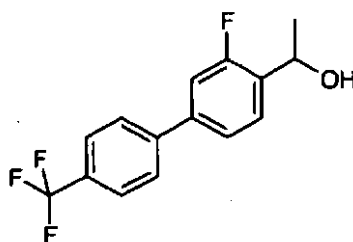
Etapa C. (R,S)-1-(3-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etanol

A una solución a 0 °C de 1-(3-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etanona (1,0 g, 3,59 mmol) en THF/MeOH (27/8 ml) se le añadió en porciones borohidruro sódico (272 mg, 7,18 mmol) y se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la TLC (EtOAc al 20%/hexano) indicó la consumición completa del material de partida. La mezcla de reacción se

concentró y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y HCl 0,2 N (20 ml). La fase acuosa se extrajo con una segunda porción de EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (993 mg, 98%). ^1RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,68 (s, 4H), 7,63 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,47 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,37 (s, 1H), 5,19 (c, 1H, $J = 6,5$ Hz), 2,43 (s, 3H), 1,51 (d, 3H, $J = 6,2$ Hz).

Preparación 4

(R,S)-1-(3-Fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etanol



Etapa A. 3-Fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído

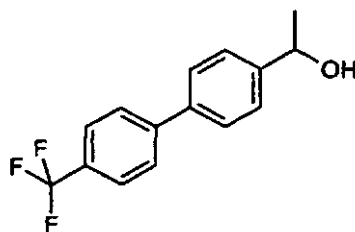
- 10 A una solución a temperatura ambiente de ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (5,05 g, 26,59 mmol) en dioxano/ agua (15/15 ml) se le añadió 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (4,91 g, 24,17 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (7,79 g, 24,17 mmol) y carbonato potásico (9,18 g, 66,48 mmol) y se desgasificó durante 10 min. Se añadió acetato de paladio (II) (895 mg, 1,33 mmol) y la mezcla de reacción se calentó 70 °C. Después de 2 h, la TLC (EtOAc al 20%/hexano) indicó la consumición completa del material de partida. La reacción se enfrió a temperatura ambiente,
- 15 se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía (SiO_2 de 330 g, EtOAc al 5%/Hexanos) para producir el compuesto del título (5,57 g, 86%). ^1RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10,41 (s, 1H), 7,98 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,74 (c, 4H, $J = 7,8$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,41 (dd, 1H, $J = 11,2, 1,2$ Hz).

Etapa B. (R,S)-1-(3-Fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etanol

- 20 A una solución a -78 °C de 3-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído (600 mg, 2,24 mmol) en THF (25 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (1,5 ml, 4,48 mmol, 3,0 M en Et_2O). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente, la TLC (EtOAc al 20%/hexano) indicó la consumición completa del material de partida. La reacción se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y HCl 1 N (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (621 mg, 97%). ^1RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,68 (c, 4H, $J = 7,9$ Hz), 7,60 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz), 7,40 (dd, 1H, $J = 8,1, 1,5$ Hz), 7,28 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz), 5,26 (c, 1H, $J = 6,6$ Hz), 1,56 (d, 3H, $J = 6,2$ Hz).

Preparación 5

(R,S)-1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-etanol



Etapa A. 4'-Trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído

- 35 A una solución a temperatura ambiente de ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (4,64 g, 24,43 mmol) en dioxano/ agua (15/15 ml) se le añadieron 4-bromo-benzaldehído (4,42 g, 22,21 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (7,16 g, 22,21 mmol), carbonato potásico (7,67 g, 55,53 mmol) y se desgasificaron durante 10 min. Se añadió acetato de paladio (II) (748 mg, 1,11 mmol) y la mezcla de reacción se calentó 70 °C. Después de 2 h, la TLC (EtOAc al 20%/hexano) indicó la consumición completa del material de partida. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía (SiO_2 de 330 g, EtOAc al 5%/Hexanos) para producir el compuesto del título (5,54 g, 94%). ^1RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 10,09 (s, 1H), 8,01-8,00 (m, 1H),

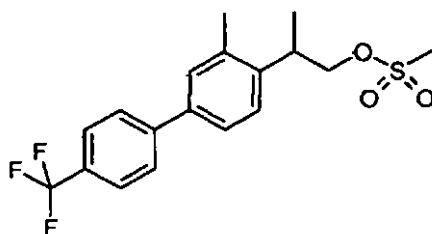
7,99-7,98 (m, 1H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,74 (s, 4H).

Etapa B. (R,S)-1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-etanol

5 A una solución a -78 °C de 4'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído (600 mg, 2,40 mmol) en THF (25 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (1,6 ml, 4,8 mmol, 3,0 M en Et₂O). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente, la TLC (EtOAc al 20%/hexano) indicó la consumición completa del material de partida. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y HCl 1 N (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, produciendo el compuesto del título (642 mg, cuant.). ¹RMN (400 MHz, COCl₃) δ ppm: 7,69 (s, 4H), 7,59 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,49 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,98 (c, 1H, J = 6,5 Hz), 1,55 (d, 3H, J = 6,2 Hz).

Preparación 6

2-(3-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-propil éster del ácido (R,S)-metanosulfónico



15 Etapa A. 4-(2-Metoxi-1-metil-vinil)-3-metil-4'-trifluorometil-bifenilo

20 A una suspensión a temperatura ambiente de *terc*-butóxido potásico (2,42 g, 21,56 mmol) en THF (70 ml) se le añadió cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (7,39 g, 21,56 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 1-(3-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etanol (2,0 g, 7,19 mmol) y la mezcla de reacción continuó en agitación a temperatura ambiente. Después de 2 h, TLC (EtOAc al 20%/hexano) indicó la consumición completa del material de partida. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (30 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía (SiO₂ de 120 g, EtOAc al 10%/Hexanos) para producir el compuesto del título (2,22 g, cuant.).

Etapa B. (R,S)-2-(3-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-propionaldehído

25 A una solución a 0 °C de 4-(2-metoxi-1-metil-vinil)-3-metil-4'-trifluorometil-bifenilo (2,20 g, 7,18 mmol) en THF (25 ml) se le añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (12,75 ml) y la reacción se calentó temperatura ambiente. Después de 1 h, la TLC (EtOAc al 20%/hexano) indicó la consumición completa del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el pH se ajustó a 8 con NaHCO₃ sólido. La mezcla de reacción se concentró y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía (SiO₂ de 120 g, EtOAc al 10%/Hexanos) para producir el compuesto del título (2,12 g, cuant.). ¹RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,70 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 7,68 (s, 4H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 3,90 (c, 1H, J = 7,0 Hz), 2,44 (s, 3H), 1,47 (d, 3H, J = 7,0 Hz).

Etapa C. (R,S)-2-(3-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-propan-1-ol

35 A una solución a 0 °C de 2-(3-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-propionaldehído (2,10 g, 7,18 mmol) en THF/MeOH (55/15 ml) se le añadió en porciones borohidruro sódico (544 mg, 14,37 mmol) y se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la TLC (EtOAc al 20%/hexano) indicó la consumición completa del material de partida. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y HCl 0,2 N (20 ml). La fase acuosa se extrajo con una segunda porción de EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (1,91 g, 91%). ¹RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,67 (s, 4H), 7,44 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 3,84-3,72 (m, 2H), 3,37-3,26 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,29 (d, 3H, J = 6,6 Hz).

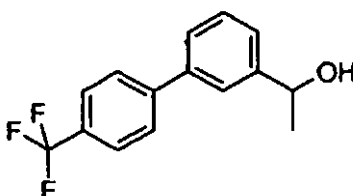
Etapa D. 2-(3-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-propil éster del ácido (R,S)-metanosulfónico

45 A una solución a 0 °C de 2-(3-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-propan-1-ol (300 mg, 1,02 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (95 μl, 1,22 mmol) y trietilamina (212 μl, 1,53 mmol) y se calentó a temperatura ambiente durante una noche. La TLC (EtOAc al 20%/hexano) indicó la consumición completa del material de partida. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado y se concentró. El residuo se repartió

entre EtOAc (50 ml) y agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (388 mg, cuant.). ^1RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,68 (s, 4H), 7,44 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,42 (s, 1H), 7,31 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 4,35 (dd, 1H, $J = 9,9, 6,4$ Hz), 4,25 (dd, 1H, $J = 9,9, 7,7$ Hz), 3,57-3,46 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,39 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz).

Preparación 7

(R,S)-1-(4'-Trifluorometil-bifenil-3-il)-etanol



Etapa A. 4'-Trifluorometil-bifenil-3-carbaldehído

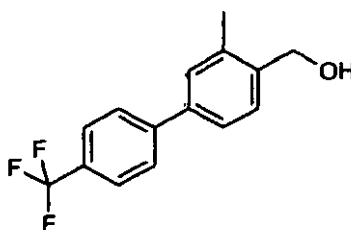
- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromo-benzaldehído y ácido trifluorometil-fenilborónico usando condiciones de acoplamiento de Suzuki convencionales con un rendimiento del 84%.

Etapa B. (R,S)-1-(4'-Trifluorometil-bifenil-3-il)-etanol

- 15 A una solución de (R,S)-4'-trifluorometil-bifenil-3-carbaldehído (500 mg, 2 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 M, 1,3 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se inactivó con cloruro de amonio saturado, se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite: 520 mg (cuant.) ^1RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,40, 7,70 (m, 8H), 4,99 (c, 1H), 1,56 (d, 3H).

Preparación 8

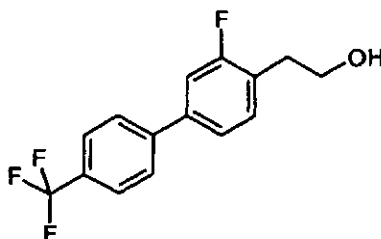
(3-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-metanol

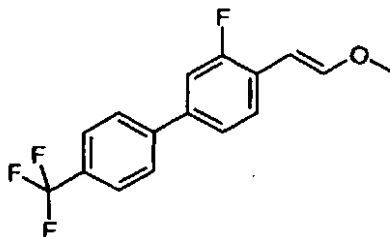


- 20 A una solución a 0 °C de éster metílico del ácido 3-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico (300 mg, 1,02 mmol) en THF/MeOH (10/3 ml) se le añadió en porciones borohidruro sódico (386 mg, 10,20 mmol) y se calentó a reflujo. Después de 1 h, la TLC (EtOAc al 20%/hexano) indicó la consumición completa del material de partida. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y HCl 0,2 N (20 ml). La fase acuosa se extrajo con una segunda porción de EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (268 mg, 99%). ^1RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,69 (s, 4H), 7,50-7,39 (m, 3H), 4,77 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

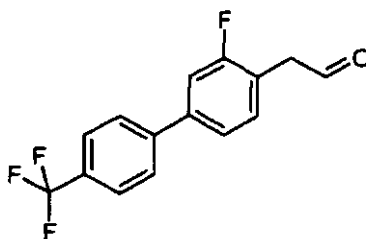
Preparación 9

2-(3-Fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etanol



Etapa A. 3-Fluoro-4-(2-metoxi-vinil)-4'-trifluorometil-bifenilo

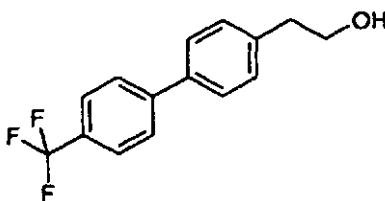
A una suspensión a temperatura ambiente de *tert*-butóxido potásico (419 mg, 3,73 mmol) en THF (20 ml) se le añadió cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1,28 g, 3,73 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 3-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído (500 mg, 1,87 mmol) y la mezcla de reacción continuó en agitación a temperatura ambiente. Después de 2 h, la TLC (EtOAc al 30%/hexano) indicó la consumición completa del material de partida. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía (SiO₂ de 120 g, EtOAc al 5%/Hexanos) para producir el compuesto del título (474 mg, 85%).

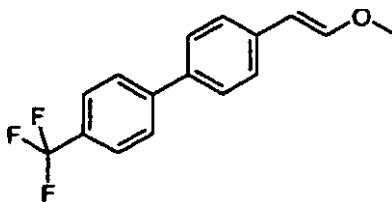
Etapa B. (3-Fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-acetaldehído

A una solución a 0 °C de 3-fluoro-4-(2-metoxi-vinil)-4'-trifluorometil-bifenilo (458 mg, 1,54 mmol) en THF (15 ml) se le añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (2,75 ml) y la reacción se calentó temperatura ambiente. Después de 1 h, la TLC (30% EtOAc/hexano) indicó la consumición completa del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el pH se ajustó a 8 con NaHCO₃ sólido. La mezcla de reacción se concentró y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía (SiO₂ de 40 g, EtOAc al 5%/Hexanos) para producir el compuesto del título (388 mg, 89%). ¹RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,82 (s, 1H), 7,69 (c, 4H, J = 8,4 Hz), 7,39 (dd, 1H, J = 7,9, 1,3 Hz), 7,35 (dd, 1H, J = 10,4, 1,5 Hz), 7,30 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 3,82 (s, 2H).

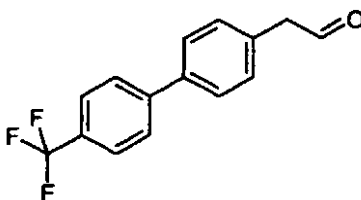
Etapa C. 2-(3-Fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etanol

A una solución a 0 °C de (3-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-acetaldehído (372 mg, 1,31 mmol) en THF/MeOH (10/3 ml) se le añadió en porciones borohidruro sódico (100 mg, 2,62 mmol) y se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la TLC (EtOAc al 30%/hexano) indicó la consumición completa del material de partida. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y HCl 0,2 N (20 ml). La fase acuosa se extrajo con una segunda porción de EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (374 mg, cuant.). ¹RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,68 (c, 4H, J = 8,2 Hz), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, J = 11,0 Hz), 3,92 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,97 (t, 2H, J = 6,6 Hz).

Preparación 10**2-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-etanol**

Etapa A. 4-(2-Metoxivinil)-4'-trifluorometil-bifenilo

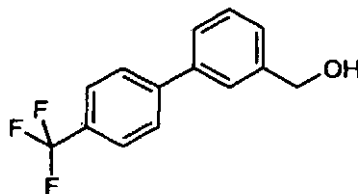
5 A una suspensión a temperatura ambiente de *tert*-butóxido potásico (449 mg, 4,00 mmol) en THF (20 ml) se le añadió cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1,37 g, 4,00 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 4'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído (500 mg, 2,00 mmol) y la mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de 2 h, la TLC (EtOAc al 30%/hexano) indicó la consumición completa del material de partida. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía (SiO₂ de 40 g, EtOAc al 5%/Hexanos) para producir el compuesto del título (482 mg, 87%).

Etapa B. (4'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-acetaldehído

15 A una solución a 0 °C de 4'-(2-metoxi-vinil)-4-trifluorometil-bifenilo (464 mg, 1,67 mmol) en THF (17 ml) se le añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (2,98 ml) y la reacción se calentó temperatura ambiente. Después de 1 h, la TLC (EtOAc al 30%/hexano) indicó la consumición completa del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el pH se ajustó a 8 con NaHCO₃ sólido. La mezcla de reacción se concentró y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía (SiO₂ de 40 g, EtOAc al 5%/Hexanos) para producir el compuesto del título (424 mg, 96%). ¹RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 9,81 (t, 1H, J = 2,2 Hz), 7,69 (s, 4H), 7,61 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,33 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 3,78 (d, 2H, J = 1,8 Hz).

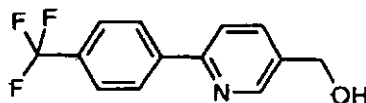
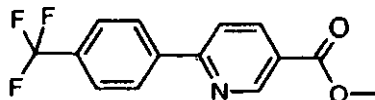
Etapa C. 2-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-etanol

25 A una solución a 0 °C de (3-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-acetaldehído (372 mg, 1,31 mmol) en THF/MeOH (10/3 ml) se le añadió en porciones borohidruro sódico (100 mg, 2,62 mmol) y se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, la TLC (EtOAc al 30%/hexano) indicó la consumición completa del material de partida. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y HCl 0,2 N (20 ml). La fase acuosa se extrajo con una segunda porción de EtOAc (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (374 mg, cuant.). ¹RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,68 (s, 4H), 7,56 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 7,9 Hz), 3,92 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,94 (t, 2H, J = 6,6 Hz).

30 Preparación 11**(4'-Trifluorometil-bifenil-3-il)-metanol**

El compuesto del título se preparó por reducción de NaBH₄ convencional de 4'-trifluorometil-bifenil-3-carbaldehído (cuant.). ¹RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,40, 7,70 (m, 8H), 4,79 (s, 2H).

35

Preparación 12**[6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-metanol****Etapa A. Éster metílico del ácido 6-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico**

5

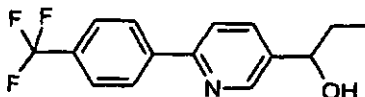
A una solución a temperatura ambiente de éster metílico del ácido 6-cloro-nicotínico (12,4 g, 72 mmol) y ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (15 g, 79 mmol) en dioxano (270 ml) se le añadió CsF (38,3 g, 252 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno. Se añadió PdCl₂(dppf) (1,5 g) y la mezcla de reacción se calentó 100 °C durante un fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró. La purificación del producto en bruto por columna sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) dio éster metílico del ácido 6-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico (18,3 g, rendimiento del 82,3%).

10

Etapa B. (6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-3-il)-metanol

A una solución de éster metílico del ácido 6-(4-trifluorometil-fenil)-nicotínico (13,7 g, 48,7 mmol) en THF (100 ml) se le añadió LiAlH₄ (1,0 M en THF, 50 ml, 50 mmol) a 0~5 °C, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se inactivó cuidadosamente con agua y NaOH 5 N (0,5 ml). La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite. La concentración del filtrado dio [6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-metanol (12,8 g).

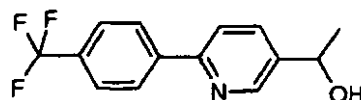
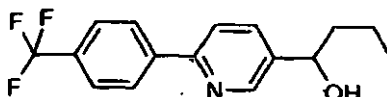
15

Preparación 13**(R,S)-1-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-propan-1-ol**

A una solución de 6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-carbaldehído (2,1 g, 8,3 mmol) en THF (20 ml) se le añadió EtMgBr (3,0 M en Et₂O, 3,2 ml, 9,6 mmol) a 0-5 °C, se agitó durante 2 h, se inactivó con NH₄Cl ac., se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró, dando 1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-propan-1-ol (1,8 g) y [6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-metanol (0,29 g).

20

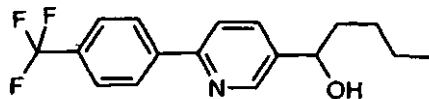
Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera similar:

Preparación 14**(R,S)-1-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etanol****Preparación 15****(R,S)-1-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-butan-1-ol**

30

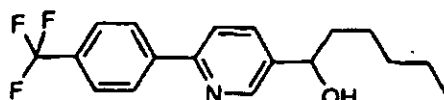
Preparación 16

(R,S)-1-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentan-1-ol



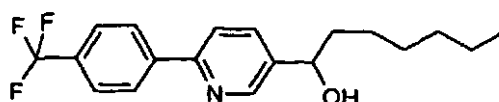
Preparación 17

5 (R,S)-1-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-hexan-1-ol



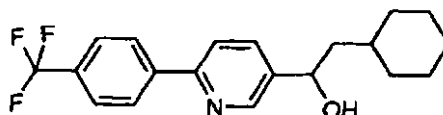
Preparación 18

(R,S)-1-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptan-1-ol



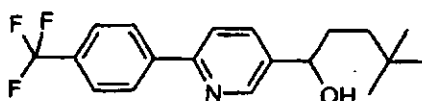
10 **Preparación 19**

(R,S)-2-Ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etanol



Preparación 20

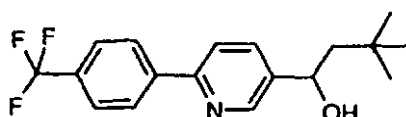
(R,S)-4,4-Dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentan-1-ol

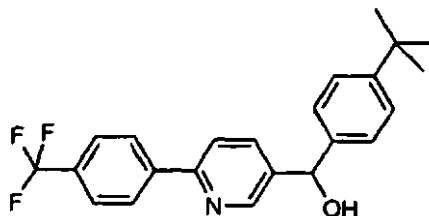
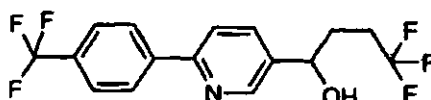
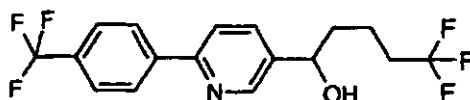
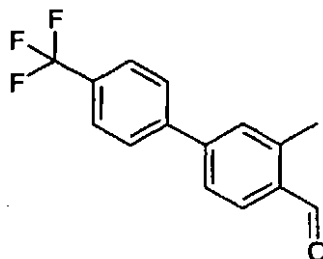


15

Preparación 21

(R,S)-3,3-Dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-butan-1-ol

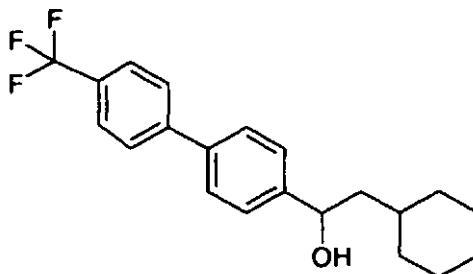


Preparación 22**(R,S)-(4-*terc*-Butil-fenil)-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-metanol****Preparación 23**5 **(R,S)-4,4,4-Trifluoro-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-butan-1-ol****Preparación 24****(R,S)-5,5,5-Trifluoro-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentan-1-ol**10 **Preparación 25****3-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído****EtapA. (3-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-metanol**

15 Una solución de éster metílico del ácido 3-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico (1,993 g, 6,773 mmol) en CH₂Cl₂ (34 ml) a 0 °C se trató gota a gota con hidruro diisobutilaluminio 1,0 M en tolueno (DIBAL, 14,3 ml) durante un periodo de 3 min y se agitó durante 3,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (5,0 ml), se trató con ácido tartárico 1 M (50 ml) y se agitó durante una noche. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se conc. para proporcionar (3-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-metanol (1,616 g, 90%) en forma de un sólido de color blanco.

20 **EtapB. 3-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído**

25 Una solución de (3-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-metanol (1,613 g, 6,060 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO, 12,0 ml) se trató con Et₃N (5,50 ml, 39,460 mmol) y trióxido de piridin-azufre (2,902 g, 18,235 mmol) en un baño de agua fría. El baño se retiró después de 3 min. y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se conc. El residuo se cargó en gel de sílice y se eluyó con hexanos usando un gradiente de EtOAc al 5% a EtOAc al 33% para proporcionar 3-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído (1,221 g, 76%) en forma de cristales de color blanco.

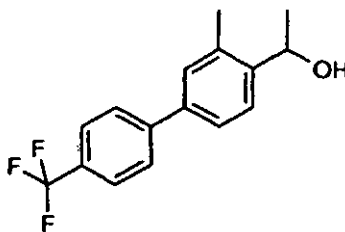
Preparación 26**(R,S)-2-Ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etanol****Etapa A. Bromuro de ciclohexilmetil-magnesio**

- 5 Una suspensión de limaduras de magnesio (1,828 g, 75,12 mmol) en THF (50 ml) se trató con yodo (0,304 g, 1,199 mmol) y se calentó a reflujo. Una solución de bromometil-ciclohexano (7,0 ml, 50,2 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota durante 30 min. La reacción se calentó a reflujo durante 3 h, después se enfrió a TA y se canuló en un matraz de fondo redondo secado a la llama.

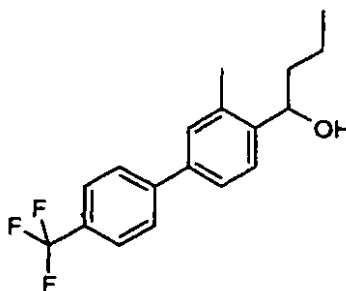
Etapa B. (R,S)-2-Ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etanol

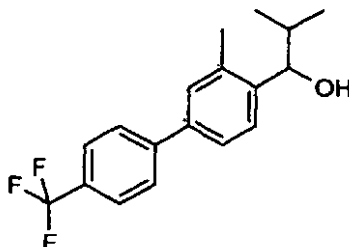
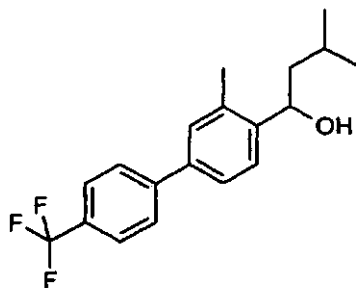
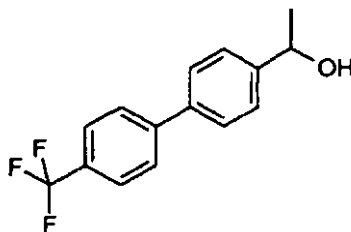
- 10 Una solución de 4'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído (3,358 g, 13,42 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C se trató gota a gota con una solución de bromuro de ciclohexil-magnesio (27,0 ml) durante 8 min. La reacción se agitó durante 12 min, después se detuvo con NH₄Cl saturado (50 ml). La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (1 x 100 ml, 2 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (1 x), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se conc. El residuo se cargó en gel de sílice y se eluyó con hexanos usando un gradiente de EtOAc al 5% a EtOAc al 33% para proporcionar (±)-2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etanol (2,216 g, 47%) en forma de un sólido de color blanco.
- 15

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera sustancialmente similar:

Preparación 27**(R,S)-1-(3-Metil-4'-trifluorometilbifenil-4-il)etanol**

20

Preparación 28**(R,S)-1-(3-Metil-4'-trifluorometilbifenil-4-il)butanol**

Preparación 29**(R,S)-2-Metil-1-(3-metil-4'-trifluorometilbifenil-4-il)propan-1-ol****Preparación 30**5 **(R,S)-3-Metil-1-(3-metil-4'-trifluorometilbifenil-4-il)butan-1-ol****Preparación 31****(R,S)-1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-etanol**10 **Etapla A. 4'-Trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído**

A una solución a temperatura ambiente de ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (4,64 g, 24,43 mmol) en dioxano/agua (15/15 ml) se le añadió 4-bromo-benzaldehído (4,42 g, 22,21 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (7,16 g, 22,21 mmol), carbonato potásico (7,67 g, 55,53 mmol) y se desgasificó durante 10 min. Se añadió acetato de paladio (II) (748 mg, 1,11 mmol) y la mezcla de reacción se calentó 70 °C. Después de 2 h, la TLC (EtOAc al 20%/hexano) indicó la consumición completa del material de partida. La reacción se enfrió a temperatura ambiente se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía (SiO₂ de 330 g, EtOAc al 5%/Hexanos) para producir el compuesto del título (5,54 g, 94%). ¹RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 10,09 (s, 1H), 8,01-8,00 (m, 1H), 7,99-7,98 (m, 1H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,74 (s, 4H).

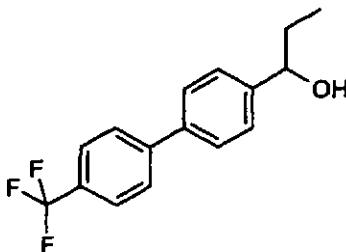
20 **Etapla B. (R,S)-1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-etanol**

A una -78 °C solución de 4'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído (600 mg, 2,40 mmol) en THF (25 ml) se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (1,6 ml, 4,8 mmol, 3,0 M en Et₂O). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó temperatura ambiente. Después de 1 h a temperatura ambiente, la TLC (EtOAc al 20%/hexano) indicó la consumición completa del material de partida. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y HCl 1 N (20 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, produciendo el compuesto del título (642 mg, cuant.). ¹RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,69 (s, 4H), 7,59 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,49 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 4,98 (c, 1H, J = 6,5 Hz), 1,55 (d, 3H, J = 6,2 Hz).

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera sustancialmente similar:

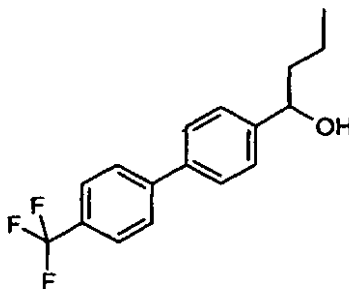
Preparación 32

(R,S)-1-(4'-Trifluorometilbifenil-4-il)propanol



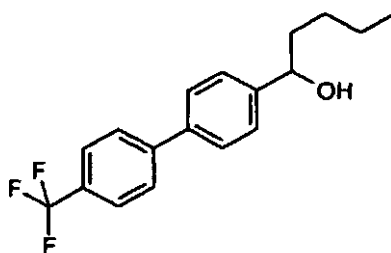
5 **Preparación 33**

(R,S)-1-(4'-Trifluorometilbifenil-4-il)butanol



Preparación 34

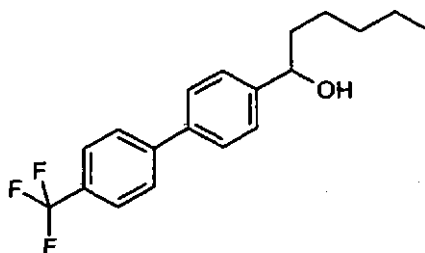
(R,S)-1-(4'-Trifluorometilbifenil-4-il)pentanol



10

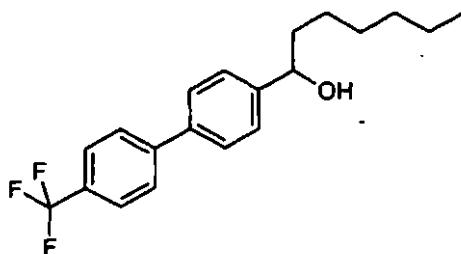
Preparación 35

(R,S)-1-(4'-Trifluorometilbifenil-4-il)hexanol



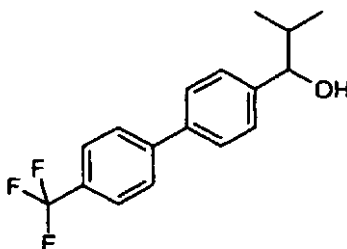
Preparación 36

(R,S)-1-(4'-Trifluorometilbifenil-4-il)heptanol



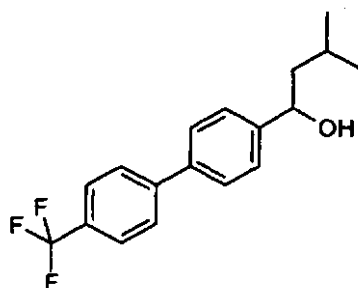
Preparación 37

5 **(R,S)-2-Metil-1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)propan-1-ol**



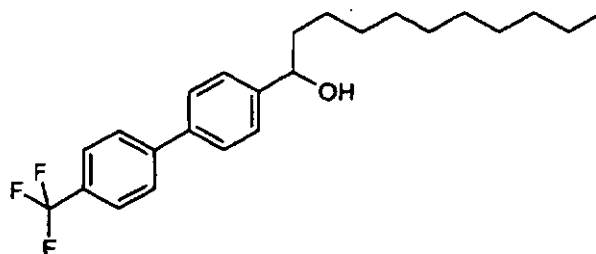
Preparación 38

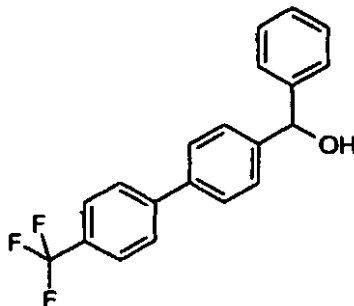
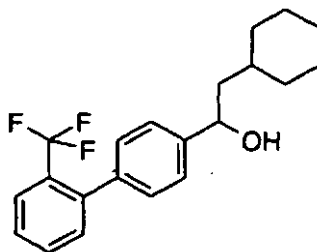
(R,S)-3-Metil-1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)butan-1-ol



10 **Preparación 39**

(R,S)-1-(4'-Trifluorometilbifenil-4-il)undecan-1-ol



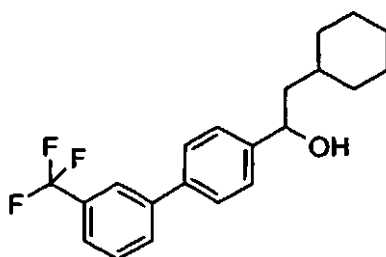
Preparación 40**(R,S)-Fenil(4'-trifluorometilbifenil-4-il)metanol****Preparación 41**5 **(R,S)-2-Ciclohexil-1-(2'-trifluorometilbifenil-4-il)etanol****Etapla A. 2'-Trifluorometilbifenil-4-carbaldehído**

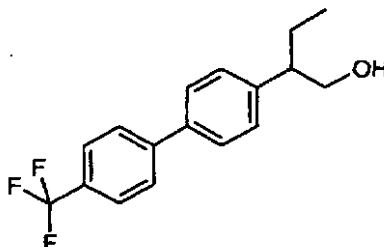
10 A una solución de 4-bromobenzaldehído (1 g, 5,40 mmol) en THF (21,6 ml) se le añadió ácido (2-trifluorometil)fenilborónico (1,67 g, 8,1 mmol), fluoruro potásico (780 mg, 16,2 mmol), acetato de paladio (II) (12,1 mg, 0,054 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-bifenilo (37,9 mg, 0,108 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, después se cargaron en gel de sílice y se eluyeron usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo de 0% a 60%, dando 2'-trifluorometilbifenil-4-carbaldehído (1,0548 g).

15 **Etapla B. (R,S)-2-Ciclohexil-1-(2'-trifluorometilbifenil-4-il)etanol**

20 Una solución de 2'-trifluorometilbifenil-4-carbaldehído (311 mg, 1,24 mmol) en THF (8,7 ml) en una atmósfera de nitrógeno se enfría a 0 °C, se trató con bromuro de (ciclohexil)metilmagnesio (1,0 M en THF, 3,73 ml, 3,72 mmol), se agitó a 0 °C durante 3 h, después se detuvo con HCl 1 N. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico, se secó y se concentró, después se cargó sobre gel de sílice y se eluyó usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo del 0% al 40%, para dar el compuesto del título (252 mg).

El siguiente compuesto se preparó de una manera similar.

Preparación 42**(R,S)-2=Ciclohexil-1-(3'-trifluorometilbifenil-4-il)etanol**

Preparación 43**(R,S)-2-(4'-Trifluorometilbifenil-4-il)butan-1-ol****Etapa A. 1-(4'-Trifluorometilbifenil-4-il)propan-1-ona**

- 5 A una solución de 1-(4-bromofenil)propan-1-ona (10 g, 46,9 mmol) en tolueno/etanol (47/47 ml) se le añadió ácido 4-trifluorometilfenilborónico (10,63 g, 51,6 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (2,7 g, 2,3 mmol) y carbonato potásico 2 N (47 ml). La mezcla de reacción se calentó reflujo durante una noche, se enfrió a ta y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó y se concentró, después se cargó sobre gel de sílice y se eluyó usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo del 0% al 60%, para dar 1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)propan-1-ona (11,52 g).

Etapa B. 4-(1-Metoximetilenopropil)-4'-trifluorometilbifenilo

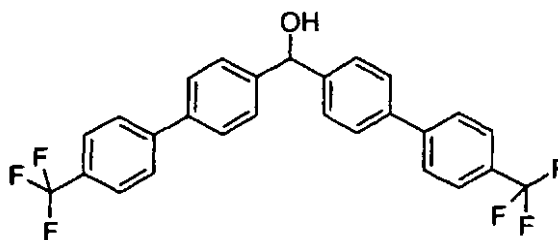
- 15 A una suspensión a temperatura ambiente de *terc*-butóxido potásico (670 mg, 5,39 mmol) en tolueno (36 ml) se le añadió cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1,85 g, 5,56 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)-propan-1-ona (1 g, 3,59 mmol) y la mezcla de reacción se continuó agitando a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, usando diclorometano para ayudar al enjuague, se concentró a 1/3 del volumen, después se cargó sobre gel de sílice y se eluyó usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo del 0% al 25%, para dar 4-(1-metoximetileno-propil)-4'-trifluorometilbifenilo (278 mg).

Etapa C. 2-(4'-Trifluorometilbifenil-4-il)butiraldehído

- 20 Una solución de 4-(1-metoximetilenopropil)-4'-trifluorometilbifenilo (278 mg, 0,908 mmol) en THF (9,1 ml) se trató con ácido clorhídrico concentrado (0,456 ml) y la reacción se calentó reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, dando 2-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)butiraldehído en forma de un residuo en bruto para su uso según estaba (peso en exceso del rendimiento teórico).

Etapa D. (R,S)-2-(4'-Trifluorometilbifenil-4-il)butan-1-ol

- 25 Una solución a 0 °C de 2-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)butiraldehído (0,908 mmol) en EtOH (9 ml) en una atmósfera de nitrógeno se trató con borohidruro sódico (86 mg, 2,27 mmol), se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N, se extrajo en diclorometano (3 x), se secó y se concentró, después se cargó sobre gel de sílice y se eluyó usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo del 0% al 30%, para dar el compuesto del título (80 mg).

Preparación 44**Bis-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)metanol****Etapa A. Bis-(4-bromofenil)metanol**

- 35 Una solución de bis-(4-bromofenil)metanona (406 mg, 1,19 mmol) en THF (12 ml) se enfrió a 0 °C, se trató en porciones con borohidruro sódico (37,8 mg, 0,893 mmol) y se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C, después se inactivó con HCl 1 N. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de

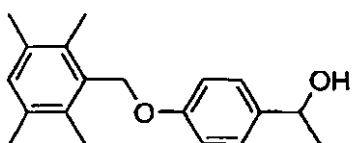
etilo (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar bis-(4-bromofenil)metanol (410 mg, en exceso del rendimiento teórico) en forma de un residuo en bruto para su uso como tal.

Etapa B. Bis-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)metanol

5 A una solución de bis-(4-bromofenil)metanol (1,19 mmol) en THF (4,76 ml) se le añadió ácido (4-trifluorometil)fenilborónico (735 mg, 3,57 mmol), fluoruro potásico (343 mg, 7,14 mmol), acetato de paladio (II) (16 mg, 0,071 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (50 mg, 0,143 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 h, se enfrió a TA y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (3 x), las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, después se cargaron en gel de sílice y se eluyeron usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo del 0% al 70% para dar el compuesto del título (450 mg).

Preparación 45

1-[4-(2,3,5,6-Tetrametil-benciloxi)-fenil]-propan-1-ol racémico



Etapa A. 1-[4-(2,3,5,6-Tetrametil-benciloxi)-fenil]-propan-1-ona

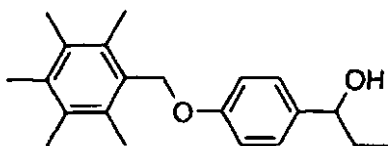
15 Se añadió NaOH (1,6 g, 40 mmol) a la solución de 1-(4-hidroxifenil)propan-1-ona (3,0 g, 20 mmol) en EtOH (50 ml) y agua (30 ml), seguido de la adición de 3-clorometil-1,2,4,5-tetrametilbenceno (5,5 g, 30 mmol). La mezcla resultante se calentó para transformarla en una solución transparente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se detuvo con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se concentraron y se sometieron a cromatografía para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,0 g).

Etapa B. 1-[4-(2,3,5,6-Tetrametil-benciloxi)-fenil]-propan-1-ol racémico

25 Se añadió $NaBH_4$ (616 mg, 16,2 mmol) a la solución de 1-[4-(2,3,5,6-tetrametil-benciloxi)-fenil]-propan-1-ona (4,0 g, 13,5 mmol) en THF (30 ml) y EtOH (5 ml). Después de agitar durante 2 h, la reacción se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (4,0 g).

Preparación 46

(R,S)-1-(4-Pentametilfenilmetoxi-fenil)-propan-1-ol

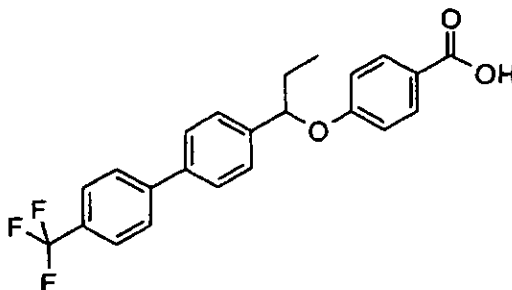


Etapa A. 1-(4-Pentametilfenilmetoxi-fenil)-propan-1-ona

30 A una solución de Pentametilfenilmetanol (1000 mg, 5,6 mmol) en THF (10 ml) se le añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 1690 mg, 1,75 mmol), seguido de la adición de trifenilfosfina (1760 mg, 6,72 mmol) y 1-(4-hidroxifenil)propan-1-ona (843 mg, 5,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se aisló sobre gel de sílice, se eluyó con hexanos con un gradiente del 0% de acetato de etilo al 50% de acetato de etilo para dar 1-(4-pentametilfenilmetoxi-fenil)-propan-1-ona en forma de un sólido de color blanco (480 mg).

Etapa B. 1-(4-Pentametilfenilmetoxi-fenil)-propan-1-ol

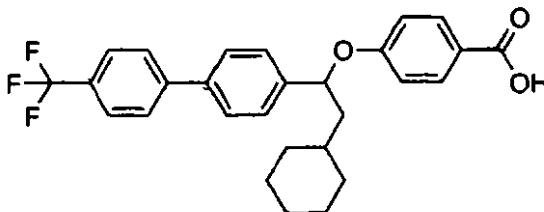
Se redujo 1-(4-pentametilfenilmetoxi-fenil)-propan-1-ona (480 mg, 1,54 mmol) mediante reducción del tipo de $NaBH_4$ convencional para proporcionar el compuesto del título (430 mg).

Preparación 47**Ácido (R,S)-4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)propoxil]benzoico****Etapa A. 4-[1-(4'-Trifluorometilbifenil-4-il)propoxil]benzoato de (R,S)-metilo**

- 5 A una solución de (R,S)-1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)propanol (3,1 g, 11,06 mmol) en tolueno (111 ml) se le añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 4,2 g, 16,6 mmol), trifenilfosfina (4,4 g, 16,6 mmol) y 4- hidroxibenzoato de metilo (1,68 g, 11,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 60 h. La mezcla se trató con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró, después se cargó sobre gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 15% en hexanos (isocrático) para dar 4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)propoxil]benzoato de metilo (1,78 g).

10 Etapa B. Ácido (R,S)-4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)propoxil]benzoico

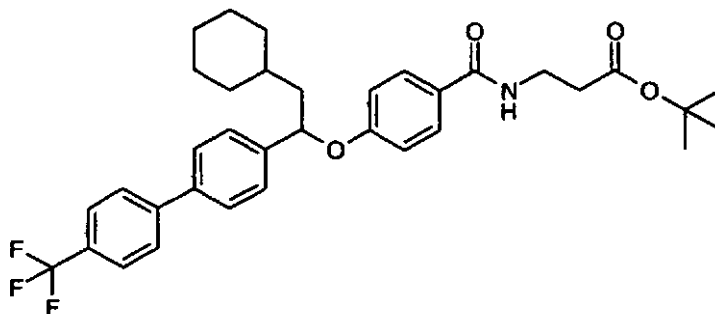
Una solución de 4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)propoxil]benzoato de metilo (1,733 g, 4,18 mmol) en metanol (42 ml) se trató con NaOH 5 N (4,18 ml) y se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió a TA, se neutralizó con HCl 1 N (25 ml) y se extrajo en diclorometano (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, dando el compuesto del título (1,49 g).

15 Preparación 48**Ácido (R,S)-4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxil]-benzoico****Etapa A. Éster metílico del ácido (R,S)-4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxil]-benzoico**

- 20 Una solución de (R,S)-2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etanol (0,309 g, 0,886 mmol), éster metílico del ácido 4-hidroxibenzoico (0,154 g, 1,01 mmol) y trifenilfosfina (0,339 g, 1,29 mmol) en tolueno (9,0 ml) se trató con 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 0,336 g, 1,33 mmol) y se agitó durante 4 d. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró. El residuo se cargó en gel de sílice y se eluyó con hexanos usando un gradiente de EtOAc al 10% a EtOAc al 60% para dar éster metílico del ácido (±)-4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxil]-benzoico (0,304 g, 71%) en forma de un sirope transparente.

25 Etapa B. Ácido (R,S)-4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxil]-benzoico

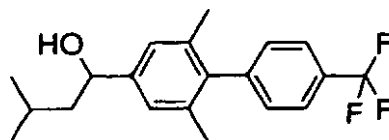
- 30 A una mezcla de éster metílico del ácido (R,S)-4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxil]-benzoico (0,304 g, 0,629 mmol) en THF (6,0 ml) se le añadió LiOH (acuoso 1 N, 6,0 ml) y se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N (7,0 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido (±)-4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxil]-benzoico (0,261 g, 88%) en forma de una espuma de color blanco. EM (EN): 467,3 [M-H].

Preparación 49**Éster *terc*-butílico del ácido 3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoilamino}-propiónico**

5 Una solución de (R,S)-2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etanol (0,605 g, 1,737 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 3-(4-hidroxi-benzoilamino)-propiónico (0,503 g, 1,895 mmol) y trifenilfosfina (0,692 g, 2,693 mmol) en tolueno (17,0 ml) se trató con 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 0,634 g, 2,591 mmol) y se agitó durante 3 d. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se conc. El residuo se cargó en gel de sílice y se eluyó con hexanos usando un gradiente de EtOAc al 25% a EtOAc al 100% para dar éster *terc*-butílico del ácido (±)-3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxil-benzoilamino}-propiónico (0,625 g, 60%) en forma de una espuma de color blanco.

10 EM (EN): 596,4 [M+H]⁺.

Una porción de este material se resolvió por cromatografía quiral (Chiralpak AD-H (0,46 x 15 cm), 60% heptano:alcohol isopropílico isopropil al 40%, 1,0 ml/min, iny. de 0,020 ml) para proporcionar el Isómero 1 (0,120 g), Tiempo de Ret. = 2,49 min, e Isómero 2 (0,105 g), Tiempo de Ret. = 3,97 min.

Preparación 50**1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-3-metil-butan-1-ol****Etapas A. 4-Formil-2,6-dimetil-fenil éster del ácido trifluoro-metanosulfónico**

A una solución de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzaldehído (4,5 g, 30 mmol) en piridina (20 ml) a 0 °C se le añadió lentamente anhídrido triflico (10 g, 36 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. La mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con éter, se lavó con agua, HCl 1 N y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se concentró y se purificó por cromatografía en columna, proporcionando 4,4 g (52%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

20

Etapas B. 2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído

Se pusieron 4-formil-2,6-dimetil-fenilo éster del ácido trifluoro-metanosulfónico (4 g, 14,2 mmol), ácido 4-trifluorometil-fenilborónico (5,4 g, 28,4 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,64 g, 1,42 mmol), LiCl (1,8 g, 42,6 mmol) y K₂CO₃ (5,9 g, 42,6 mmol) en un matraz. El sistema se purgó con N₂, seguido de la adición de tolueno (20 ml) y H₂O (5 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche, se cargó sobre gel de sílice directamente y se purificó por cromatografía en columna, proporcionando 3,8 g (96%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

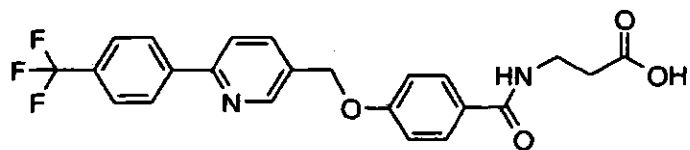
25

Etapas C. 1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-3-metil-butan-1-ol

A una solución de 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído (1,0 g, 3,6 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se le añadió bromuro de isobutilmagnesio (2 M, 2,2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con cloruro de amonio saturado y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro: 0,47 g (39%).

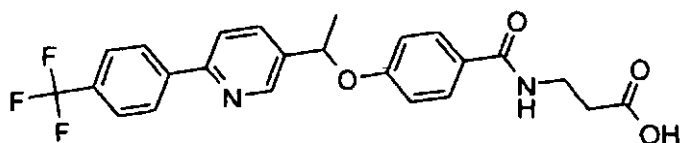
30

35

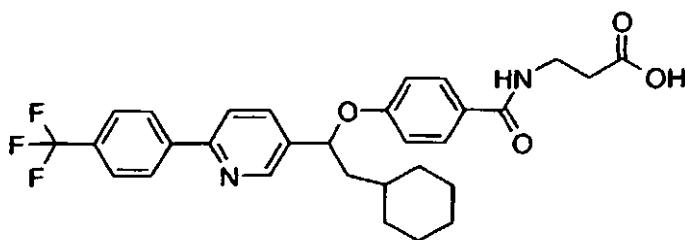
Ejemplo 1**Ácido 3-(4-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetoxi]-benzoilamino)-propiónico**

5 A una solución de [6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-metanol (120 mg, 0,47 mmol) en THF (2 ml) y tolueno (4 ml) se le añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 179,5 mg, 0,71 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de tributilfosfina (0,18 ml, 0,71 mmol) y éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-benzoilamino)-propiónico (127 mg, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se aisló sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos con un gradiente de 0% de acetato de etilo a 50% de acetato de etilo, para dar éster metílico del ácido 3-{4-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetoxi]-benzoilamino}-propiónico. El producto de éster se recogió en etanol (2 ml), se trató con hidróxido sódico (acuoso 5 N, 1 ml) durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se acidificó con HCl 5 N (1,1 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron y se concentraron, dando ácido 3-{4-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilmetoxi]-benzoilamino}-propiónico (33 mg). EM (EN): 443,2 [M+H].

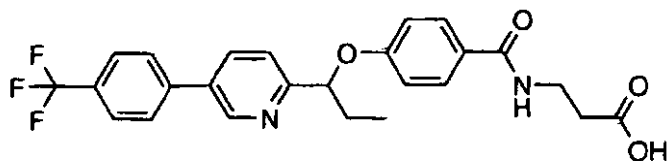
Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 1.

15 Ejemplo 2**Ácido (R,S)-3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etoxi}-benzoilamino)-propiónico**

EM (EN): 457,2 [M+H].

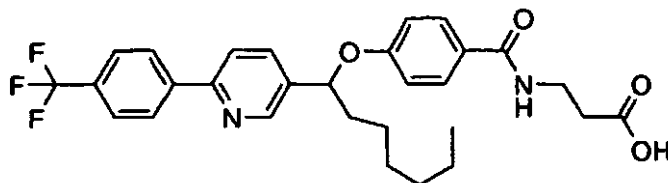
Ejemplo 3**20 Ácido (R,S)-3-(4-{2-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etoxi}-benzoilamino)-propiónico**

EM (EN): 541,3 [M+H].

Ejemplo 4**Ácido (R,S)-3-(4-(1-[5-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-2-il]-propoxi)-benzoilamino)-propiónico**

25

EM (EN): 471,2 [M+H].

Ejemplo 5**Ácido (R,S)-3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico****Etapa A. Ácido (R,S)-4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoico**

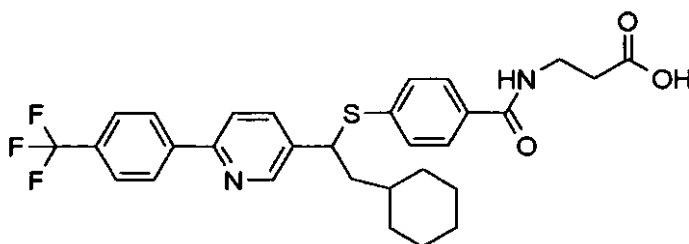
- 5 A una solución de 1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptan-1-ol (280 mg, 0,83 mmol) en THF (2 ml) y se añadió tolueno (4 ml) 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 314,1 mg, 1,24 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de tributilfosfina (0,31 ml, 1,24 mmol) y 4-hidroxibenzoato de metilo (151,5 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se aisló sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos con un gradiente de 0% de acetato de etilo a 50% de acetato de etilo para dar 4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoato de etilo. El producto de éster se recogió en etanol (2 ml), se trató con hidróxido sódico (acuoso 5 N, 1 ml) durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se acidificó con HCl 5 N (1,1 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron y se concentraron, dando ácido 4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoico (330 mg).

Etapa B. 3-(4-{1-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propionato de (R,S)-metilo

- 15 A una mezcla de ácido 4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoico (230 mg, 0,5 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se le añadieron trietilamina (0,21 ml, 1,51 mmol), DMAP (5,0 mg), éster metílico del ácido 3-amino-propiónico (210,5 mg, 1,51 mmol) y EDCI (290 mg, 1,51 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se cargó sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos con un gradiente de 0% de acetato de etilo a 100% de acetato de etilo para dar 3-(4- 1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi)-benzoilamino)-propionato de metilo (260 mg).

Etapa C. Ácido (R,S)3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico

- 25 A una mezcla de éster metílico del ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico (60 mg, 0,11 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió hidróxido sódico (acuoso 5 N, 1 ml) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se acidificó con HCl 5 N (1,1 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico. La concentración dio el compuesto del título (53 mg). EM (EN): 529,3 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 6**Ácido (R,S)-3-(4-{2-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etilsulfanil}-benzoilamino)-propiónico****Etapa A. Ácido (R,S)- 4-{2-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etilsulfanil}-benzoico**

- 30 A una solución de 2-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etanol (300 mg, 0,88 mmol) en THF (2 ml) y tolueno (4 ml) se le añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 325,0 mg, 1,29 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de tributilfosfina (0,32 ml, 1,29 mmol) y 4-mercaptobenzoato de metilo (173,3 mg, 1,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se aisló sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos con un gradiente de 0% de acetato de etilo a 50% de acetato de etilo para dar éster metílico del ácido 4-{2-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etilsulfanil}-benzoico. El producto de éster se recogió en etanol (2 ml), se trató con hidróxido sódico (acuoso 5 N, 1 ml) durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se acidificó con HCl 5 N (1,1 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron y se concentraron, dando ácido 4-{2-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etilsulfanil}-benzoico (190 mg).

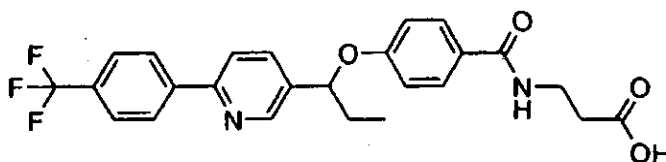
Etapa B. Éster metílico del ácido (R,S)-3-(4-{2-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etilsulfanil}-benzoilamino)-propiónico

5 A una mezcla de ácido 4-{2-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etilsulfanil}-benzoico (100 mg, 0,5 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se le añadieron trietilamina (0,09 ml, 0,62 mmol), DMAP (5,0 mg), éster metílico del ácido 3-aminopropiónico (86,2 mg, 0,62 mmol) y EDCI (118,7 mg, 0,62 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se cargó sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos con un gradiente de 0% de acetato de etilo a 100% de acetato de etilo para dar éster metílico del ácido 3-(4-{2-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etilsulfanil}-benzoilamino)-propiónico (90 mg).

10 Etapa C. Ácido (R,S)-3-(4-{2-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etilsulfanil}-benzoilamino)-propiónico

15 A una mezcla de éster metílico del ácido 3-(4-{2-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etilsulfanil}-benzoilamino)-propiónico (90 mg) en etanol (2 ml) se le añadió hidróxido sódico (acuoso 5 N, 1 ml) y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se acidificó con HCl 5 N (1,1 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico. La concentración dio el compuesto del título (85 mg). EM (EN): 557,1 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 6.

Ejemplo 8**Ácido (R, S)-3-(4-{1-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-propoxi}-benzoilamino)-propiónico****20 Etapa A. Ácido (R,S)-4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-propoxi}-benzoico**

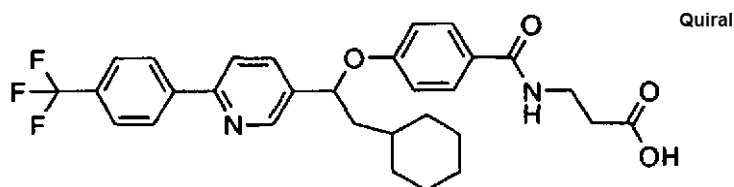
25 A una solución de 1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-propoxi-1-ol (280 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) y tolueno (4 ml) se le añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 376,8 mg, 1,49 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de trifetilfosfina (391,6 mg, 1,49 mmol) y 4-hidroxibenzoato de metilo (181,7 mg, 1,19 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se aisló sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos con un gradiente de 0% de acetato de etilo a 50% de acetato de etilo para dar 4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-propoxi}-benzoato de etilo (350 mg). El producto de éster se recogió en etanol (4 ml), se trató con hidróxido sódico (acuoso 5 N, 1 ml) durante 3 h a 40 °C. La mezcla se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se acidificó con HCl 5 N (1,1 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron y se concentraron, dando ácido 4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-propoxi}-benzoico (345 mg).

30 Etapa B. 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-propoxi}-benzoilamino)-propionato de (R,S)-terc-butilo

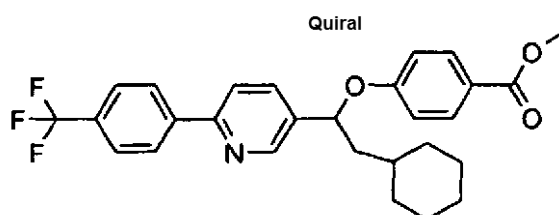
35 A una mezcla de ácido 4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-propoxi}-benzoico (345 mg, 0,86 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se le añadieron trietilamina (0,36 ml, 2,58 mmol), DMAP (5,0 mg), éster *terc*-butilico del ácido 3-amino-propiónico (468,2 mg, 2,58 mmol) y EDCI (495,6 mg, 2,58 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se cargó sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos con un gradiente de 0% de acetato de etilo a 100% de acetato de etilo para dar 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-propoxi}-benzoilamino)-propionato de metilo (400 mg).

Etapa C. Ácido (R,S)-3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-propoxi}-benzoilamino)-propiónico

40 A una mezcla de éster *terc*-butilico del ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-propoxi}-benzoilamino)-propiónico (50 mg, 0,1 mmol) en etanol (1 ml) se le añadió hidróxido sódico (acuoso 5 N, 0,5 ml) y se agitó durante 2 h a 40 °C. La mezcla de reacción se concentró y se acidificó con HCl 5 N (0,55 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico. La concentración dio el compuesto del título (40 mg). EM (EN): 471,45 [M+H]⁺.

Ejemplo 9 y Ejemplo 10**Ácido (R) y (S)-3-(4-{2-Ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etoxi}-benzoilamino)-propiónico**

5 **Etapa A. Éster metílico del ácido (R) y (S)-4-{2-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etoxi}-benzoico**



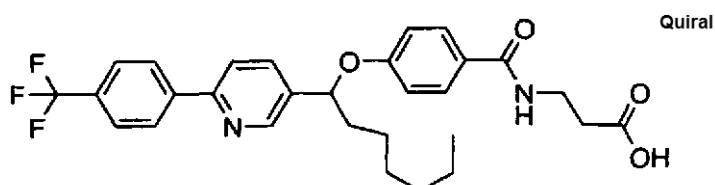
Se redisolvió éster metílico del ácido 4-{2-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etoxi}-benzoico racémico por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD-H, eluyendo con isopropanol al 20% y heptano al 80% para dar los enantiómeros.

10 **Etapa B. Ácido (R) y (S)-4-{2-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etoxi}-benzoico**

Se recogió éster metílico del ácido (R) o (S)-4-{2-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etoxi}-benzoico (85 mg) en etanol (2 ml), se trató con NaOH 5 N (1 ml) durante 2 h a 40 °C, se concentró, se acidificó con HCl 5 N, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico. La concentración dio 80 mg de ácido (R) o (S)-4-{2-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etoxi}-benzoico.

15 **Etapa C. Ácido (R) y (S)-3-(4-{2-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etoxi}-benzoilamino)-propiónico**

A una mezcla de ácido (R) o (S)-4-{2-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etoxi}-benzoico (80 mg, 0,17 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se le añadieron trietilamina (0,07 ml, 0,51 mmol), DMAP (5,0 mg), éster *terc*-butílico del ácido 3-amino-propiónico (92,8 mg, 0,51 mmol) y EDCI (98,2 mg, 0,51 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se cargó sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos con un gradiente de 0% de acetato de etilo a 100% de acetato de etilo, dando éster *terc*-butílico del ácido (R) o (S)-3-(4-{2-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etoxi}-benzoilamino)-propiónico. El producto de éster se recogió en etanol (2 ml), se trató con NaOH 5 N (1 ml) durante 2 h a 40 °C, se concentró, se acidificó con HCl 5 N, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico. La concentración dio ácido (R) o (S)-3-(4-{2-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-etoxi}-benzoilamino)-propiónico (80 mg).
 Isómero 1: EM (EN): 539,5 [M+H]⁺.
 Isómero 2: EM (EN): 541,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 11 y Ejemplo 12**Ácido (R) y (S)-3-(4-{1-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico**

30

Etapa A. Éster metílico del ácido (R) o (S)-3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico

Se redisolvió éster metílico del ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico racémico por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD-, eluyendo con isopropanol al 40% y heptano al 60% para dar los enantiómeros.

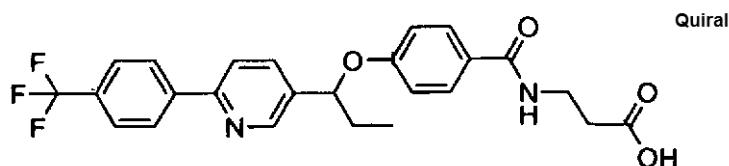
Etapa B. Ácido (R) y (S)-3-(4-{1-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico

Se recogió éster metílico del ácido (R) o (S)-3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico en etanol (2 ml), se trató con NaOH 5 N (1 ml) durante 2 h, se concentró, se acidificó con HCl 5 N, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico. La concentración dio ácido (R) o (S)-3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico.

Isómero 1: EM (EN): 527,3 [M+H]⁺.

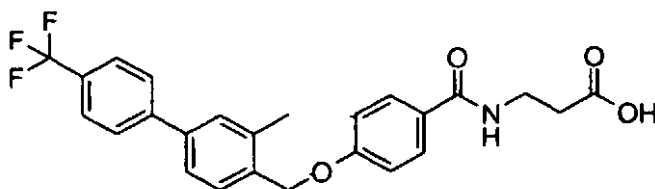
Isómero 2: EM (EN): 529,2 [M+H]⁺.

Los siguientes enantiómeros se obtuvieron por HPLC quiral de una manera sustancialmente similar a los ejemplos 11 y 12.

Ejemplo 13 y Ejemplo 14**Ácido (R) y (S)-3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-propoxi}-benzoilamino)-propiónico**

Isómero 1: EM (EN): 473,1 [M+H]⁺.

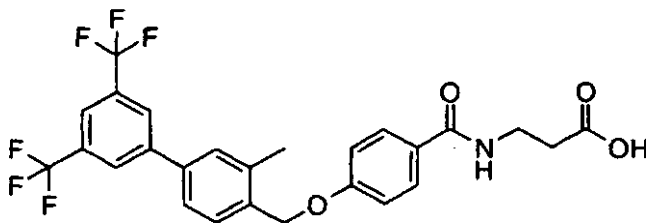
Isómero 2: EM (EN): 473,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 15**Ácido 3-[4-(3-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)-benzoilamino]-propiónico****Etapa A. Éster metílico del ácido 3-[4-(3-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)-benzoilaminol]-propiónico**

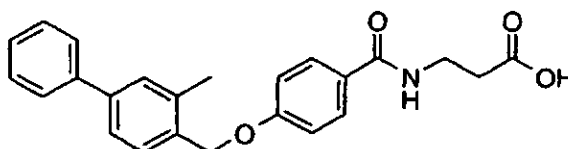
A una solución de éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-benzoilamino)-propiónico (0,11 g, 0,49 mmol) y 4-clorometil-3-metil-4'-trifluorometil-bifenilo (0,12 g, 0,41 mmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió Cs₂CO₃ (0,20 g, 0,61 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄ y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 0,11 g (58%) del compuesto del título.

Etapa B. Ácido 3-[4-(3-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)-benzoilamino]-propiónico

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-[4-(3-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)-benzoilamino]-propiónico (0,11 g) y NaOH 5 M (1,5 ml) en THF (3 ml) se calentó 70 °C durante 12 h. La mezcla se acidificó con HCl 5 M y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, y se secaron con MgSO₄ para producir el compuesto del título. EM (EN): 458 (M⁺). La estructura también se confirmó por RMN ¹H.

Ejemplo 16**Ácido 3-[4-(3-metil-3',5'-bis-trifluorometil-bifenil-4-ilmetoxi)-benzoilamino]-propiónico**

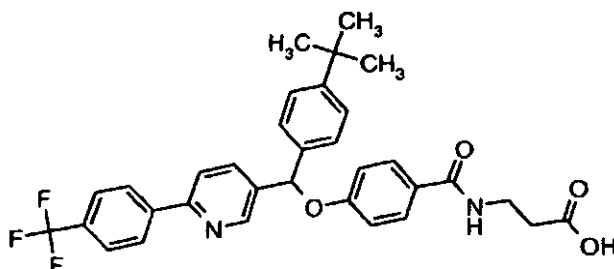
5 A una mezcla de éster metílico del ácido 3-[4-(4-bromo-2-metil-benciloxi)-benzoilamino]-propiónico (0,16 g, 0,39 mmol), ácido 3,5-ditri-fluorometil fenil borónico (0,15 g, 0,58 mmol) en dioxano/agua (1,5 ml: 1,5 ml) se le añadieron K_2CO_3 (0,16 g, 1,16 mmol) y POPd (de CombiPhos Inc.; 23 mg, 0,05 mmol). La mezcla se calentó 100 °C durante 2,5 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron con $MgSO_4$. El material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa para producir 20 mg (9%) del compuesto del título. EM (EN): 526 (M^+). La estructura también se confirmó por RMN 1H .

10 Ejemplo 17**Ácido 3-[4-(3-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-benzoilamino]-propiónico****Etapas A. Éster metílico del ácido 3-[4-(3-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-benzoilamino]-propiónico**

15 Una mezcla de éster metílico del ácido 3-[4-(4-bromo-2-metil-benciloxi)-benzoilamino]-propiónico (0,20 g, 0,49 mmol), ácido fenilborónico (0,09 g, 0,78 mmol) y Na_2CO_3 (0,11 g, 1,08 mmol) en tolueno/agua (3 ml: 1 ml) se desgasificó (2 x). Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,05 g, 0,04 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla se filtró a través de Celite. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 0,20 g (100%) del compuesto del título.

20 Etapas B. Ácido 3-[4-(3-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-benzoilamino]-propiónico

Una mezcla de éster metílico del ácido 3-[4-(3-metil-bifenil-4-ilmetoxi)-benzoilamino]-propiónico (0,17 g, 0,42 mmol) y $NaOH$ 5 M (2 ml) en THF (4 ml) se calentó 70 °C durante 5 h. La mezcla se acidificó con HCl 5 M y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, y se secaron con $MgSO_4$ para producir el compuesto del título (42 mg, 26%). EM (EN): 390 (M^+). La estructura también se confirmó por RMN 1H .

25 Ejemplo 18**Ácido (R,S)-3-[4-((4-terc-butil-fenil)-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-metoxi)-benzoilamino]-propiónico****Etapas A. (R,S)-4-terc-Butil-fenil-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-metanol**

30 Se disolvió 6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-carbaldehído (1 g, 3,98 mmol) en tetrahidrofurano anhidro, (THF, 20 ml) y se enfrió a 0 °C mientras se agitaba en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió lentamente el reactivo de

5 Grignard, bromuro de 4-*terc*-butil-bencil magnesio (3,0 ml, 2 M en Et₂O, 6,0 mmol) durante diez minutos. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se supervisó por HPLC y después de la consumición completa del aldehído, la reacción se detuvo con HCl 1 N. La reacción se diluyó con éter dietílico y agua, seguido de extracción. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, seguido de secado sobre sulfato sódico anhidro. La solución se filtró y se concentró, después se purificó adicionalmente usando cromatografía en columna ultrarrápida (650 mg, 1,69 mmol).

Etapa B. Éster metílico del ácido (R,S)-3-(4-((4-*terc*-butil-fenil)-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-metoxi)-benzoilamino)-propiónico

10 Una solución de éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-benzoilamino)-propiónico (167 mg, 0,75 mmol) y (4-*terc*-butil-fenil)-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-metanol (550 mg, 1,42 mmol) en tolueno (8,0 ml) se desgasificó y se cargó con nitrógeno 3 veces. Se añadió tributilfosfina (0,540 ml, 2,14 mmol) a la mezcla de reacción en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, seguido de la adición de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (540 mg, 2,14 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche, la mezcla se cargó sobre una columna de gel de sílice. La cromatografía dio el compuesto del título (536 mg).

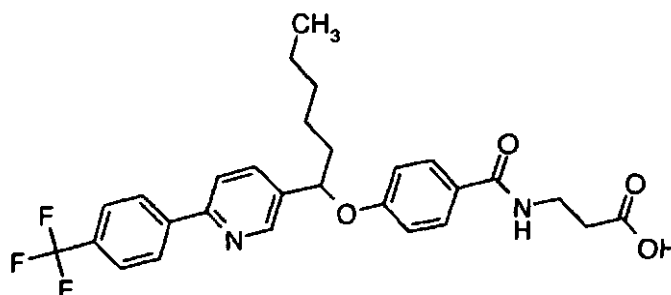
15 **Etapa C. Ácido (R,S)-3-(4-((4-*terc*-butil-fenil)-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-metoxi)-benzoilamino)-propiónico**

20 Se recogió éster metílico del ácido 3-(4-((4-*terc*-butil-fenil)-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-metoxi)-benzoilamino)-propiónico (50 mg) en THF (1,0 ml) y se trató con NaOH (1,0 ml, 5,0 N), después se sometió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl (1,0 ml, 5,0 N), se extrajo con éter etílico, se secó sobre sulfato sódico. La concentración dio el compuesto del título. EM (EN): 575,34 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera sustancialmente similar al ejemplo 18:

Ejemplo 19

Ácido (R,S)-3-(4-((1-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-hexiloxi)-benzoilamino)-propiónico

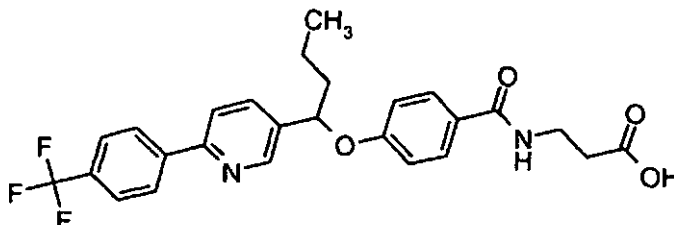


25

EM (EN): 513,28 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 20

Ácido (R,S)-3-(4-((1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-butoxi)-benzoilamino)-propiónico

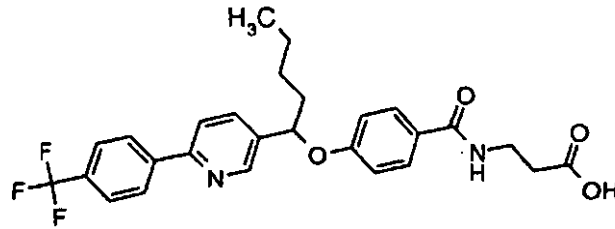


30

EM (EN): 458,18 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 21

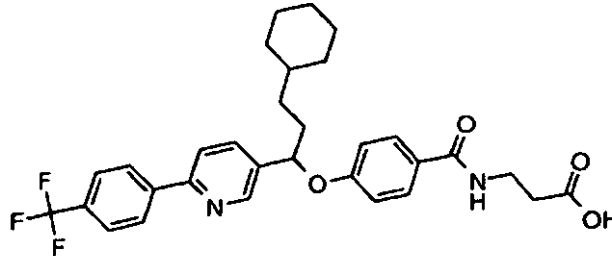
Ácido (R,S)-3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico



EM (EN): 499,19 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

5 **Ejemplo 22**

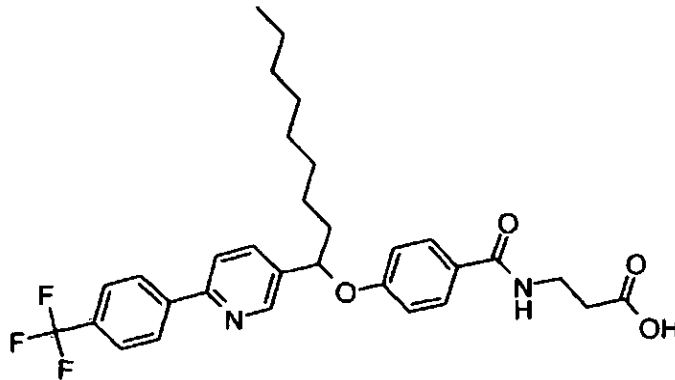
Ácido (R,S)-3-(4-{3-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-propoxi}-benzoilamino)-propiónico



EM (EN): 553,22 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 23

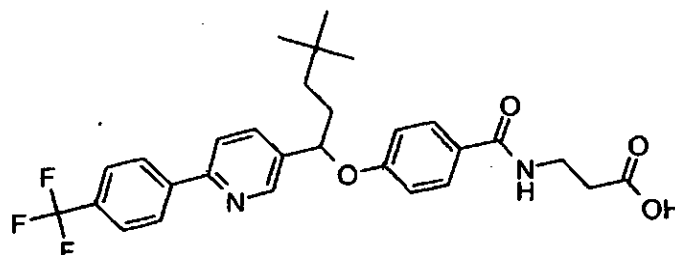
10 **Ácido (R,S)-3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-noniloxi}-benzoilamino)-propiónico**



EM (EN): 555,3 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 24

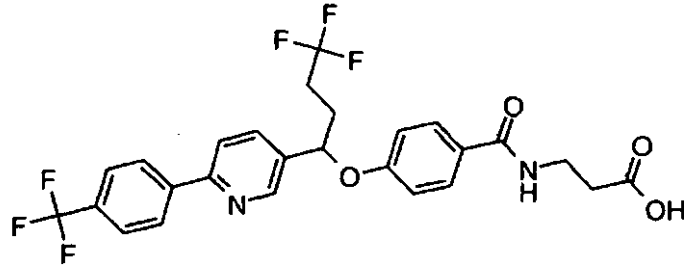
Ácido (R,S)-3-(4-{4,4-dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico



EM (EN): 527,19 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 25

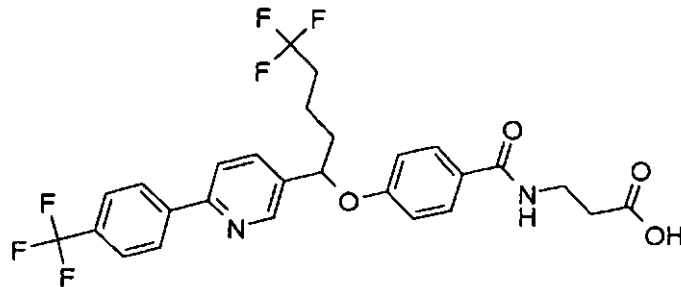
Ácido (R,S)-3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico



5 EM (EN): 539,1 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 26

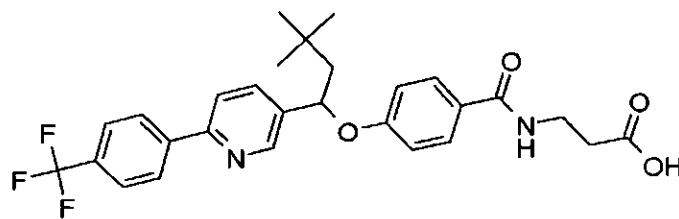
Ácido (R,S)-3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico



EM (EN): 553,1 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

10 **Ejemplo 28**

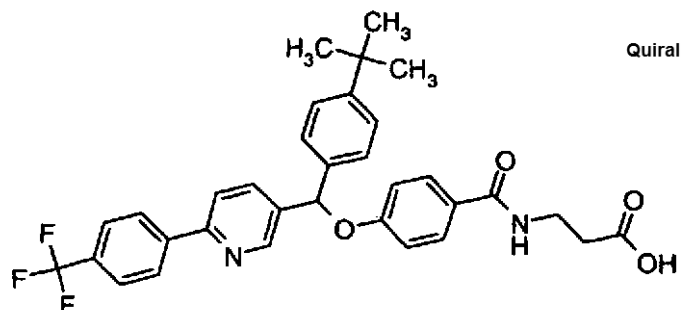
Ácido (R,S)-3-(4-{3,3-dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico



EM (EN): 513,16 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 29

Ácido 3-(4-((4-*tert*-butil-fenil)-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-metoxi)-benzoilamino)-propiónico, isómero 1

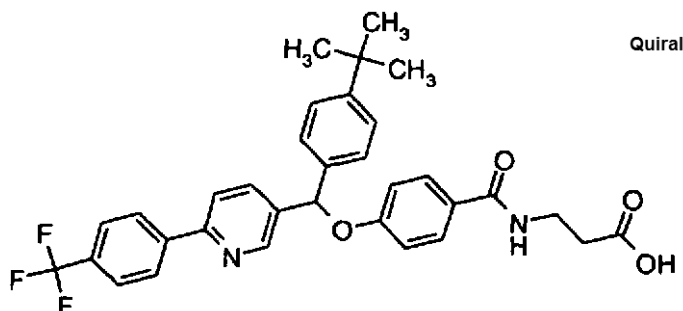
**5 Separación quiral**

El éster metílico del ácido 3-(4-((4-*tert*-butil-fenil)-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-metoxi)-benzoilamino)-propiónico racémico se resolvió en una columna Chiralpak AD (4,6 x 150 mm) con un caudal de 0,6 ml/min y detección a 260 nm. Se eluyó con alcohol metílico en heptano con dimetiletilamina al 0,2% y se concentraron las fracciones para proporcionar un enantiómero purificado de éster (isómero 1, 98,9% ee). La hidrólisis del enantiómero purificado del éster proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN): 577,34 [M+H]⁺, 575,34 [M+H]⁻, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Los siguientes compuestos enantioméricos se obtuvieron por separación quiral similar al Ejemplo 29 usando una columna Chiralcel OD (4,6 x 250 mm), columna Chiralpak AD (4,6 x 150 mm) o usando una columna Chiralcel OJ (4,6 x 250 mm):

15 Ejemplo 30

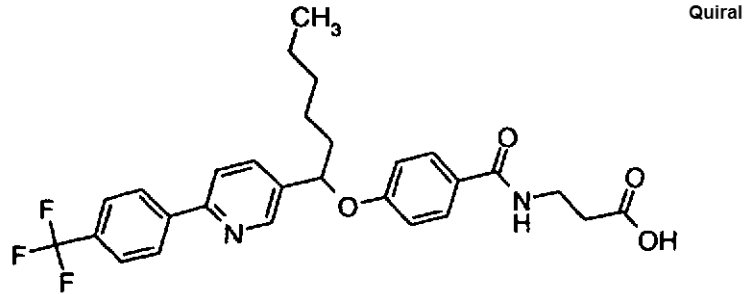
Ácido 3-(4-((4-*tert*-butil-fenil)-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-metoxi)-benzoilamino)-propiónico, isómero 2



EM (EN): 575,34 [M+H]⁻, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 31

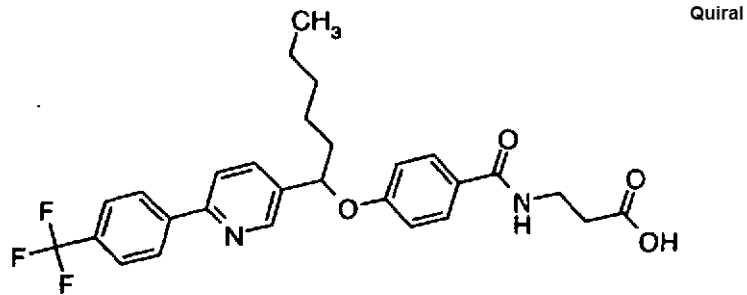
Ácido 3-(4-{1-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-hexiloxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 1



EM (EN): 513,28 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

5 **Ejemplo 32**

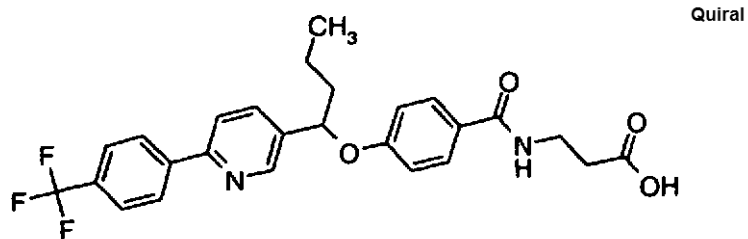
Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-hexiloxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 2



EM (EN): 473,16 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 33

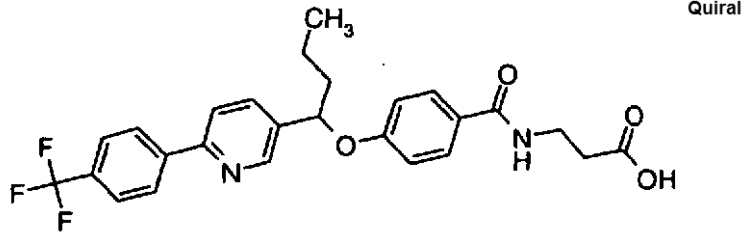
10 **Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 1**



EM (EN): 485,2 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 34

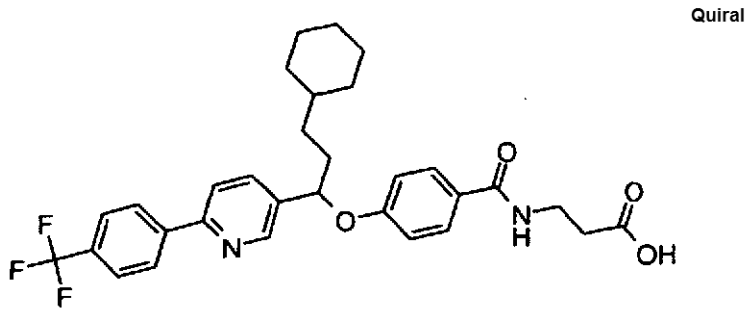
Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 2



EM (EN): 485,2 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

5 **Ejemplo 35**

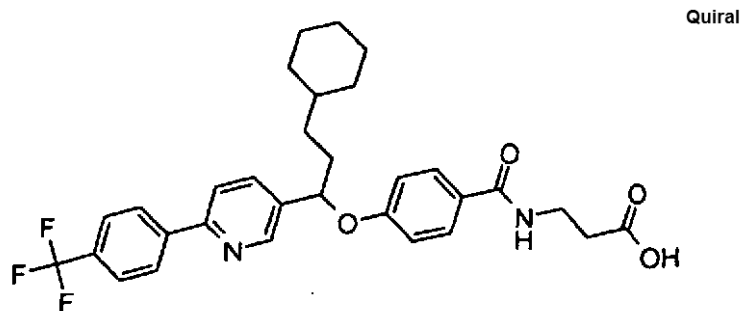
Ácido 3-(4-{3-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-propoxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 1



EM (EN): 553,24 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 36

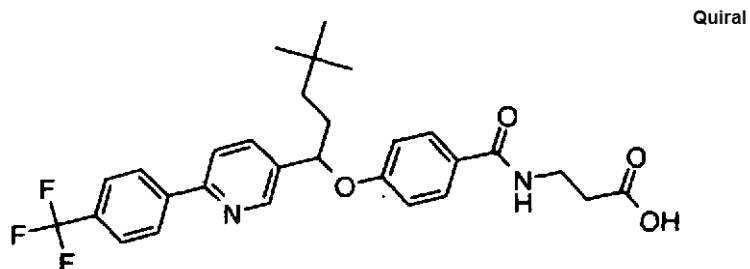
10 **Ácido 3-(4-{3-ciclohexil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-propoxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 2**



EM (EN): 553,24 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 37

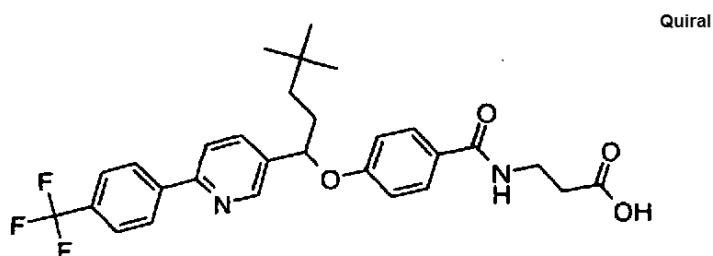
Ácido 3-(4-{4,4-dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 1



EM (EN): 527,17 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

5 **Ejemplo 38**

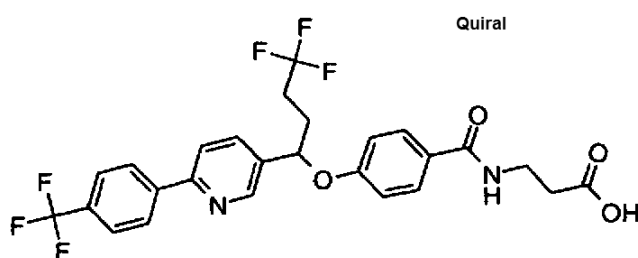
Ácido 3-(4-{4,4-dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 2



EM (EN): 527,2 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 39

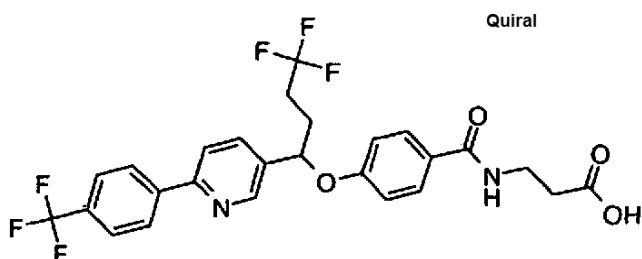
10 **Ácido 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 1**



EM (EN): 539,13 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 40

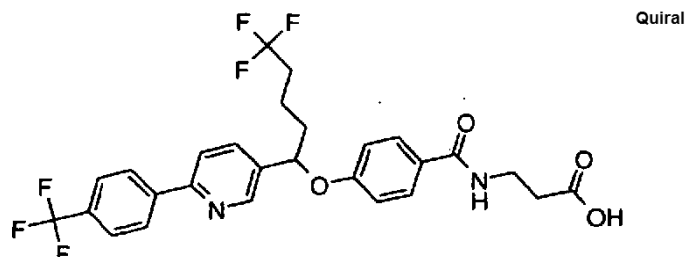
15 **Ácido 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 2**



EM (EN): 539,13 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 41

Ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 1

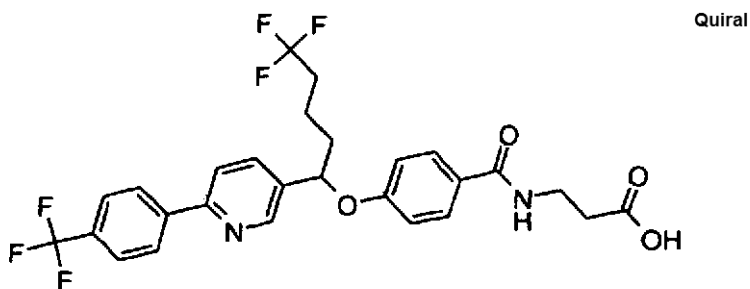


5

EM (EN): 553,11 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 42

Ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[6-(4'-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 2

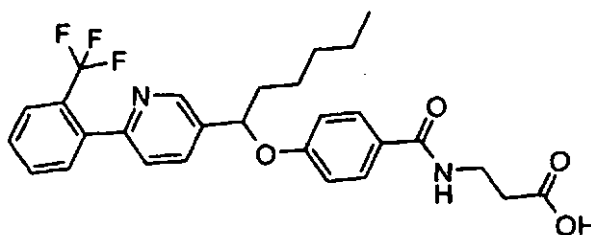


10

EM (EN): 553,11 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 43

Ácido 3-(4-{1-[6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-hexiloxi}-benzoilamino)-propiónico



15 Etapa A. 6-Cloro-N-metoxi-N-metil-nicotinamida

Se disolvió éster metílico del ácido 6-cloro-nicotínico (6 g, 34,97 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (THF) (200 ml) y después se enfrió a -30 °C mientras se agitaba en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió en una porción clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (5,12 g, 52,46 mmol) a la solución. Se añadió lentamente cloruro de isopropil magnesio (52 ml, 2 M en THF, 105 mmol) a la suspensión enfriada durante 1 h. Después de la consumición completa del material de partida, se añadió una solución al 30% de cloruro de amonio con agitación. La reacción se diluyó con éter dietílico y se extrajo. La fase orgánica se recogió y se lavó con agua fría (2 x) y salmuera. Después, la solución se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. La 6-cloro-N-metoxi-N-metil-nicotinamida (6,20 g, 30,90 mmol) se obtuvo en forma pura después de cromatografía en columna ultrarrápida. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,5 y 8,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,40 (s, 3H); EM m/z 218, 201, 188, 171.

25

Etapla B. 1-(6-Cloro-piridin-3-il)-hexan-1-ona

5 Se suspendió 6-cloro-N-metoxi-N-metil-nicotinamida (6,20 g, 30,90 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) y se enfrió a 0 °C con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente bromuro de N-pentil magnesio (23 ml, 2,0 M en éter dietílico, 46 mmol) a la reacción durante 1 h. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se supervisó por TLC. Después de la consumición completa del material de partida, la reacción se neutralizó cuidadosamente con ácido clorhídrico 1 N, se extrajo con éter dietílico, se lavó, se secó y se concentró. La 1-(6-cloro-piridin-3-il)-hexan-1-ona (5,2 g, 24,8 mmol), rendimiento del 80%, se usó sin purificación adicional.

Etapla C. (R,S)-1-(6-Cloro-piridin-3-il)-hexan-1-ol

10 Se disolvió 1-(6-cloro-piridin-3-il)-hexan-1-ona (5,2 g, 24,8 mmol) en etanol y se enfrió a 0 °C mientras se agitaba en una atmósfera de nitrógeno. Al matraz se le añadió borohidruro sódico (938 mg, 24,8 mmol) y la reacción se mantuvo a 0 °C durante 1 h, después se calentó lentamente a temperatura ambiente. La reacción se supervisó por HPLC. Después de la consumición completa del material de partida, la reacción se detuvo cuidadosamente con agua, el etanol se eliminó mediante un evaporador rotatorio y se extrajo con éter dietílico, se lavó, se secó y se concentró. El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Etapla D. Éster *terc*-butílico del ácido (R,S)-3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-hexiloxi]-benzoilamino}-propiónico

20 Una solución de éster *terc*-butílico del ácido 3-(4-hidroxi-benzoilamino)-propiónico (2,50 g, 0,75 mmol) y 1-(6-cloro-piridin-3-il)-hexan-1-ol (2,0 g, 9,38 mmol) en tolueno (40,0 ml) se desgasificó y se cargó con nitrógeno 3 veces. Se añadió tributil-fosfina (3,5 ml, 14 mmol) a la mezcla de reacción en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, seguido de la adición de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (3,5 g, 14 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche, la mezcla se cargó sobre una columna de gel de sílice. La cromatografía dio el compuesto del título (1,67 g).

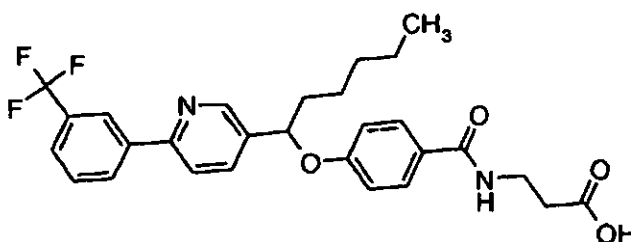
Etapla E. Éster *terc*-butílico del ácido (R,S)-3-{4-[1-[6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-hexiloxi]-benzoilamino}-propiónico

25 Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-il)-hexiloxi]-benzoilamino}-propiónico (359 mg, 0,781 mmol) en tolueno (2,5 ml), seguido de tetraquis trifenilfosfina paladio (46 mg, 0,0395 mmol), ácido 2-trifluorometil-fenilborónico (163 mg, 0,860 mmol) y fluoruro potásico (90,7 mg, 1,56 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a reflujo, después se añadió el agua (2,5 ml). La reacción se supervisó por HPLC, y después de que se completara, se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y después se añadió Celite, seguido de agua. Después, esta mezcla se filtró a través de una capa de Celite. Las fases se separaron, después la fase orgánica se lavó con hidróxido sódico 0,1 N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, después se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (228 mg).

Etapla F. Ácido (R,S)-3-{4-[1-[6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-hexiloxi]-benzoilamino}-propiónico

35 Se recogió éster *terc*-butílico del ácido 3-{4-[1-[6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-hexiloxi]-benzoilamino}-propiónico (50 mg) en THF (1,0 ml) y se trató con NaOH (1,0 ml, 5,0 N), después se sometió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl (1,0 ml, 5,0 N), se extrajo con éter etílico, se secó sobre sulfato sódico. La concentración dio el compuesto del título. EM (EN): 575,34 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

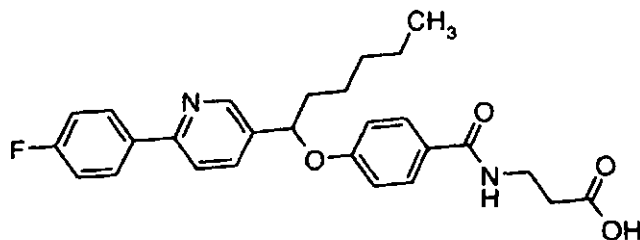
Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 43:

Ejemplo 44**40 Ácido (R,S)-3-{4-[1-[6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-hexiloxi]-benzoilamino}-propiónico**

EM (EN): 513,28 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 45

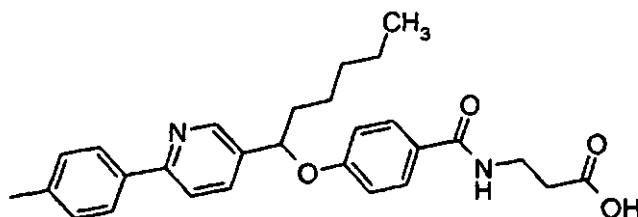
Ácido (R,S)-3-(4-{1-[6-(4-fluoro-fenil)-piridin-3-il]-hexiloxi}-benzoilamino)-propiónico



EM (EN): 463,21 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

5 **Ejemplo 46**

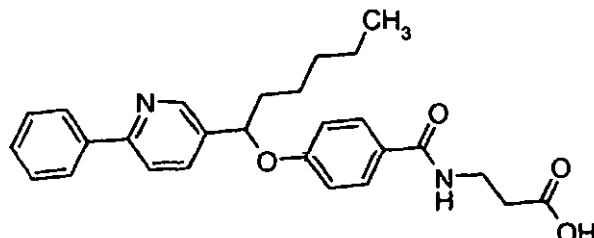
Ácido (R,S)-3-(4-{1-[6-(p-tolil)-piridin-3-il]-hexiloxi}-benzoilamino)-propiónico



EM (EN): 459,27 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 47

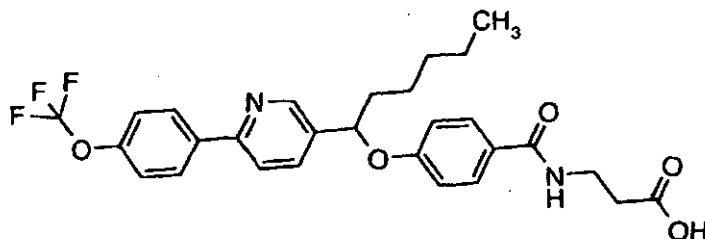
10 **Ácido (R,S)-3-(4-{1-[6-(fenil)-piridin-3-il]-hexiloxi}-benzoilamino)-propiónico**



EM (EN): 445,18 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 48

Ácido (R,S)-3-(4-{1-[6-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-hexiloxi}-benzoilamino)-propiónico

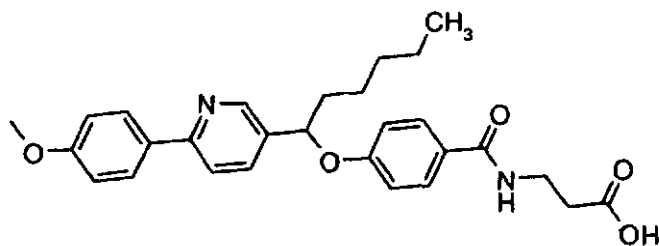


15

EM (EN): 529,3 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 49

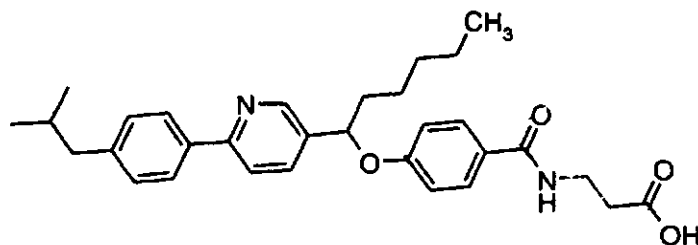
Ácido (R,S)-3-(4-{1-[6-(4-metoxi-fenil)-piridin-3-il]-hexiloxi}-benzoilamino)-propiónico



EM (EN): 475,22 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

5 **Ejemplo 50**

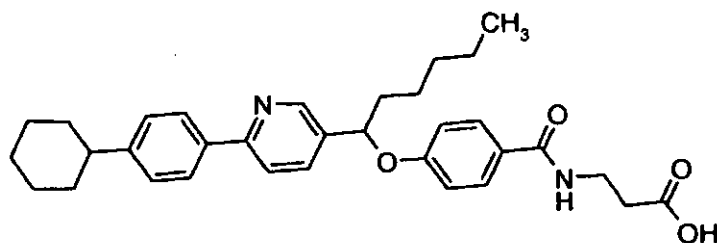
Ácido (R,S)-3-(4-{1-[6-(4-isobutil-fenil)-piridin-3-il]-hexiloxi}-benzoilamino)-propiónico



EM (EN): 501,29 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 51

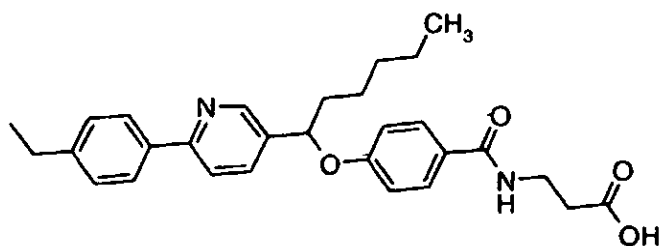
10 **Ácido (R,S)-3-(4-{1-[6-(4-ciclohexil-fenil)-piridin-3-il]-hexiloxi}-benzoilamino)-propiónico**



EM (EN): 527,3 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 52

Ácido (R,S)-3-(4-{1-[6-(4-etil-fenil)-piridin-3-il]-hexiloxi}-benzoilamino)-propiónico

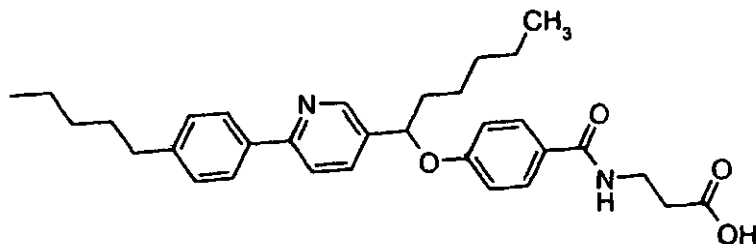


15

EM (EN): 473,25 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 53

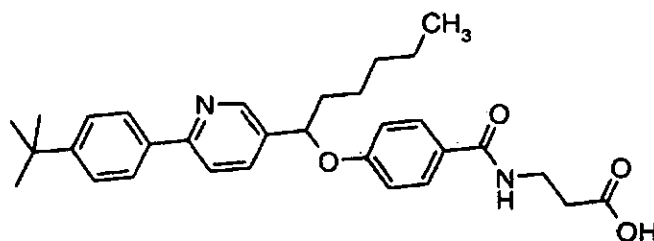
Ácido (R,S)-3-(4-{1-[6-(4-pentil-fenil)-piridin-3-il]-hexiloxi}-benzoilamino)-propiónico



EM (EN): 515,31 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

5 **Ejemplo 54**

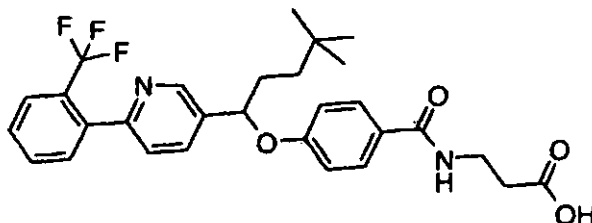
Ácido (R,S)-3-(4-{1-[6-(4-*terc*-Butil-fenil)-piridin-3-il]-hexiloxi}-benzoilamino)-propiónico



EM (EN): 501,3 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 55

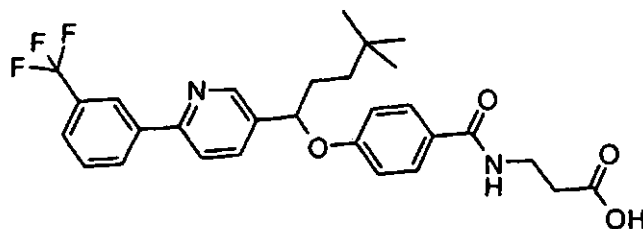
10 **Ácido (R,S)-3-(4-{4,4-dimetil-1-[6-(2-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico**



EM (EN): 527,2 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 56

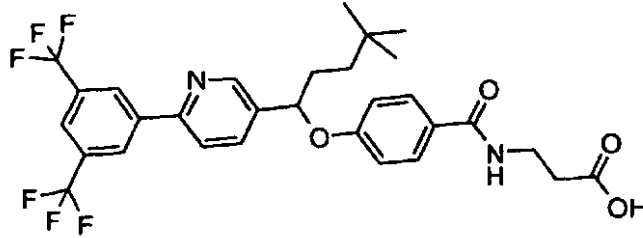
15 **Ácido (R,S)-3-(4-{4,4-dimetil-1-[6-(3-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico**



EM (EN): 527,17 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 57

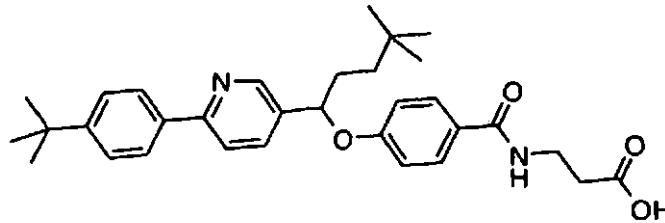
Ácido (R,S)-3-(4-{1-[6-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico



EM (EN): 595,14 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

5 **Ejemplo 58**

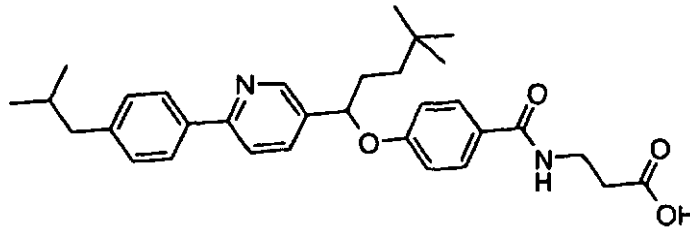
Ácido (R,S)-3-(4-{1-[6-(4-*terc*-Butil-fenil)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico



EM (EN): 515,25 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 59

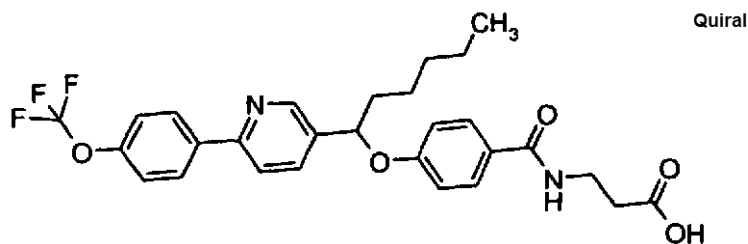
10 **Ácido (R,S)-3-(4-{1-[6-(4-*isobutil*-fenil)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico**



EM (EN): 515,27 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 60

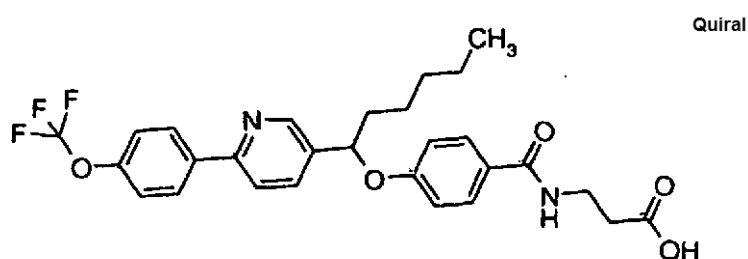
Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-hexiloxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 1



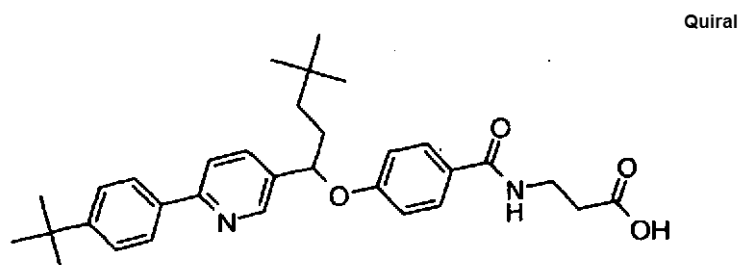
Separación quiral

5 El éster *tert*-butilico del ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-hexiloxi}-benzoilamino)-propiónico racémico se resolvió en una columna Chiralpak AD (4,6 x 150 mm) con un caudal de 0,6 ml/min y detección a 260 nm. Se eluyó con alcohol metílico en heptano con dimetil-etilamina al 0,2% y se concentraron las fracciones para proporcionar un enantiómero purificado del éster (isómero 1, 99,7% ee). La hidrólisis del enantiómero purificado del éster proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN): 531,13 [M+H]⁺, 529,18 [M+H]⁻, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

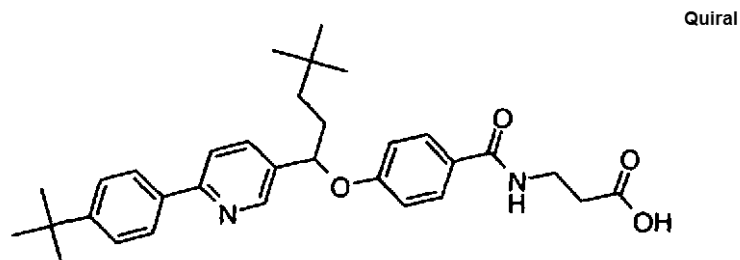
10 Los siguientes compuestos enantioméricos se obtuvieron por separación quiral similar a ejemplo 60 usando una columna Chiralcel OD (4,6 x 250 mm), columna Chiralpak AD (4,6 x 150 mm) o usando una columna Chiralcel OJ (4,6 x 250 mm):

Ejemplo 61**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-il]-hexiloxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 2**

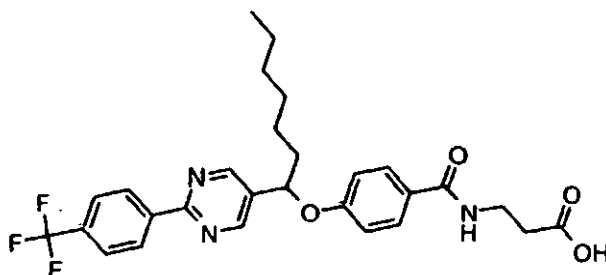
EM (EN): 529,18 [M+H]⁻, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 62**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-*tert*-butil-fenil)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 1**

EM (EN): 515,26 [M+H]⁻, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 63**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-*tert*-butil-fenil)-piridin-3-il]-4,4-dimetil-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 2**

EM (EN): 515,27 [M+H]⁻, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 64**Ácido (R,S)-3-(4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico****Etapa A. 3,3-Dimetoxi-2-metoxicarbonilprop-1-en-1-óxido sódico**

- 5 Un matraz de fondo redondo de tres bocas y 250 ml, equipado con un agitador magnético y un condensador de reflujo se purgó con nitrógeno. Después, el matraz se cargó secuencialmente con 3,3-dimetoxipropionato de metilo (5,22 g, 35,3 mmol), 1,2-dimetoxietano anhidro (25 ml), formiato de metilo anhidro (5 ml), NaH al 60% (1,70 g, 42,5 mmol) y la mezcla se calentó a 40-50 °C hasta que se observó desprendimiento de gas de hidrógeno. La mezcla de reacción se cargó inmediatamente en un baño de agua enfriada con hielo y se dejó llegar lentamente a temperatura ambiente durante una noche con agitación. Se añadió éter dietílico anhidro (25 ml) y la suspensión resultante se filtra en una atmósfera de nitrógeno, se lavó con éter dietílico anhidro (10 ml) y se secó al vacío durante 2 horas para dar 3,51 g (50%) de 3,3-dimetoxi-2-carbometoxiprop-1-en-1-óxido sódico en forma de un polvo hidrosκόpico de color blanco.

Etapa B. Éster metílico del ácido 2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-carboxílico

- 15 A una solución de sal acetato de 4-trifluorometil-benzamida (1,08 g, 4,35 mmol) en dimetilformamida anhidra (10 ml) se le añadió 3,3-dimetoxi-2-carbometoxiprop-1-en-1-óxido sódico (1,0 g, 5,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó 100 °C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se supervisó por HPLC, y después de la consumición completa de la amidina, se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (30 ml) y el producto se precipitó de la solución. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (5 ml) y se secaron al vacío para producir 1,09 g de metoxi-metil-amida del ácido 2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-carboxílico.

Etapa C. Metoxi-metil-amida del ácido 2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-carboxílico

- 25 Se disolvió éster metílico del ácido 2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-carboxílico (5,6 g, 19,84 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (THF) (100 ml) y después se enfrió a -30 °C mientras se agitaba en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió en una porción clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (3,12 g, 32,0 mmol) a la solución. Se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio (30 ml, 2 M en THF, 60 mmol) a la suspensión enfriada durante 1 h. Después de la consumición completa del material de partida, se añadió una solución al 30% de cloruro de amonio con agitación. La reacción se diluyó con éter dietílico y se extrajo. La fase orgánica se recogió y se lavó con agua fría (2 x) y salmuera. Después, la solución se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. La metoxi-metil-amida del ácido 2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-carboxílico (2,46 g, 7,936 mmol) se obtuvo en forma pura después de cromatografía en columna ultrarrápida.

Etapa D. 1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-il]-heptan-1-ona

- 35 Se suspendió metoxi-metil-amida del ácido 2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-carboxílico (2,46 g, 7,936 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) y se enfrió a 0 °C con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente bromuro de N-hexilmagnesio (8,0 ml, 2,0 M en éter dietílico, 16 mmol) a la reacción durante 1 h. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se supervisó por TLC. Después de la consumición completa del material de partida, la reacción se neutralizó cuidadosamente con ácido clorhídrico 1 N, se extrajo con éter dietílico, se lavó, se secó y se concentró. La 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-il]-heptan-1-ona (1,47 g, 4,36 mmol) se obtuvo en forma pura después de cromatografía en columna ultrarrápida.

Etapa E. 1-[2-(4-Trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-il]-heptan-1-ol racémico

- 40 Se disolvió 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-il]-heptan-1-ona (1,47 g, 4,36 mmol) en etanol y se enfrió a 0 °C mientras se agitaba en una atmósfera de nitrógeno. Al matraz se le añadió borohidruro sódico (165 mg, 4,36 mmol) y la reacción se mantuvo a 0 °C durante 1 h, después se calentó lentamente a temperatura ambiente. La reacción se supervisó por HPLC. Después de la consumición completa del material de partida, la reacción se detuvo cuidadosamente con agua, el etanol se retiró mediante un evaporador rotatorio y se extrajo con éter dietílico, se lavó, se secó y se concentró. El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

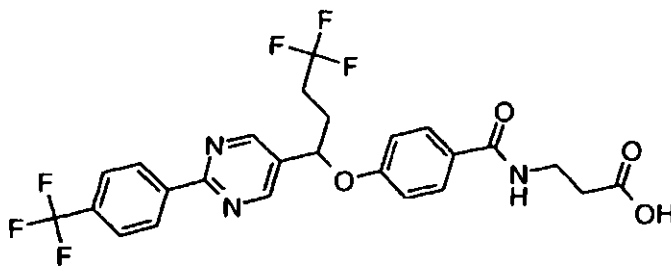
Etapa F. Ácido 3-(4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico racémico

5 Una solución de éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-benzoilamino)-propiónico (1,17 g, 5,25 mmol) y 1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-il]-heptan-1-ol (1:42 g, 4,2 mmol) en tolueno (20,0 ml) se desgasificó y se cargó con nitrógeno 3 veces. Se añadió tributilfosfina (1,6 ml, 6,30 mmol) a la mezcla de reacción en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, seguido de la adición de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (1,59 g, 6,30 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche, la mezcla se cargó sobre una columna de gel de sílice. La cromatografía dio el compuesto del título (912 mg).

Etapa G. Ácido (R,S)-3-(4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico

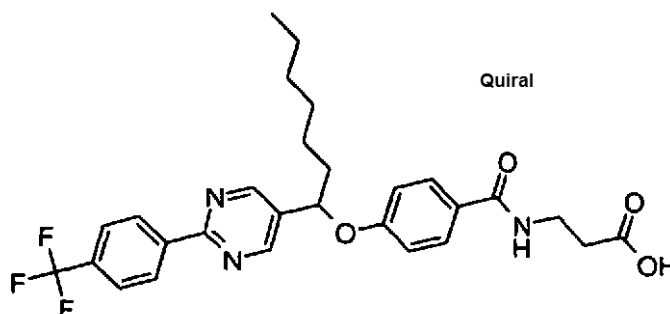
10 Se recogió éster metílico del ácido 3-(4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico (50 mg) en THF (1,0 ml) y se trató con NaOH (1,0 ml, 5,0 N), después se sometió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl (1,0 ml, 5,0 N), se extrajo con éter etílico, se secó sobre sulfato sódico. La concentración dio el compuesto del título. EM (EN): 528,21 (M+1), la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 64:

15 Ejemplo 65**Ácido (R,S)-3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-il]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico**

EM (EN): 540,1 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

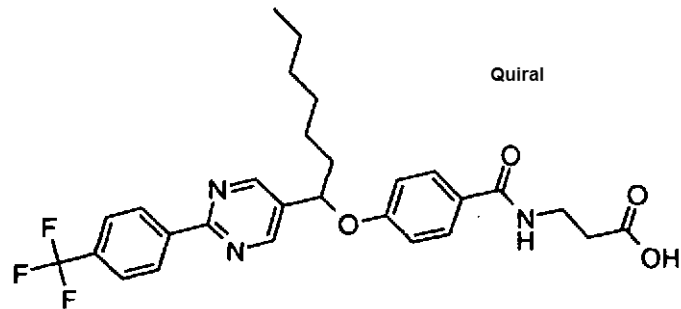
20 Los siguientes compuestos enantioméricos se obtuvieron por técnicas de separación quiral similares a las que se describen en el presente documento, usando una columna Chiralcel OD (4,6 x 250 mm), columna Chiralpak AD (4,6 x 150 mm) o usando una columna Chiralcel OJ (4,6 x 250 mm):

Ejemplo 66**Ácido 3-(4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 1**

25 EM (EN): 528,19 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 67

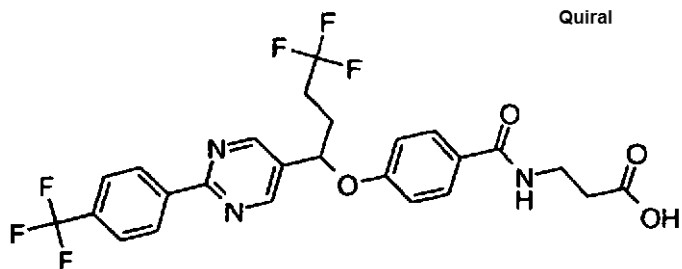
Ácido 3-(4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 2



EM (EN): 528,19 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

5 Ejemplo 68

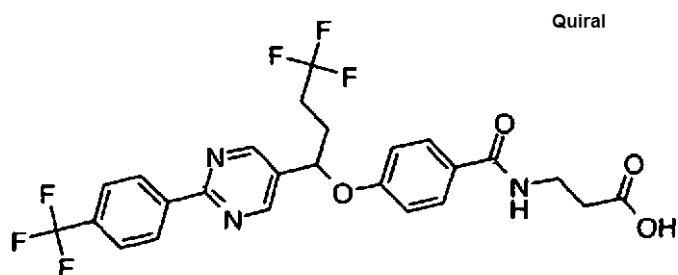
Ácido 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-il]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 1



EM (EN): 540,1 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

10 Ejemplo 69

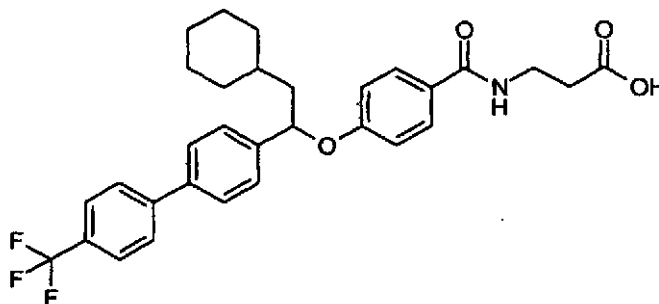
Ácido 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-il]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 2



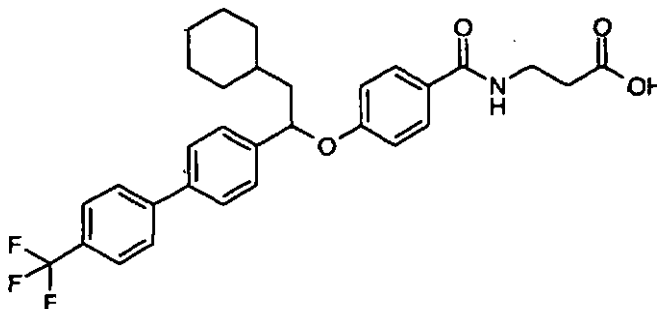
EM (EN): 541,4 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 70**Ácido 3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1**

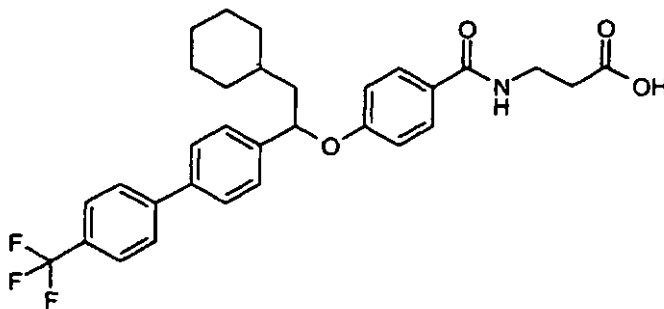
Quiral



5 A una mezcla de éster *tert*-butilico del ácido (\pm)-3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoilamino}-propiónico (Isómero 1) (0,0999, 0,168 mmol) en THF (1,7 ml) se le añadió LiOH (acuoso 1 N, 1,7 ml) y se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N (2,0 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se conc. para proporcionar ácido 3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoilamino}-propiónico (Isómero 1) (0,0801 g, 88%) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN): 540,0 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 71**Ácido 3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2**

15 A una mezcla de éster *tert*-butilico del ácido (\pm)-3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoilamino}-propiónico (Isómero 2) (0,0865, 0,145 mmol) en THF (1,5 ml) se le añadió LiOH (acuoso 1 N, 1,4 ml) y se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N (1,5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se conc. para proporcionar ácido 3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoilamino}-propiónico (Isómero 2) (0,0706 g, 90%) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN): 540,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 72**20 Ácido (\pm)-3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoilamino}-propiónico**

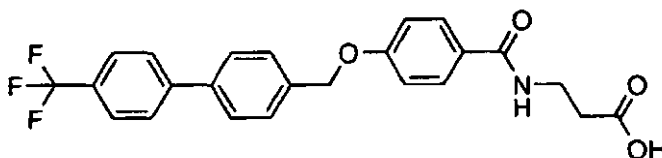
Etapa A. Éster metílico del ácido (R,S)-3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoilamino}-propiónico

5 Una solución de (±)-2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etanol (0,184 g, 0,527 mmol), éster metílico del ácido 3-(4-hidroxibenzoilamino)-propiónico (0,136 g, 0,608 mmol) y trifenilfosfina (0,208 g, 0,791 mmol) en tolueno (8,0 ml) se trató con 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 0,206 g, 0,817 mmol) y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2 x) y salmuera (1 x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cargó en gel de sílice y se eluyó con hexanos usando un gradiente de EtOAc al 25% a EtOAc al 100% para dar éster metílico del ácido (±)-3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoilamino}-propiónico (0,091 g, 31%) en forma de una espuma de color blanco. EM (EN): 554,0 [M+H]⁺.

10 Etapa B. Ácido (R,S)-3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoilamino}-propiónico

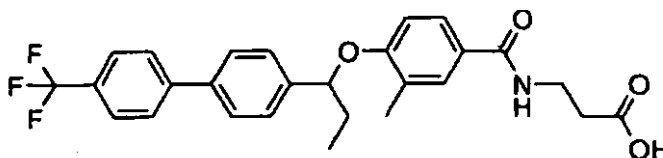
A una mezcla de éster metílico del ácido (±)-3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoilamino}-propiónico (0,0834 g, 0,151 mmol) en THF (1,0 ml) se le añadió LiOH (acuoso 1 N, 0,4 ml) y se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N (0,5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se conc. para proporcionar ácido (±)-3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoilamino}-propiónico (0,0814 g, 71%) en forma de un sólido de color blanco. EM (EN): 540,3 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 72.

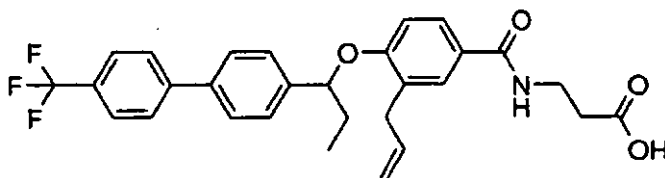
Ejemplo 73**Ácido (R,S)-3-{4-[4-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)metoxi]-benzoilamino}-propiónico**

20

EM (EN): 442,2 [M-H]⁻.

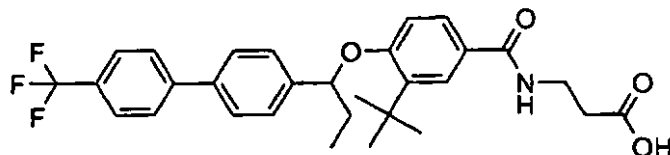
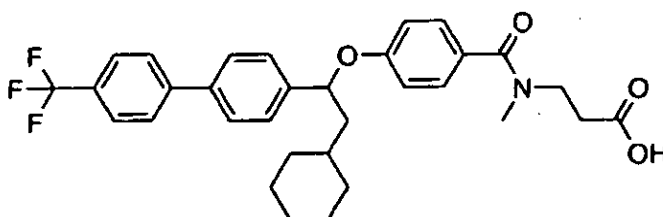
Ejemplo 74**Ácido (R,S)-3-{3-Metil-4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-propoxi]-benzoilamino}-propiónico**

25 EM (EN): 484,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 75**Ácido (R,S)-3-{3-Alil-4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-propoxi]-benzoilamino}-propiónico**

EM (EN): 510,3 [M-H]⁻.

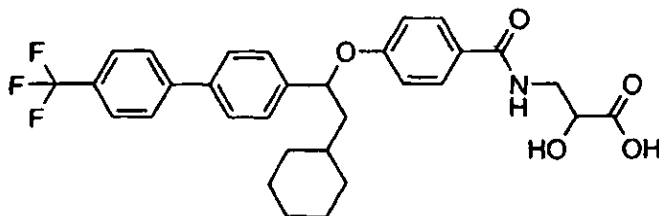
30

Ejemplo 76**Ácido (R,S)-3-{3-*terc*-butil-4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-propoxi]-benzoilamino}-propiónico**EM (EN): 526,3 [M-H]⁻.5 **Ejemplo 77****Ácido (±)-3-{4-[2-Ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoil}-metil-amino)-propiónico****Etapa A. Éster *terc*-butílico del ácido (R,S)-3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoil}-metil-amino)-propiónico**

- 10 Una solución de éster *terc*-butílico del ácido (±)-3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoilamino}-propiónico (0,0910 g, 0,153 mmol) en dimetilformamida (1,0 ml) a 0 °C se trató con NaH (1 punta de espátula pequeña). Después de 25 min, se añadió MeI (0,0240 ml, 0,385 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (ac.) (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (1 x), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se conc. El residuo se cargó en gel de sílice y se eluyó con hexanos usando un gradiente de EtOAc al 10% a EtOAc al 60%, dando *terc*-butil éster del ácido (±)-3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoil}-metil-amino)-propiónico (7,4 mg, 8%) en forma de un sirope transparente. EM (EN): 554,0 [M+H - (t-Bu)]⁺.

Etapa B. Ácido (R,S)-3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoil}-metil-amino)-propiónico

- 20 A una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido (±)-3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoil}-metil-amino)-propiónico (7,4 mg, 0,012 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió LiOH (acuoso 1 N, 0,5 ml) y se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N (1,0 ml), se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se conc. para proporcionar ácido (±)-3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoil}-metil-amino)-propiónico (4,6 mg, 68%) en forma de un sirope transparente. EM (EN): 554,2 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo 78****Ácido (R,S)-3-{4-[3-etil-1-(4-trifluorometil-bifenil-4-il)-hexiloxi]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico****Etapa A. Éster etílico del ácido (R,S)-3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-3-metil-benzoilamino}-2-metil-propiónico**

- 30 Una solución de ácido (±)-4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoico (0,0813 g, 0,174 mmol) en THF (1,7 ml) se trató con 2-cloro-4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazina (CDMT, 0,0338 g, 0,193 mmol) y N-metil morfolina (NMM, 0,020 ml, 0,27 mmol). La mezcla se añadió a un matraz que contenía éster etílico del ácido (±)-3-amino-2-hidroxi-propiónico (0,0465 g, 0,274 mmol). Se añadieron más cantidades de NMM (0,030 ml, 0,273 mmol) y H₂O (0,4

ml) y la reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se disolvió en EtOAc (10 ml) y se lavó con HCl 0,1 N (2 x 10 ml), tampón fosfato pH = 7 (1 x) y salmuera (1 x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se cargó en gel de sílice y se eluyó con hexanos usando un gradiente de EtOAc al 10% a EtOAc al 60% para dar éster etílico del ácido (±)-3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-3-metil-benzoilamino}-2-metil-propiónico (0,0568 g, 56%) en forma de una espuma de color blanco. EM (EN): 582,3 [M-H].

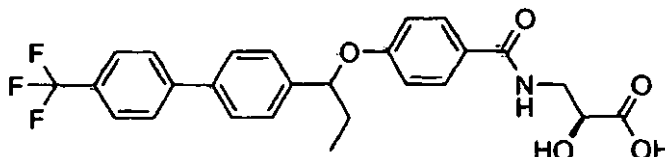
Etapa B. Ácido (R,S)-3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico

A una mezcla de éster etílico del ácido (±)-3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-3-metil-benzoilamino}-2-metil-propiónico (0,0571 g, 0,0978 mmol) en THF (1,0 ml) se le añadió LiOH (acuoso 1 N, 1,0 ml) y se agitó a TA durante 4 d. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N (1,0 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido (+)-3-{4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico (0,0474 g, 87%) en forma de una espuma de color blanco. EM (EN): 554,3 [M-H].

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 78.

Ejemplo 79

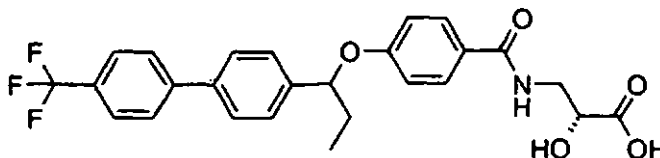
Ácido 2-(S)-hidroxi-3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-propoxi]-benzoilamino}-propiónico



EM (EN): 486,3 [M-H].

Ejemplo 80

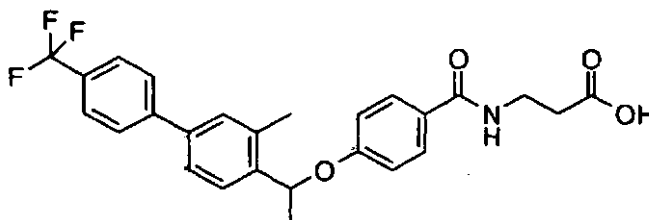
Ácido 2-(R)-hidroxi-3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-propoxi]-benzoilamino}-propiónico



EM (EN): 486,3 [M-H].

Ejemplo 81

Ácido (R,S)-3-{4-[1-(3-Metil-4'-trifluorometilbifenil-4-il)etoxi]benzoil-amino}propiónico



Etapa A. (3-{4-[1-(3-Metil-4'-trifluorometilbifenil-4-il)butoxi]benzoilamino})propionato de (R,S)-metilo

A una solución de (R,S)-1-(3-metil-4'-trifluorometilbifenil-4-il)butan-1-ol (157 mg, 0,56 mmol) en tolueno (5,6 ml) se le añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 212 mg, 0,84 mmol) a temperatura ambiente, seguido de la adición de trifetilfosfina (220 mg, 0,84 mmol) y 3-(4-hidroxibenzoilamino)propionato de metilo (125 mg, 0,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla se trató con agua, se extrajo en diclorometano, se secó y se concentró, después se cargó sobre gel de sílice y se eluyó usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo del

0% al 65% para dar (3-{4-[1-(3-metil-4'-trifluorometilbifenil-4-il)-butoxi]benzoilamino})propionato de (R,S)-metilo (114 mg).

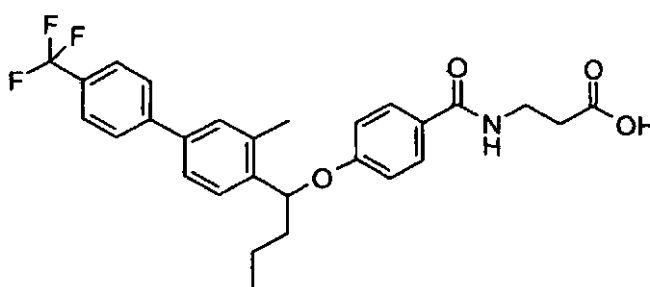
Etapa B. Ácido (R,S)-3-{4-[1-(3-metil-4'-trifluorometilbifenil-4-il)-etoxi]benzoilamino}propiónico

- 5 A una mezcla de (3-{4-[1-(3-metil-4'-trifluorometilbifenil-4-il)-butoxi]benzoilamino})propionato de (R,S)-metilo (110 mg, 0,227 mmol) en metanol (2,27 ml) se le añadió hidróxido sódico (acuoso 5 N, 0,228 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N (1,2 ml), dando como resultado la precipitación del compuesto del título, que se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío (66 mg). EM (EN): 471,9 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 81.

10 **Ejemplo 82**

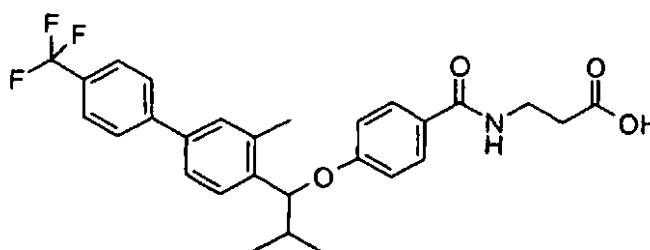
Ácido (R,S)-3-{4-[1-(3-metil-4'-trifluorometilbifenil-4-il)butoxi]benzoil-amino}propiónico



MS(ES): 499,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 83

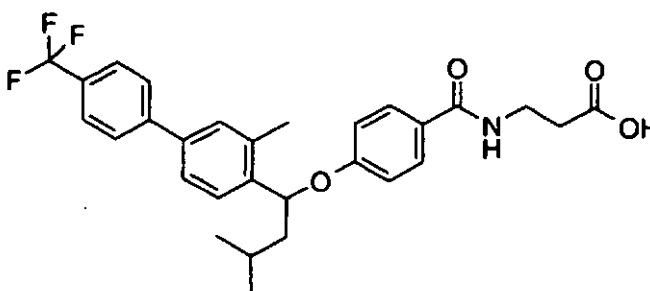
- 15 **Ácido (R,S)-3-{4-[2-metil-1-(3-metil-4'-trifluorometilbifenil-4-il)propoxi]benzoilamino}-propiónico**



MS(ES): 499,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 84

Ácido (R,S)-3-{4-[3-metil-1-(3-metil-4'-trifluorometilbifenil-4-il)butoxi]benzoil-amino}propiónico

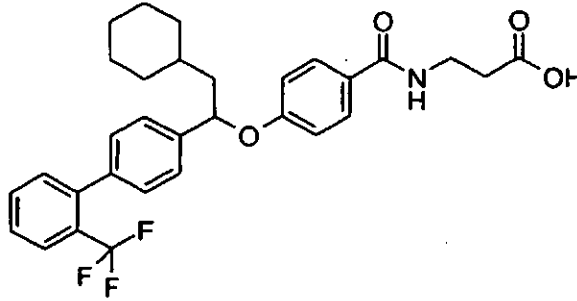


20

EM (EN): 514,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 85

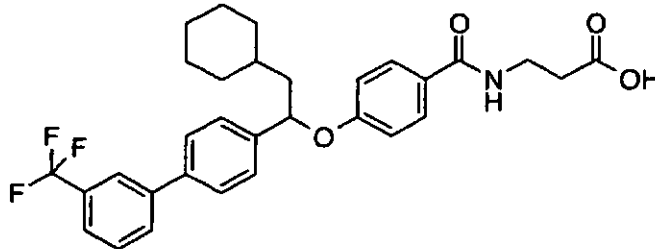
Ácido (R,S)-3-[4-[2-ciclohexil-1-(2'-trifluorometilbifenil-4-il)etoxi]benzoil-amino]propiónico



EM (EN): 539,9 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 86

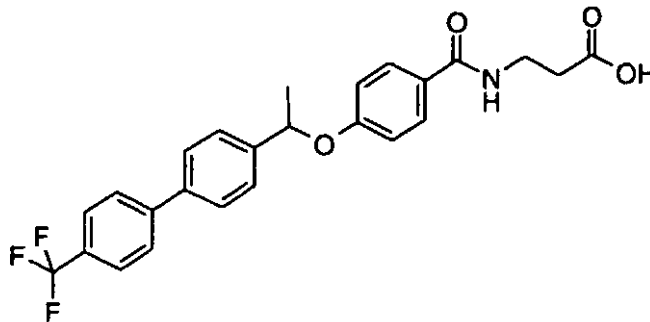
Ácido (R,S)-3-[4-[2-ciclohexil-1-(3'-trifluorometilbifenil-4-il)etoxi]benzoil-amino]propiónico



EM (EN): 540,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 87

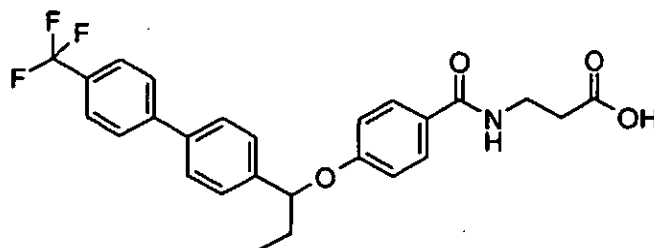
10 Ácido (R,S)-3-[4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)etoxi]benzoil-amino]propiónico

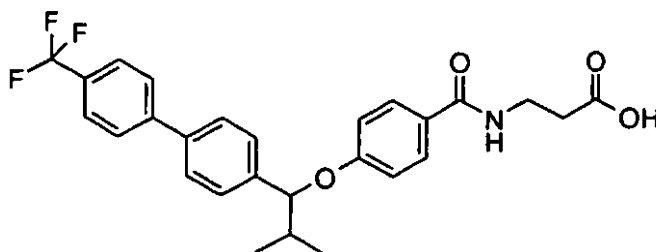
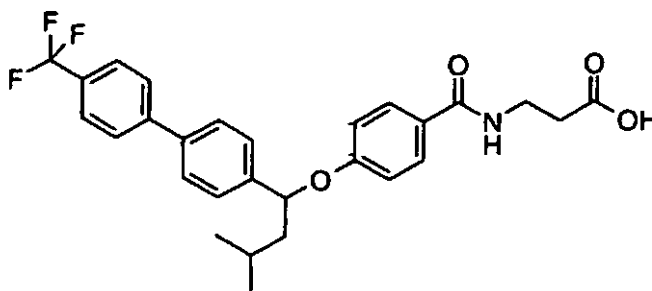
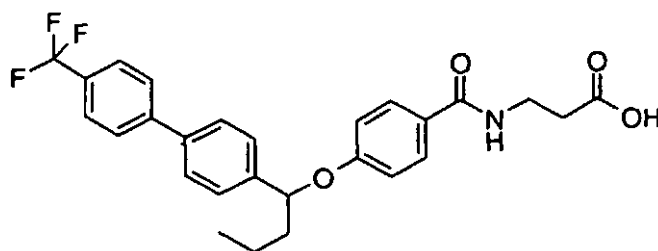
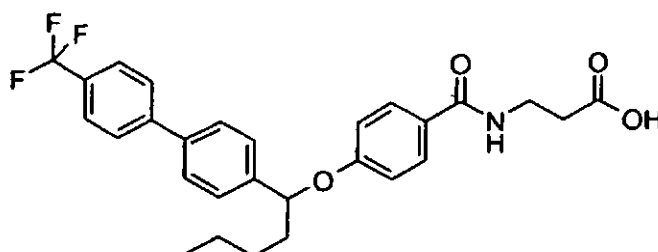


EM (EN): 457,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 88

Ácido (R,S)-3-[4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)-propoxi]benzoil-amino]propiónico

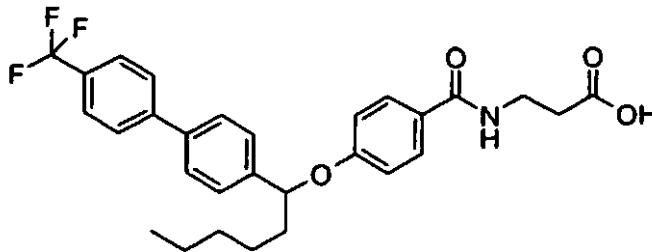


EM (EN): 471,6 [M+H]⁺.**Ejemplo 89****Ácido (R,S)-3-{4-[2-metil-1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)propoxi]benzoilamino}propiónico**5 EM (EN): 486,0 [M+H]⁺.**Ejemplo 90****Ácido (R,S)-3-{4-[3-metil-1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)butoxi]benzoil-amino}propiónico**EM (EN): 500,0 [M+H]⁺.10 **Ejemplo 91****Ácido (R,S)-3-{4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)butoxi]benzoilamino}propiónico**EM (EN): 485,9 [M+H]⁺.**Ejemplo 92**15 **Ácido (R,S)-3-{4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)pentiloxi]benzoilamino}propiónico**

EM (EN): 499,6 [M+H]⁺.

Ejemplo 93

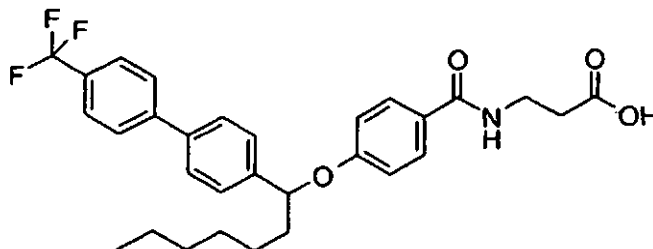
Ácido (R,S)-3-[4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)hexiloxi]benzoilamino]propiónico



5 EM (EN): 513,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 94

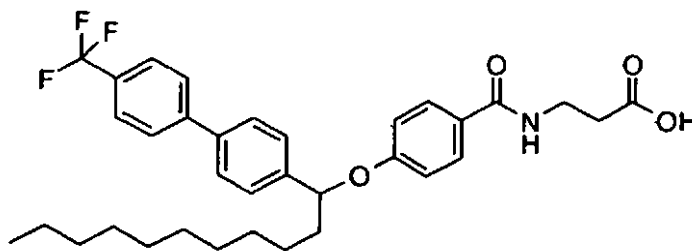
Ácido (R,S)-3-[4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)heptiloxi]benzoilamino]propiónico



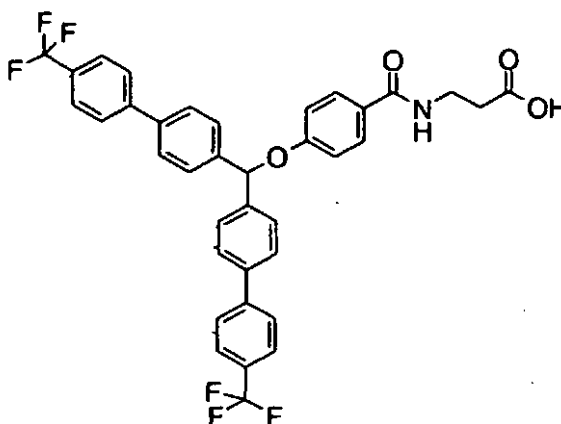
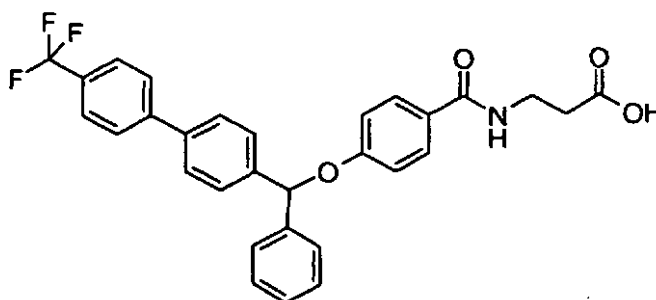
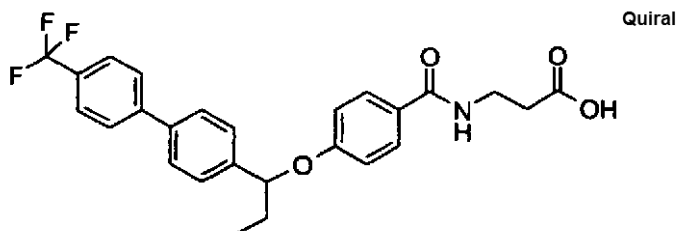
EM (EN): 527,8 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 95**

Ácido (R,S)-3-[4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)undeciloxi]benzoilamino]propiónico



EM (EN): 584,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 96**Ácido 3-{4-[bis-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)metoxi]benzoilamino}propiónico**EM (EN): 664,2 [M+H]⁺.**5 Ejemplo 97****Ácido (R,S)-3-{4-[fenil-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)metoxi]benzoilamino}propiónico**EM (EN): 519,9 [M+H]⁺.**Ejemplo 98****10 Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)propoxi]benzoilamino}propiónico, Isómero 1****EtapA A. 3-{4-[1-(4'-Trifluorometilbifenil-4-il)propoxi]benzoilamino}propionato de etilo (Isómero 1)**

15 Se separó (R,S)-3-{4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)propoxi]benzoilamino}-propionato de etilo (224,3 mg) por HPLC quiral (columna: Chiralpak AD 4,6 x 150 mm; eluyente: isopropanol al 40% en heptano; caudal: 0,6 ml/min; longitud de onda de absorbanca UV: 250 nm) para proporcionar 3-{4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)propoxi]benzoilamino}propionato de etilo (Isómero 1) (51 mg). tiempo de retención de HPLC: 8,3 min.

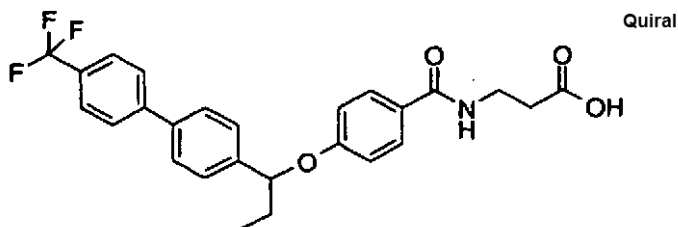
EtapA B. Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)propoxi]benzoilamino}propiónico (Isómero 1)

Una solución de 3-{4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)propoxi]benzoilamino}propionato de etilo (Isómero 1) (51 mg, 0,105 mmol) en THF (1,05 ml) se trató con NaOH 5 N (0,106 ml) y se agitó a TA durante una noche. La reacción se

neutralizó con HCl 1 N (0,53 ml) y se extrajo en diclorometano (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, dando el compuesto del título (10,1 mg). EM (EN): 471,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 99

Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)propoxi]benzoilamino}propiónico, Isómero 2



5

Etapa A. 3-{4-[1-(4'-Trifluorometilbifenil-4-il)propoxi]benzoilamino}propionato de etilo, Isómero 2

Se separó (R,S)-3-{4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)propoxi]benzoilamino}propionato de etilo (224,3 mg) por HPLC quiral (columna: Chiralpak AD 4,6 x 150 mm; eluyente: isopropanol al 40% en heptano; caudal: 0,6 ml/min; longitud de onda de absorbancia UV: 250 nm) para proporcionar 3-{4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)propoxi]benzoilamino}propionato de etilo (Isómero 2) (90 mg). Tiempo de retención de HPLC: 11,45 min.

10

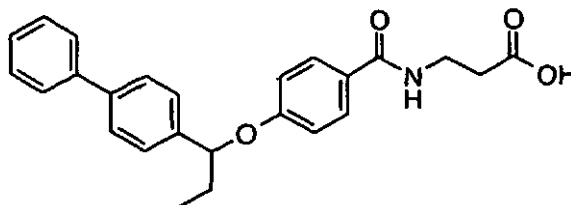
Etapa B. Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)propoxi]benzoilamino}propiónico, Isómero 2

Una solución de 3-{4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)propoxi]benzoilamino}propionato de etilo (Isómero 2) (90 mg, 0,185 mmol) en THF (1,85 ml) se trató con NaOH 5 N (0,186 ml) y se agitó a TA durante una noche. La reacción se neutralizó con HCl 1 N (0,93 ml) y se extrajo en diclorometano (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, dando el compuesto del título (79 mg). EM (EN): 472,1 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 100

Ácido (R,S)-3-[4-(1-Bifenil-4-il-propoxi)benzoilamino]propiónico



Etapa A. 3-[4-(1-Bifenil-4-il-propoxi)benzoilamino]propionato de (R,S)-terc-butilo

A una solución de 3-[4-(1-(4-bromofenil)propoxi]benzoilamino}propionato de (R,S)-terc-butilo (329,5 mg, 0,713 mmol) en tolueno/etanol (14,3/14,3 ml) se le añadió ácido fenilborónico (96 mg, 0,784 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (41,2 mg, 0,036 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se añadió carbonato potásico 2 N (0,713 ml). La mezcla de reacción se calentó durante 4 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, después se cargaron sobre gel de sílice y se eluyeron usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo del 0% al 70% para dar 3-[4-(1-bifenil-4-il-propoxi)benzoilamino]propionato de (R,S)-terc-butilo (290,4 mg).

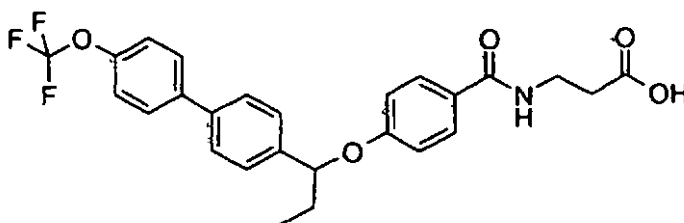
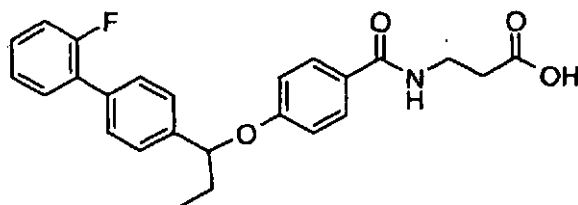
25

Etapa B. Ácido (R,S)-3-[4-(1-bifenil-4-il-propoxi)benzoilamino]propiónico

Una solución de 3-[4-(1-bifenil-4-il-propoxi)benzoilamino]propionato de (R,S)-terc-butilo (41 mg, 0,089 mmol) en THF (0,89 ml) se trató con NaOH 5 N (0,178 ml) y se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se neutralizó con HCl 1 N (0,89 ml), se enfrió a TA, se trató con agua y se extrajo en diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, dando el compuesto del título (35,8 mg). EM (EN): 403,9 [M+H]⁺.

30

El siguiente compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 100.

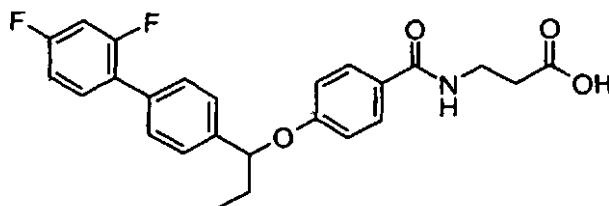
Ejemplo 101**Ácido (R,S)-3-{4-[1-(4'-trifluorometoxibifenil-4-il)propoxi]benzoilamino}propiónico**EM (EN): 487,9 [M+H]⁺.5 **Ejemplo 102****Ácido (R,S)-3-{4-[1-(2'-fluorobifenil-4-il)propoxi]benzoilamino}propiónico****Etapa A. 3-{4-[1-(2'-Fluorobifenil-4-il)propoxi] benzoilamino}propionato de (R,S)-*tert*-butilo**

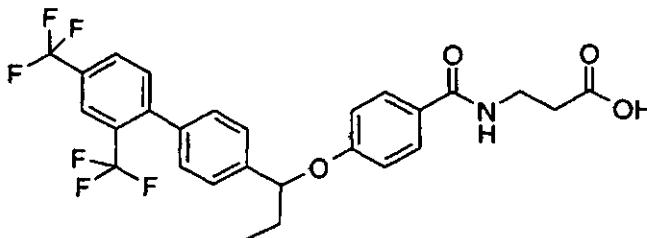
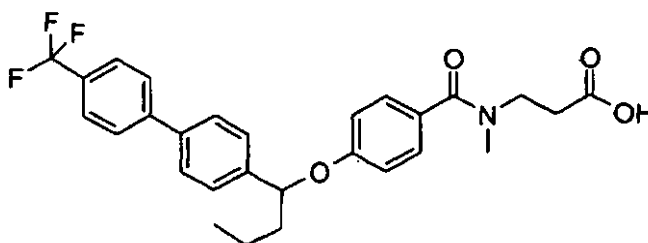
10 A una solución de 3-{4-[1-(4-bromofenil) propoxi] benzoilamino}propionato de (R,S)-*tert*-butilo (257,5 mg, 0,556 mmol) en THF (2,22 ml) se le añadieron ácido 2-fluorofenilborónico (117 mg, 0,834 mmol), fluoruro potásico (80 mg, 1,67 mmol), acetato de paladio (II) (3,7 mg, 0,017 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (11,7 mg, 0,033 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, después se cargaron en gel de sílice y se eluyeron usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo del 0% al 70% para dar 3-{4-[1-(2'-fluorobifenil-4-il)propoxi]benzoilamino}propionato de (R,S)-*tert*-butilo (222 mg).

Etapa B. Ácido (R,S)-3-{4-[1-(2'-fluorobifenil-4-il)propoxi]benzoilamino}propiónico

20 Una solución de 3-{4-[1-(2'-fluorobifenil-4-il)propoxi]benzoilamino}propionato de (R,S)-*tert*-butilo (64,5 mg, 0,135 mmol) en THF (1,35 ml) se trató con NaOH 5 N (0,270 ml) y se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se neutralizó con HCl 1 N (1,35 ml), se enfrió a TA, se trató con agua y se extrajo en diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, dando el compuesto del título (28,7 mg). EM (EN): 421,9 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 102.

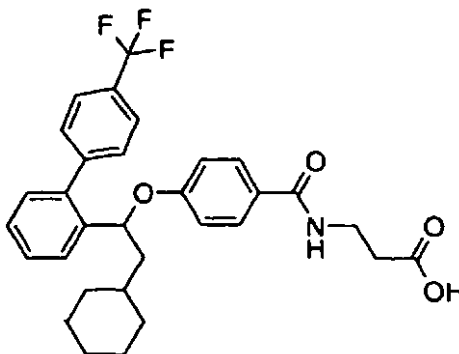
Ejemplo 10325 **Ácido (R,S)-3-{4-[1-(2',4'-difluorobifenil-4-il)propoxi]benzoilamino}propiónico**

Ejemplo 104**Ácido (R,S)-3-[4-[1-(2',4'-Bistrifluorometilbifenil-4-il)propoxi]benzoilamino]-propiónico**EM (EN): 540,0 [M+H]⁺.**5 Ejemplo 105****Ácido (R,S)-3-(metil-{4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)butoxi]benzoil}amino)propiónico****Etapa A. (R,S)-3-(Metil-{4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)butoxi]benzoil}amino)propionato**

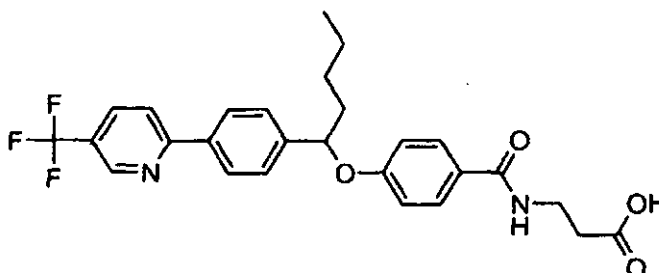
- 10 Una solución de ácido (R,S)-3-[4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)butoxi]benzoilamino]propiónico (105 mg, 9,217 mmol) en DMF (2,1 ml) en una atmósfera de N₂ se trató con NaH (al 60% en aceite mineral, 17 mg, 0,434 mmol) y se agitó durante 15 min. Después, se añadió yodometano (0,026 ml, 0,434 mmol) a la mezcla de reacción, que se agitó durante una noche, se inactivó con NH₄Cl ac., se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró, después se cargó gel de sílice y se eluyó usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo del 0% al 70% para dar 3-(metil-{4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)butoxi]benzoil}amino)propionato de (R,S)-metilo (17 mg).

15 Etapa B. Ácido (R,S)-3-(metil-{4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)butoxi]benzoil}amino)propiónico

A una mezcla de 3-(metil-{4-[1-(4'-trifluorometilbifenil-4-il)butoxi]benzoil}amino)propionato de (R,S)-metilo (16 mg, 0,031 mmol) en metanol (1 ml) se le añadió hidróxido sódico (acuoso 5 N, 0,032 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N, se extrajo en diclorometano, después se secó y se concentró para dar el compuesto del título (10,1 mg). EM (EN): 500,0 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 111**Ácido (R,S)-3-[4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-2-il)-etoxi]-benzoilamino]-propiónico**

Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar al Ejemplo , usando 2-Ciclohexil-1-(4'-trifluorometilbifenil-2-il)-etanol como material de partida en la etapa A. EM (EN): 538,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 112**Ácido (R,S)-3-(4-{1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico****Etapa A. 1-[4-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-pentan-1-ol**

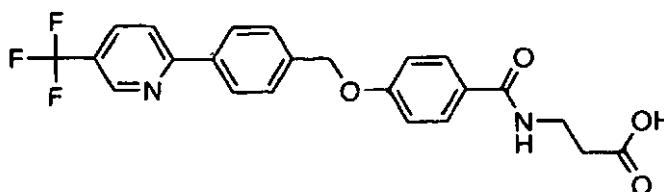
- 5 A una solución de 4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benzaldehído (1,0 g, 3,98 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (THF) (25 ml) que se había enfriado a 0 °C en un baño de hielo se le añadió gota a gota bromuro de n-butilmagnesio (8,0 ml, 16,0 mmol) con agitación en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La reacción se supervisó por HPLC y después de la consumición completa del aldehído, se detuvo con HCl 1 N. La mezcla se diluyó con éter etílico y agua, y después se extrajo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El compuesto del título se obtuvo después de cromatografía en columna (1,10 g o 3,20 mmol) con un rendimiento del 80%.
- 10

Etapa A. Éster metílico del ácido 3-(4-{1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico

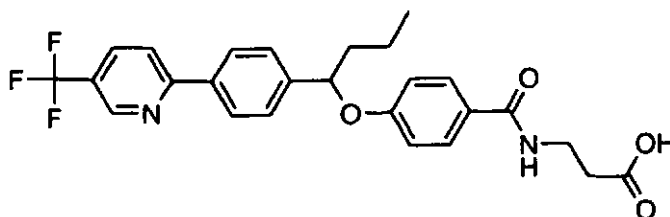
- 15 Una solución de éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-benzoilamino)-propiónico (232 mg, 1,04 mmol) y 1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-pentan-1-ol (258 mg, 0,830 mmol) en tolueno (5,0 ml) se desgasificó y se cargó con nitrógeno 3 veces. Se añadió tributilfosfina (0,310 ml, 1,50 mmol) a la mezcla de reacción, en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, seguido de la adición de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (316 mg, 1,50 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche, la mezcla se cargó sobre una columna de gel de sílice. El éster metílico del ácido 3-(4-{1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico (205 mg, 0,40 mmol), 47%, se obtuvo en forma purificada después de cromatografía en columna ultrarrápida.
- 20

Etapa B. Ácido 3-(4-{1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico

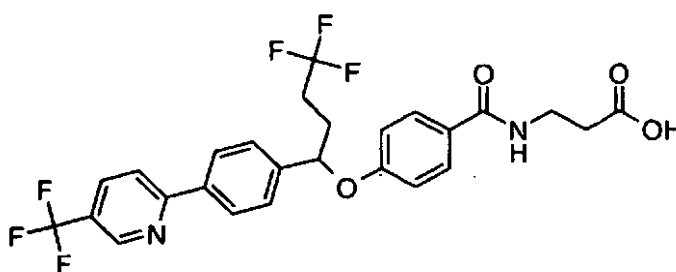
- 25 Se recogió éster metílico del ácido 3-(4-{1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico (50 mg) en THF (1,0 ml) y se trató con NaOH (1,0 ml, 5,0 N), después se sometió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl (1,0 ml, 5,0 N), se extrajo con éter etílico, se secó sobre sulfato sódico. La concentración dio el compuesto del título. EM (EN): 499,2 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 113**Ácido 3-(4-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-benciloxi]-benzoilamino)-propiónico**

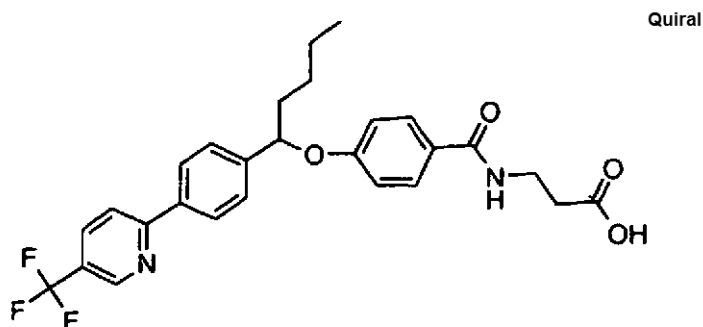
- 30 Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 112, usando [4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-metanol como material de partida den la Etapa B. EM (EN): 443,1 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 114**Ácido (R,S)-3-(4-{1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico**

5 Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 112 usando PrMgCl como material de partida den la Etapa A. EM (EN): 485,2 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

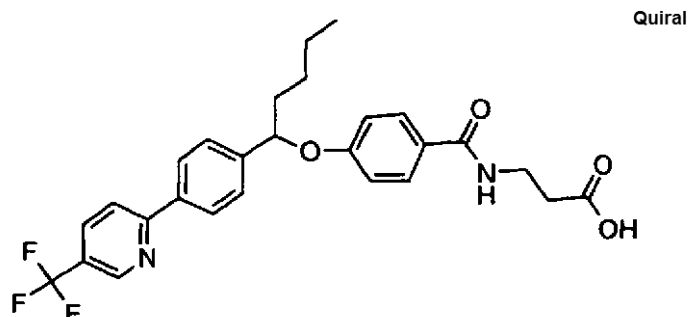
Ejemplo 115**Ácido (R,S)-3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico**

10 Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 112, usando CF₃CH₂CH₂MgBr como material de partida den la Etapa A. EM (EN): 539,2 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

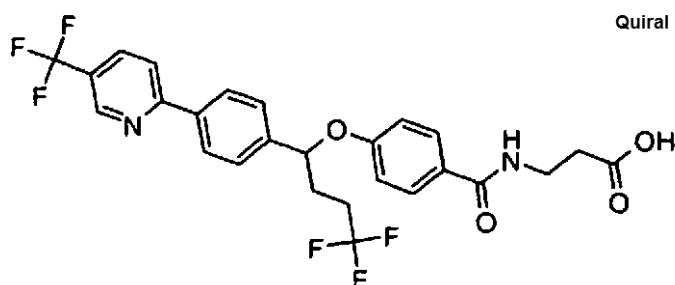
Ejemplo 116**Ácido 3-(4-{1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 1**

15 El éster metílico del ácido 3-(4-{1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico racémico se redisolvió en una columna Chiralpak AD-H (0,46 x 15 cm) con un caudal de 0,6 ml/min y detección a 260 nm. Se eluyó con alcohol isopropílico en heptano y se concentraron las fracciones para proporcionar un enantiómero purificado del éster (isómero 1, >99% ee). La hidrólisis del enantiómero purificado del éster proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN): 501,2 [M+H]⁺, 499,2 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

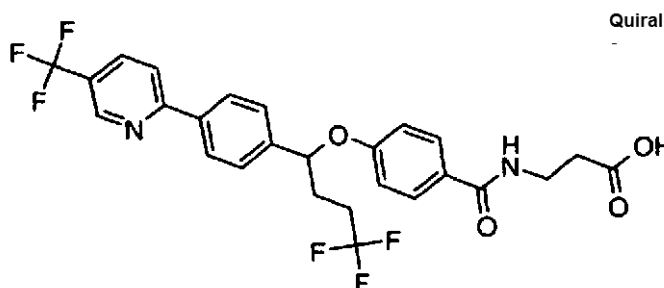
20

Ejemplo 117**Ácido 3-(4-{1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 2**

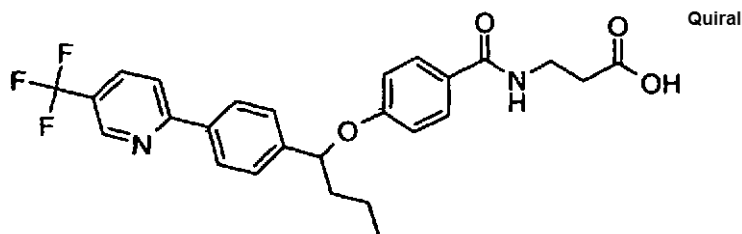
5 Este compuesto se fabricó por el procedimiento general que se ilustra en el ejemplo 116, resolviendo éster metílico del ácido 3-(4-{1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-pentiloxi}-benzoilamino)-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (0,46 x 15 cm) con un caudal de 0,6 ml/min y detección a 260 nm. Se eluyó con alcohol isopropílico en heptano (isómero 2, >99% ee). EM (EN): 499,2 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 118**Ácido 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 1**

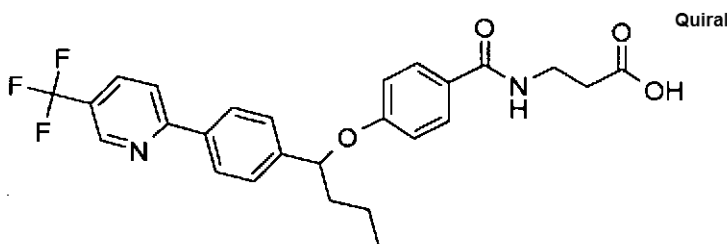
10 Este compuesto se fabricó por el procedimiento general que se ilustra en el ejemplo 116 resolviendo éster metílico del ácido 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (0,46 x 15 cm) con un caudal de 0,6 ml/min y detección a 260 nm. Se eluyó con alcohol isopropílico en heptano (isómero 1, 100% ee). EM (EN): 539,2 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 119**Ácido 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 2**

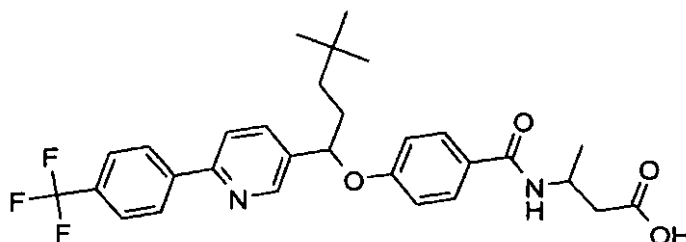
20 Este compuesto se fabricó por el procedimiento general que se ilustra en el ejemplo 64 resolviendo éster metílico del ácido 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (0,46 x 15 cm) con un caudal de 0,6 ml/min y detección a 260 nm. Se eluyó con alcohol isopropílico en heptano (isómero 2, 99,4% ee). EM (EN): 539,2 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 120**Ácido 3-(4-{1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 1**

5 Este compuesto se fabricó por el procedimiento general que se ilustra en el ejemplo 116 resolviendo éster metílico del ácido 3-(4-{1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (0,46 x 15 cm) con un caudal de 0,6 ml/min y detección a 260 nm. Se eluyó con alcohol isopropílico en heptano (isómero 1, 100% ee). EM (EN): 485,2 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 121**Ácido 3-(4-{1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 2**

10 Este compuesto se fabricó por el procedimiento general que se ilustra en el ejemplo 116 resolviendo éster metílico del ácido 3-(4-{1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenil]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (0,46 x 15 cm) con un caudal de 0,6 ml/min y detección a 260 nm. Se eluyó con alcohol isopropílico en heptano (isómero 2, 98,6% ee). EM (EN): 485,2 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 124**Ácido 3-(4-{4,4-dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentiloxi}-benzoilamino)-butírico**

EM (EN): 541,3 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por protón RMN

Etapa A. Éster metílico del ácido 4-{4,4-dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentiloxi}-benzoico

20 Se disolvieron 4,4-dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentan-1-ol (231 mg, 0,69 mmol) y 4-hidroxiibenzoato de metilo (130 mg, 0,86 mmol) en tolueno anhidro (5 ml). La mezcla se desgasificó y se cargó con nitrógeno 3 veces. Se añadió tributil-fosfina (0,250 ml, 1,03 mmol) a la mezcla de reacción en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, seguido de la adición de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (259 mg, 1,03 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche, la mezcla se cargó sobre una columna de gel de sílice. El éster metílico del ácido 4-{4,4-dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentiloxi}-benzoico se obtuvo en forma pura después de cromatografía en columna ultrarrápida.

25

Etapa B. Separación Quiral

5 El éster metílico del ácido 4-{4,4-dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentiloxi}-benzoico se resolvió en una columna Chiralpak AD-H (0,46 x 15 cm) con un caudal de 0,6 ml/min y detección a 260 nm. Se eluyó con acetonitrilo en alcohol 3A y se concentraron las fracciones para proporcionar un enantiómero purificado del éster (isómero 1, >99% ee e isómero 2, >99% ee).

Etapa C. Ácido 4-{4,4-dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentiloxi}-benzoico

10 Se recogió 4-{4,4-dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentiloxi}-benzoico éster metílico del ácido (isómero 2) en THF (1,0 ml) y se trató con NaOH (1,0 ml, 5,0 N), después se sometió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl (1,0 ml, 5,0 N), se extrajo con éter etílico, se secó sobre sulfato sódico. La concentración dio el compuesto del título, (180 mg, 0,38 mmol), 55%.

Etapa D. Éster metílico del ácido 3-(4-{4,4-dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentiloxi}-benzoilamino)-butírico

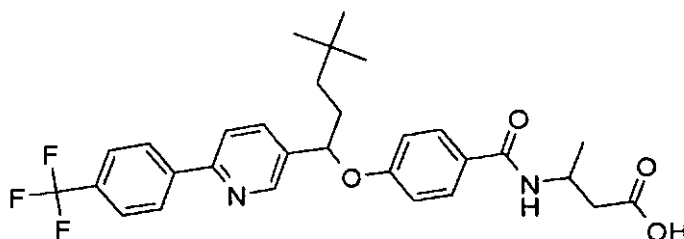
15 El ácido 4-{4,4-dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentiloxi}-benzoico (95 mg, 0,21 mmol), clorodimetoxi-triazina (CDMT) (37 mg, 0,21 mmol) y 4-metilmorfolina (25 ul, 0,23 mmol) se combinaron en DCM anhidro, en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó en agitación en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadieron éster metílico del ácido 3-amino-butírico (26 mg, 0,23 mmol) y 4-metilmorfolina (50 ul, 0,47 mmol) a la mezcla de reacción y se dejaron en agitación a temperatura ambiente. Se añadió un poco de agua (volumen <10%) para ayudar a la solubilidad. La reacción se supervisó por HPLC y después de la consumición completa del ácido, la reacción se diluyó con DCM y agua, y se enjuagó con HCl 1 N. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, después se filtró y se concentró. El éster metílico del ácido 3-(4-{4,4-dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentiloxi}-benzoilamino)-butírico se aisló después de cromatografía en columna.

Etapa E. Ácido 3-(4-{4,4-dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentiloxi}-benzoilamino)-butírico

25 Se recogieron éster metílico del ácido 3-(4-{4,4-dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentiloxi}-benzoilamino)-butírico en THF (1,0 ml) y se trataron con NaOH (1,0 ml, 5,0 N), después se sometieron a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl (1,0 ml, 5,0 N), se extrajo con éter etílico, se secó sobre sulfato sódico. La concentración dio el compuesto del título, (163 mg, 0,15 mmol) 72% en 2 etapas. EM (EN): 541,3 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 125

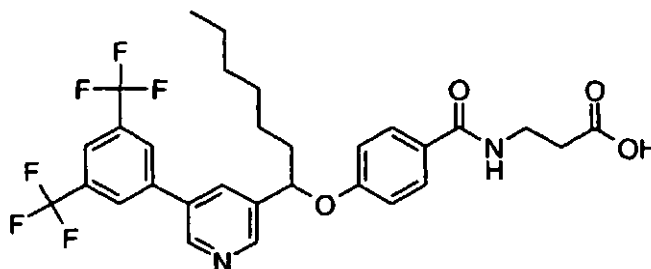
30 **Ácido 3-(4-{4,4-dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-pentiloxi}-benzoilamino)-butírico**



Este compuesto se fabricó por un procedimiento similar al del Ejemplo 124, usando el isómero 1 como material de partida den la Etapa C. EM (EN): 541,3 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 127

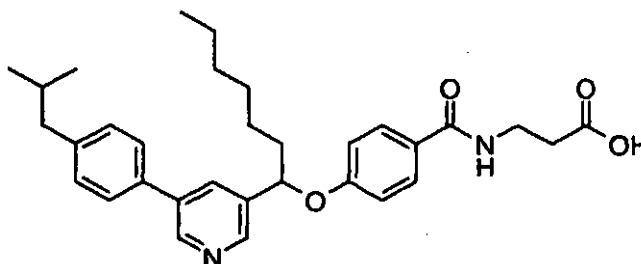
Ácido (R,S)-3-(4-{1-[5-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico



5 Este compuesto se fabricó de una manera similar al ejemplo 25, usando éster metílico del ácido 5-bromo-nicotínico como material de partida en la etapa A, bromuro de n-hexilmagnesio como reactivo en la etapa B y ácido 3,5-bistrifluorometilfenilborónico como reactivo en la etapa E. EM (EN): 595,15 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 128

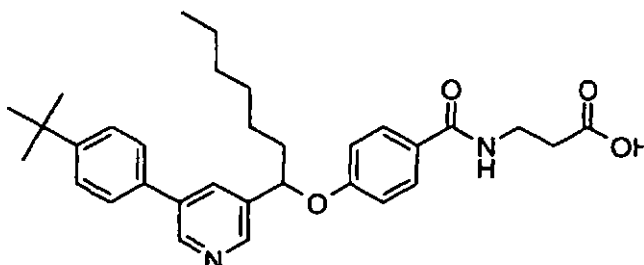
Ácido (R,S)-3-(4-{1-[5-(4-isobutil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico



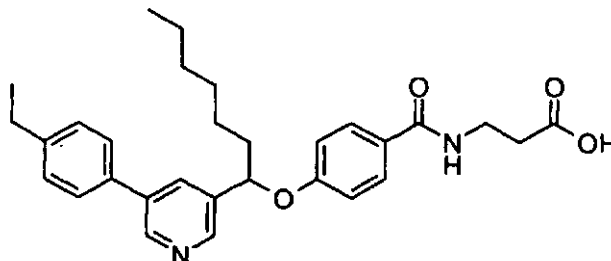
10 Este compuesto se fabricó de una manera similar al ejemplo 24 usando éster metílico del ácido 5-bromo-nicotínico como material de partida en la Etapa A, bromuro de n-hexilmagnesio como reactivo en la Etapa B y ácido 4-isobutilfenilborónico como reactivo en la etapa E. EM (EN): 515,26 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 129

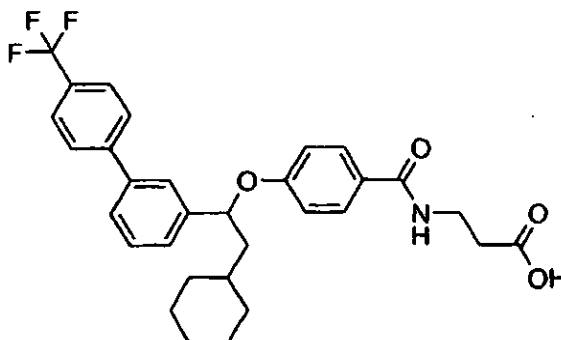
Ácido (R,S)-3-(4-{1-[5-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico



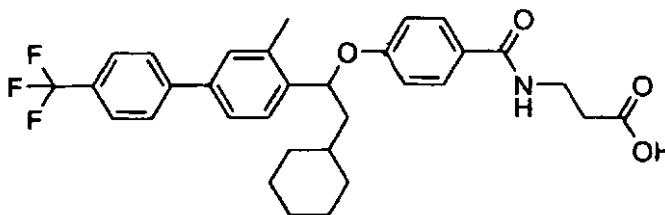
20 Este compuesto se fabricó de una manera similar al ejemplo 25, usando éster metílico del ácido 5-bromo-nicotínico como material de partida en la Etapa A, bromuro de n-hexilmagnesio como reactivo en la Etapa B y ácido 4-terc-butilfenilborónico como reactivo en la etapa E. EM (EN): 515,27 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 130**Ácido (R,S)-3-(4-{1-[5-(4-etil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico**

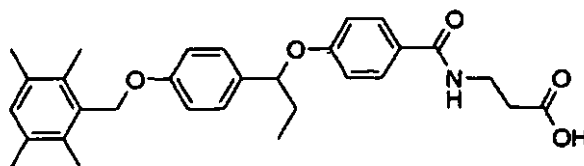
5 Este compuesto se fabricó de una manera similar al ejemplo 25 usando éster metílico del ácido 5-bromo-nicotínico como material de partida en la Etapa A, bromuro de n-hexilmagnesio como reactivo en la etapa B y ácido 4-etilfenilborónico como reactivo en la etapa E. EM (EN): 487,24 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 131**Ácido (R,S)-3-(4-[2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-etoxi]-benzoilamino)-propiónico**

10 Este compuesto se preparó de manera similar al Ejemplo 72, usando 2-ciclohexil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-etanol como material de partida en la Etapa A. EM (EN): 538,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 132**Ácido (R,S)-3-(4-[2-ciclohexil-1-(3-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etoxi]-benzoilamino)-propiónico**

15 Este compuesto se preparó de manera similar al Ejemplo 72, usando 2-ciclohexil-1-(3-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-etanol como material de partida en la Etapa A. EM (EN): 552,3 [M-H]⁻.

Ejemplo 133**Ácido (R,S)-3-(4-{1-[4-(2,3,5,6-tetrametil-benciloxi)-fenil]-propoxi}-benzoilamino)-propiónico**

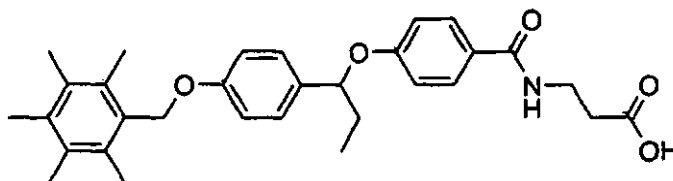
5 A una solución de 1-[4-(2,3,5,6-tetrametil-benciloxi)-fenil]-propan-1-ol racémico (596 mg, 2 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 756 mg, 3 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de tributil-fosfina (0,75 ml, 3 mmol) y 3-(4-Hidroxibenzoilamino)propionato de metilo (669 mg, 3 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se aisló sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos con un gradiente de 0% de acetato de etilo a 50% de acetato de etilo para dar éster metílico del ácido

10 3-(4-{1-[4-(2,3,5,6-tetrametil-benciloxi)-fenil]-propoxi}-benzoilamino)-propiónico. El producto de éster se recogió en metanol (2 ml), se trató con hidróxido sódico (acuoso 5 N, 1 ml) durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se acidificó con HCl 5 N (1,1 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron y se concentraron, dando el compuesto del título (89 mg). EM (EN): 490,29 [M+H]⁺.

El siguiente compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 133:

Ejemplo 134

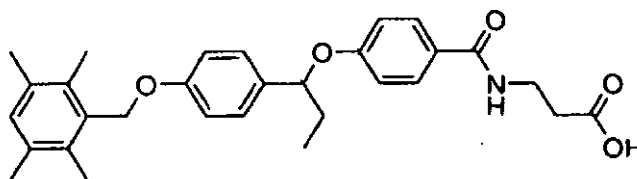
15 **Ácido (R,S)-{4-[1-(4-pentametilfenilmetoxi)-fenil]-propoxi}-benzoilamino}-propiónico**



EM (EN): 502,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 135

Ácido 3-(4-{1-[4-(2,3,5,6-tetrametil-benciloxi)-fenil]-propoxi}-benzoilamino)-propiónico, isómero 1



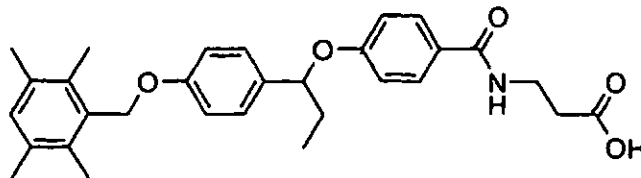
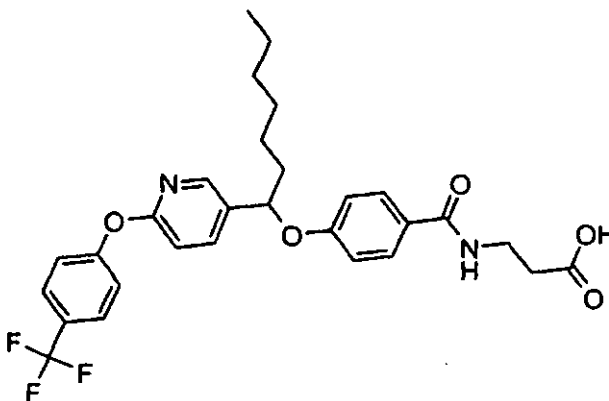
20

Separación Quiral

El éster metílico del ácido (3-(4-{1-[4-(2,3,5,6-tetrametil-benciloxi)-fenil]-propoxi}-benzoilamino)-propiónico racémico se resolvió en una columna Chiralpak AD (4,6 x 150 mm). Se eluyó con Alcohol 3A/Heptano (15/85) y se concentraron las fracciones para proporcionar un enantiómero purificado del éster (isómero 1, 99,8% ee). La

25 hidrólisis del enantiómero purificado del éster proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN): 490,31 [M+H]⁺.

El siguiente compuesto enantioméricamente purificado se obtuvo mediante una separación quiral similar usando una columna Chiralpak AD (4,6 x 150 mm):

Ejemplo 136**Ácido 3-(4-{1-[4-(2,3,5,6-tetrametil-benciloxi)-fenil]-propoxi}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1**EM (EN): 490,30 [M+H]⁺.**5 Ejemplo 137****Ácido (R,S)-3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico****Etapa A. 1-[6-(4-Trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il]-heptan-1-ona**

10 A una solución de 1-(6-cloro-piridin-3-il)-heptan-1-ona (2,5 g, 11,1 mmol) en 1-metil-2-pirrolidiona anhidra (NMP) (50 ml) se le añadió $\alpha\alpha$ -trifluoro creosol (3,6 g, 22,2 mmol), seguido de carbonato de cesio (7,8 g, 22,2 mmol) con agitación en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó 100 °C en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se supervisó por HPLC y después de la consumición completa del cloruro, se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua, después se extrajo en una solución 0,1 N de NaOH. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró. El compuesto del título se obtuvo después de cromatografía en columna (1,45 g o rendimiento del 37%).

Etapa B. 1-[6-(4-Trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il]-heptan-1-ol

20 Se disolvió 1-[6-(4-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il]-heptan-1-ona (1,45 g, 4,13 mmol) en etanol deuterado (20 ml) a temperatura ambiente, después se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Después, se añadió cuidadosamente borohidruro sódico (0,132 g, 4,13 mmol) en pequeñas porciones. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se supervisó por HPLC. Después de la consumición completa del material de partida, la reacción se detuvo cuidadosamente con agua y se diluyó con acetato de etilo. El etanol se eliminó y el residuo se extrajo con acetato de etilo, se lavó, se secó y se concentró. El 1-[6-(4-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il]-heptan-1-ol (1,29 g, 3,65 mmol, 88%), se obtuvo de forma purificada después de cromatografía en columna ultrarrápida.

Etapa C. Éster metílico del ácido 3-(4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico

25 Una solución de éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-benzoilamino)-propiónico (140 mg, 0,62 mmol) y 1-[6-(4-trifluorometil-fenoxi)-piridin-3-il]-heptan-1-ol (175 mg, 0,496 mmol) en tolueno (2,0 ml) se desgasificó y se cargó con nitrógeno 3 veces. Se añadió tributilfosfina (0,187 ml, 0,744 mmol) a la mezcla de reacción en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, seguido de la adición de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (187 mg, 0,744 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche, la mezcla se cargó sobre una columna de gel de sílice. La cromatografía dio el compuesto del título (136 mg).

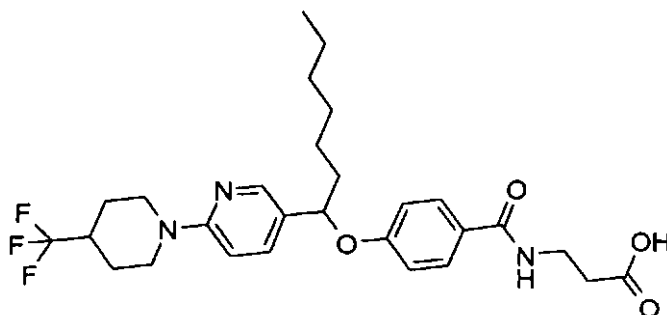
Etapa D. Ácido (R,S)-3-(4-((4-*tert*-butil-fenil)-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-metoxi)-benzoilamino)-propiónico

5 Se recogió éster metílico del ácido 3-(4-{1-[2-(4-trifluorometil-fenil)-pirimidin-5-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico (50 mg) en THF (1,0 ml) y se trató con NaOH (1,0 ml, 5,0 N), después se sometió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl (1,0 ml, 5,0 N), se extrajo con éter etílico, se secó sobre sulfato sódico. La concentración dio el compuesto del título. EM (EN): 543,2 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 137:

Ejemplo 138

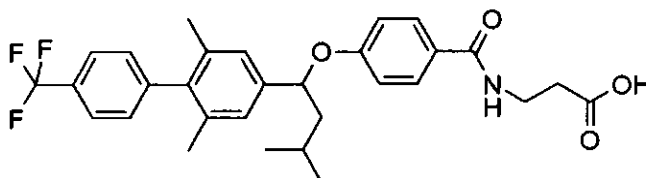
10 **Ácido (R,S)-3-{4-[1-(4-trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2]bipiridinil-5'-il)-heptiloxi]-benzoilamino}-propiónico**



EM (EN): 534,24 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 139

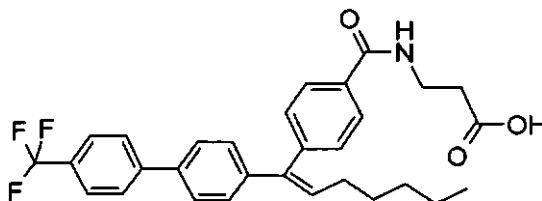
15 **Ácido (R,S)-3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-3-metil-butoxi]-benzoilamino}-propiónico**



20 A una solución de 1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-3-metil-butan-1-ol (270 mg, 0,8 mmol) en tolueno (8 ml) se le añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 304 mg, 1,21 mmol) a 0 °C, seguido de la adición de tributilfosfina (0,3 ml, 12,1 mmol) y éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-benzoilamino)-propiónico (215 mg, 0,96 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se aisló sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos con un gradiente de 0% de acetato de etilo a 100% de acetato de etilo para dar éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-3-metil-butoxi]-benzoilamino}-propiónico. El producto de éster se recogió en metanol (2 ml), se trató con hidróxido sódico (acuoso 5 N, 1 ml) durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se acidificó con HCl 5 N (1,1 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron y se concentraron para proporcionar 51 mg del compuesto del título. EM (EN): 528,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 141

Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-hept-1-enil]-benzoilamino}-propiónico



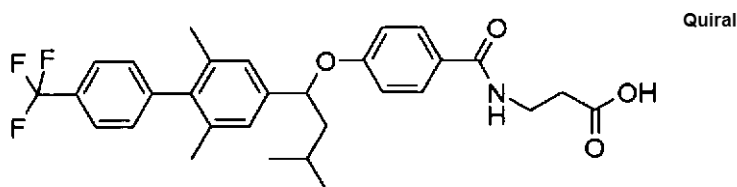
30

Etapa A. Éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-hept-1-enil]-benzoilamino}-propiónico

5 A una solución de éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-heptil]-benzoilamino}-propiónico (150 mg, 0,277 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió TFA (160 mg, 1,4 mmol). 5 min más tarde, se añadió gota a gota trietilsilano (161 mg, 1,4 mmol). 5 h más tarde, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaOH 1 N, agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (40 mg).

Etapa B. Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-hept-1-enil]-benzoilamino}-propiónico

10 A una mezcla de éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-hept-1-enil]-benzoilamino}-propiónico (40 mg) en metanol (2 ml) se le añadió hidróxido sódico (acuoso 5 N, 0,5 ml) y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y se acidificó con HCl 5 N (0,5 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico. La concentración dio el compuesto del título (30 mg). EM (EN): 508,3 [M+H]⁺.

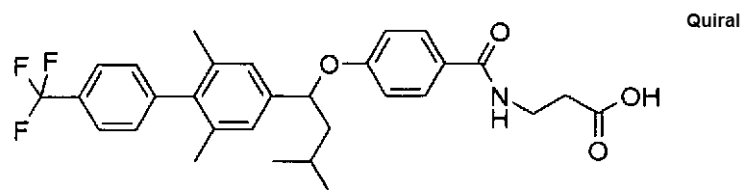
Ejemplo 143**Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-3-metil-butoxi]-benzoilamino}-propiónico, isómero 1**

15

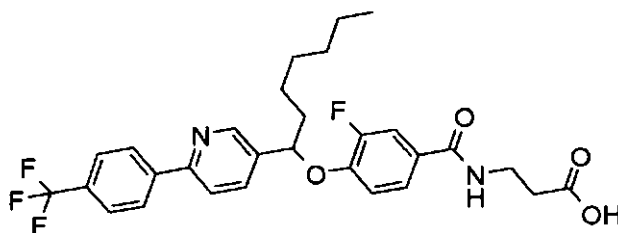
Separación Quiral

20 El éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-3-metil-butoxi]-benzoilamino}-propiónico se resolvió en una columna Chiralpak AD (4,6 x 150 mm). Se eluyó con alcohol isopropílico/heptano (10/90) y se concentraron las fracciones para proporcionar un enantiómero purificado del éster (isómero 1, >95% ee). La hidrólisis del enantiómero purificado del éster proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN): 528,3 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos enantioméricamente purificados se obtuvieron por separación quiral sustancialmente similar, usando una columna Chiralpak AD (4,6 x 150 mm) seguido de hidrólisis:

Ejemplo 144**25 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-3-metil-butoxi]-benzoilamino}-propiónico, isómero 2**

30 Este compuesto se preparó resolviendo éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-3-metil-butoxi]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD (4,6 x 150 mm). EM (EN): 528,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 147**Ácido (R,S)-3-(3-fluoro-4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico****Etapas A. Éster metílico del ácido 3-fluoro-4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoico**

- 5 Se combinaron 1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptan-1-ol (0,050 g, 0,15 mmol) y éster metílico del ácido 3-fluoro-4-hidroxi-benzoico (0,030 g, 0,18 mmol) en tolueno (0,5 ml). Se añadió 1,1'-(diazocarbonil)dipiperidina (0,057 g, 0,23 mmol), seguido de tributil-fosfina (0,06 ml, 0,23 mmol) en una atmósfera inerte. Se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la reacción con acetato de etilo, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-40%/hexano) para proporcionar 0,04 g del compuesto del título (57%).
- 10

Etapas B. Ácido 3-Fluoro-4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoico

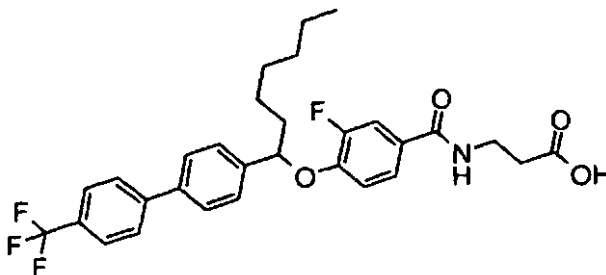
- Se añadió hidróxido sódico (5,0 N, 0,09 ml, 0,42 mmol) a éster metílico del ácido 3-fluoro-4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoico (0,04 g, 0,085 mmol) en metanol (2 ml). Se añadió tetrahidrofurano (1 ml) y se agitó durante cuatro horas. Se acidificó con HCl 1,0 N y se extrajo el compuesto deseado tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fracciones orgánicas con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 0,035 g (90%) del compuesto del título.
- 15

Etapas C. Éster metílico del ácido 3-(3-Fluoro-4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico

- Se combinaron ácido 3-fluoro-4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoico (0,033 g, 0,07 mmol), PyBOP (0,044 g, 0,084 mmol), clorhidrato del éster metílico del ácido 3-amino-propiónico (0,0195 g, 0,14 mmol) y trietilamina (0,04 ml, 0,28 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,5 ml). Se agitaron durante dieciséis horas a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica dos veces con agua después se lavó con una solución saturada de cloruro sódico. Se secó la fracción orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 30-80%/hexanos) para proporcionar 0,04 g del compuesto del título (99%).
- 20
- 25

Etapas D. Ácido 3-(3-fluoro-4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico

- Se añadió hidróxido sódico (5,0 N, 0,07 ml, 0,34 mmol) a éster metílico del ácido 3-(3-fluoro-4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico (0,038 g, 0,07 mmol) en metanol (0,5 ml) y se agitó durante tres horas. Se acidificó con HCl 1,0 N y se extrajo el compuesto deseado tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fracciones orgánicas con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 0,025 g (66%) del compuesto del título. EM (IEN) m/z 547,2 (M⁺+H).
- 30

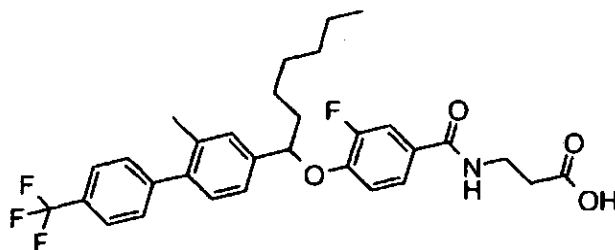
Ejemplo 148**Ácido (R,S)-3-(3-fluoro-4-{1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico**

- 35 Se añadió hidróxido sódico (5,0 N, 0,03 ml, 0,15 mmol) a éster etílico del ácido 3-(3-fluoro-4-{1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-heptiloxi}-benzoilamino)-propiónico (0,0172 g, 0,03 mmol) en etanol (0,5 ml) y se agitó durante tres horas. Se acidificó con HCl 1,0 N y se extrajo el compuesto deseado con tres veces acetato de etilo. Se secaron las fracciones orgánicas con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 0,015 g (92%)

del compuesto del título. EM (IEN) m/z 546,3 (M⁺+H).

Ejemplo 149

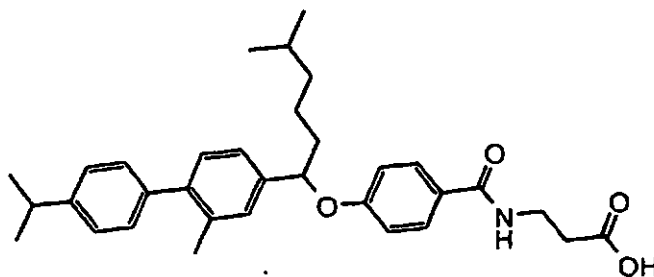
Ácido (R,S)-3-{3-fluoro-4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-heptiloxi]-benzoilamino}-propiónico



5 Se añadió hidróxido sódico (5,0 N, 0,03 ml, 0,15 mmol) a éster etílico del ácido 3-{3-fluoro-4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-heptiloxi]-benzoilamino}-propiónico (0,024 g, 0,041 mmol) en etanol (5 ml) y se agitó durante tres horas. Se acidificó con HCl 1,0 N y se extrajo el compuesto deseado tres veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,019 g (83%) del compuesto del título. EM (IEN) m/z 560,2 (M⁺+H).

10 Ejemplo 150

Ácido (R,S)-3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-il)-5-metil-hexiloxi]-benzoilamino}-propiónico



Etapa A. 4-Bromo-N-metoxi-3,N-dimetil-benzamida

15 Se disolvió éster metílico del ácido 4-bromo-3-metil-benzoico (6 g, 26,19 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (THF) (200 ml) y después se enfrió a -30 °C mientras se agitaba en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió en una porción clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (3,81 g, 39,29 mmol) a la solución. Se añadió lentamente cloruro de isopropilmagnesio (39 ml, solución 2 M en THF, 78,6 mmol) a la suspensión enfriada durante 1 h. Después de la consumición completa del material de partida, se añadió una solución al 30% de cloruro de amonio con agitación. La reacción se diluyó con éter dietílico y se extrajo. La fase orgánica se recogió y se lavó con agua fría (2 x) y salmuera.

20 Después, la solución se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. La 4-bromo-N-metoxi-3,N-dimetil-benzamida (5,94 g, 23,05 mmol) se obtuvo en forma purificada después de cromatografía en columna ultrarrápida.

Etapa B. 1-(4-Bromo-3-metil-fenil)-5-metil-hexan-1-ona

25 Se suspendió 4-bromo-N-metoxi-3,N-dimetil-benzamida (5,94 g, 23,05 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (200 ml) y se enfrió a 0 °C con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente 1-magnesio bromo-4-metil-pentano (23 ml, 1,5 M en tetrahidrofurano, 34,8 mmol) a la reacción durante 1 h. La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se supervisó por TLC. Después de la consumición completa del material de partida, la reacción se neutralizó cuidadosamente con ácido clorhídrico 1 N, se extrajo con éter dietílico, se lavó, se secó y se concentró. La 1-(4-bromo-3-metilfenil)-5-metil-hexan-1-ona (5,2 g, 18,4 mmol), rendimiento del 80%, se usó sin purificación adicional.

30 Etapa C. 1-(4-Bromo-3-metil-fenil)-5-metil-hexan-1-ol

35 Se disolvió 1-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-metil-hexan-1-ona (3,5 g, 12,4 mmol) en etanol y se enfrió a 0 °C mientras se agitaba en una atmósfera de nitrógeno. En el matraz se añadió borohidruro sódico (469 mg, 12,4 mmol), y la reacción se mantuvo a 0 °C durante 1 h, después se calentó lentamente a temperatura ambiente. La reacción se controló por HPLC. Después de la consumición completa del material de partida, la reacción se detuvo cuidadosamente con agua, el etanol se eliminó mediante un evaporador rotatorio y se extrajo con éter dietílico, se lavó, se secó y se concentró. El compuesto del título (3,33 g, 11,72 mmol), se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa D. Éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-metil-hexiloxi]-benzoilamino}-propiónico

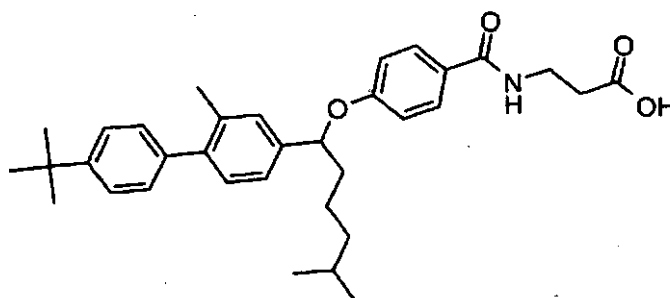
Una solución de éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-benzoilamino)-propiónico (805 mg, 3,61 mmol) y 1-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-metil-hexan-1-ol (824 mg, 2,89 mmol) en tolueno (15,0 ml) se desgasificó y se cargó con nitrógeno 3 veces. Se añadió tributilfosfina (1,1 ml, 4,33 mmol) a la mezcla de reacción en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C, seguido de la adición de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (1,1 g, 4,33 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche, la mezcla se cargó sobre una columna de gel de sílice. La cromatografía dio el compuesto del título (890 mg, 1,82 mmol).

Etapa E. Éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-il)-5-metil-hexiloxi]-benzoilamino}-propiónico

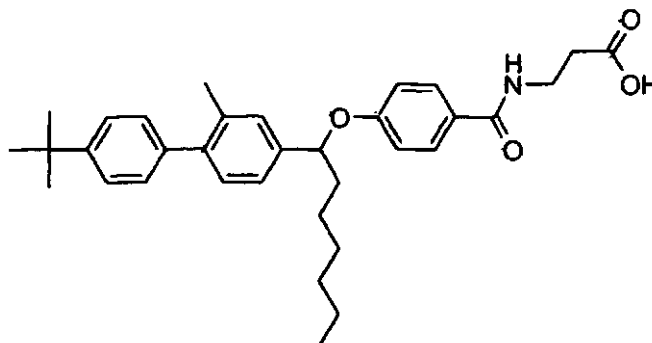
Se disolvió éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-metil-hexiloxi]-benzoilamino}-propiónico (460 mg, 0,940 mmol) en tolueno (2,5 ml), seguido de tetraquis trifenilfosfina paladio (46 mg, 0,0395 mmol), ácido 4-isopropilfenilborónico (308 mg, 1,88 mmol) y fluoruro potásico (109 mg, 1,88 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a reflujo, después se añadió el agua (2,5 ml). La reacción se controló por HPLC y después de que se completara, se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y después se añadió Celite, seguido de agua. Después, esta mezcla se filtró a través de una capa de Celite. La solución se separó en un embudo de decantación, después la fase orgánica se lavó con hidróxido sódico 0,1 N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (444 mg, 0,800 mmol).

Etapa F. Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-il)-5-metil-hexiloxi]-benzoilamino}-propiónico

Se recogió éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-il)-5-metil-hexiloxi]-benzoilamino}-propiónico (50 mg) en THF (1,0 ml) y se trató con NaOH (1,0 ml, 5,0 N), después se sometió a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl (1,0 ml, 5,0 N), se extrajo con éter etílico, se secó sobre sulfato sódico. La concentración dio el compuesto del título. EM (EN): 516,7 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 151**Ácido (R,S)-3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-metil-bifenil-4-il)-5-metil-hexiloxi]-benzoilamino}-propiónico**

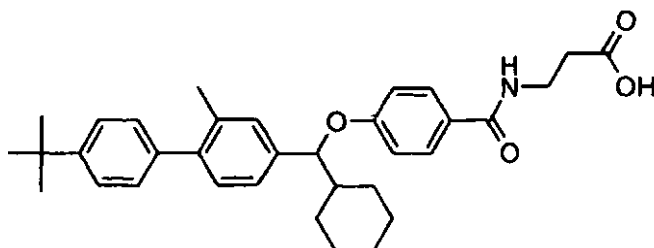
El compuesto del título se fabricó de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 150, etapa E, partiendo de éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3-metil-fenil)-5-metil-hexiloxi]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-tBu-fenilborónico. EM (EN): 530,7 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 152**Ácido (R,S)-3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-metil-bifenil-4-il)-heptiloxi]-benzoilamino}-propiónico**

El compuesto del título se fabricó de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 150, etapa D, partiendo de 1-(4-bromo-3-metil-fenil)-heptan-1-ol y éster metílico del ácido 3-(4-Hidroxi-benzoilamino)-propiónico. EM (EN): 530,7 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 153

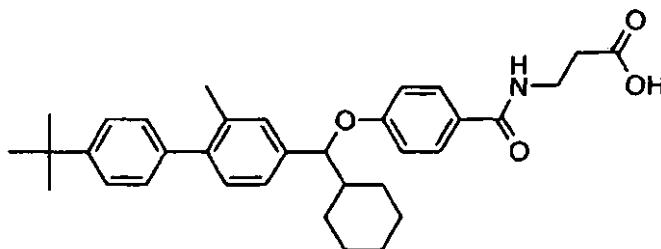
5 Ácido (R,S)-3-{4-[(4'-*terc*-butil-2-metil-bifenil-4-il)-ciclohexil-metoxi]-benzoilamino}-propiónico



El compuesto del título se fabricó de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 150, etapa D, partiendo de (4-bromo-3-metil-fenil)-ciclohexil-metanol y éster metílico del ácido 3-(4-hidroxi-benzoilamino)-propiónico. EM (EN): 528,7 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

10 Ejemplo 154

Ácido 3-{4-[(4'-*terc*-butil-2-metil-bifenil-4-il)-ciclohexil-metoxi]-benzoilamino}-propiónico, isómero 1



EM (EN): 528,7 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó RMN de protón

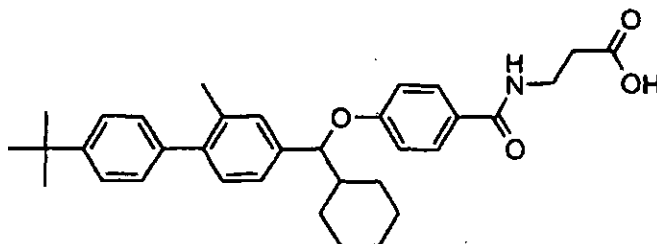
Procedimiento de Separación Quiral:

15 El ácido 3-{4-[(4'-*terc*-butil-2-metil-bifenil-4-il)-ciclohexil-metoxi]-benzoilamino}-propiónico se resolvió en una columna Chiralcel OD (4,6 x 250 mm). Se eluyó con alcohol isopropílico en heptano con dimetiletilamina al 0,2% y se concentraron las fracciones para proporcionar un enantiómero purificado del éster (isómero 1, 94,9% ee). La hidrólisis del enantiómero purificado del éster proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (EN): 528,7 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

20 Los siguientes compuestos enantioméricamente purificados se obtuvieron por una separación quiral similar usando una columna Chiralcel OD (4,6 x 250 mm) o usando una columna Chiralcel OJ (4,6 x 250 mm):

Ejemplo 155

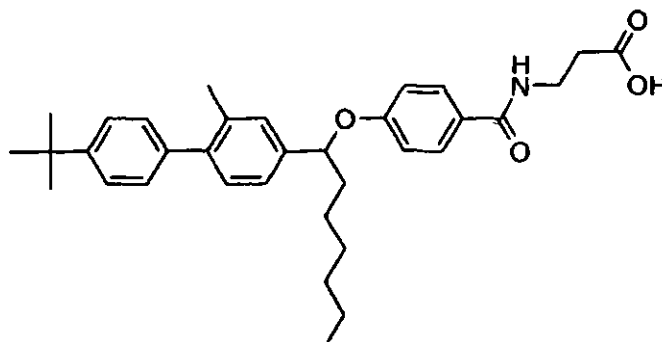
Ácido 3-{4-[(4'-*terc*-butil-2-metil-bifenil-4-il)-ciclohexil-metoxi]-benzoilamino}-propiónico, isómero 2



25 EM (EN): 528,7 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 156

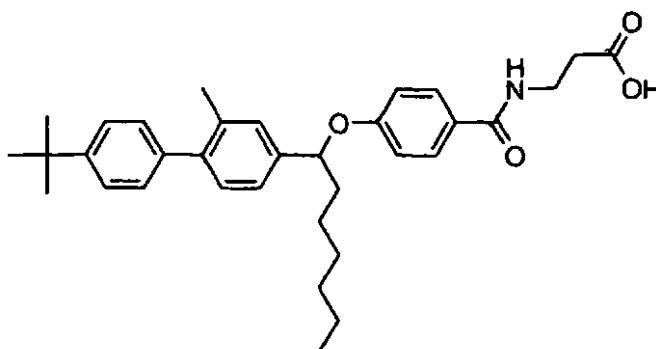
Ácido 3-{4-[1-(4'-*terc*-butil-2-metil-bifenil-4-il)-heptiloxi]-benzoilamino}-propiónico, isómero 1



EM (EN): 530,7 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón

5 **Ejemplo 157**

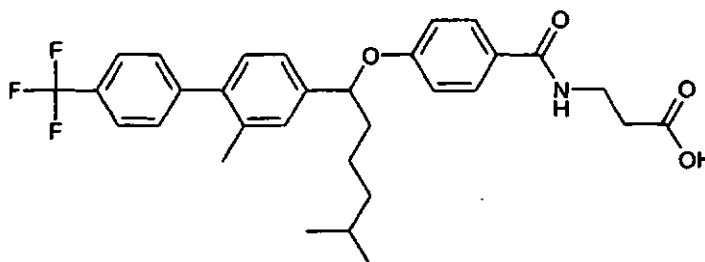
Ácido 3-{4-[1-(4'-*terc*-butil-2-metil-bifenil-4-il)-heptiloxi]-benzoilamino}-propiónico, isómero 2



EM (EN): 530,7 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 158

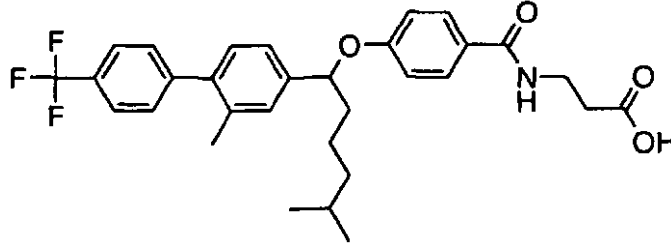
10 **Ácido 3-{4-[5-metil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-hexiloxi]-benzoilamino}-propiónico, isómero 1**



EM (EN): 542,6 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 159

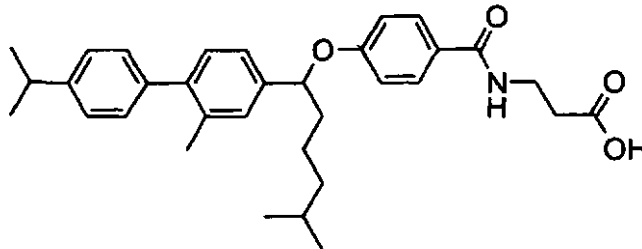
Ácido 3-{4-[5-metil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-hexiloxi]-benzoilamino}-propiónico, isómero 2



EM (EN): 542,6 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

5 Ejemplo 160

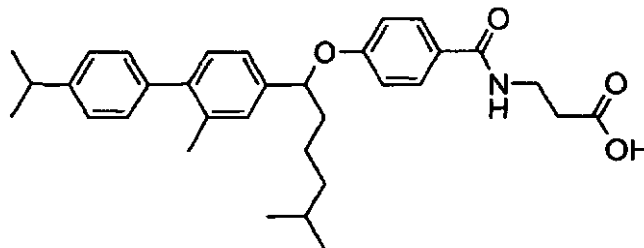
Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-il)-5-metil-hexiloxi]-benzoilamino}-propiónico, isómero 1



EM (EN): 516,7 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 161

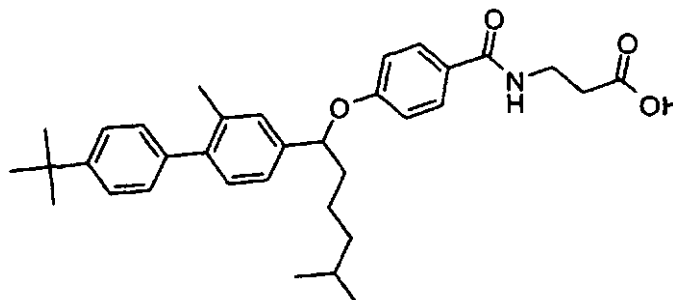
10 Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-il)-5-metil-hexiloxi]-benzoilamino}-propiónico, isómero 2



EM (EN): 516,7 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 162

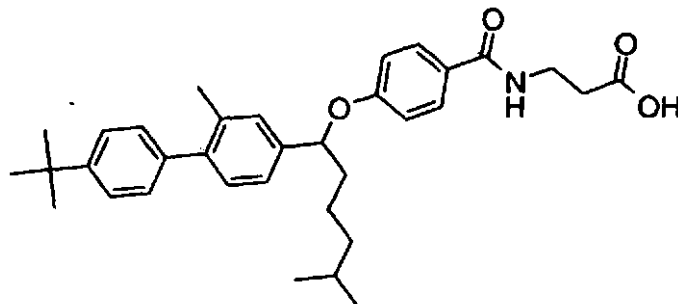
Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-metil-bifenil-4-il)-5-metil-hexiloxi]-benzoilamino}-propiónico, isómero 1



EM (EN): 530,7 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 163

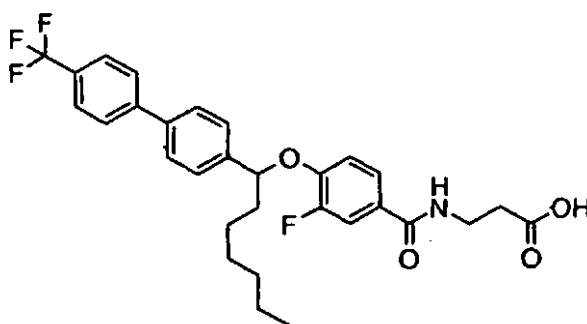
Ácido 3-{4-[1-(4'-*terc*-butil-2-metil-bifenil-4-il)=5-metil-hexiloxi]-benzoilamino}-propiónico, isómero 2



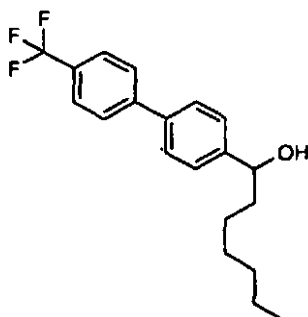
5 EM (EN): 530,7 [M+H]⁺, la estructura también se confirmó por RMN de protón.

Ejemplo 164

Ácido (R,S)-3-{3-fluoro-4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-heptiloxi]-benzoilamino}-propiónico



Etapa A. 1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-il)-heptan-1-ol

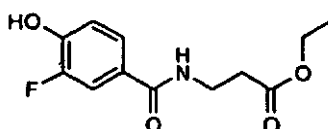


10

Se añadió bromuro de hexilmagnesio (2,0 M en éter etílico, 8 ml, 16 mmol) a 4'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído (2,0 g, 8 mmol) (preparada de una manera sustancialmente similar a la preparación 25 u otros procedimientos conocidos en la técnica) en tetrahidro-furano (30 ml) a 0 °C en una atmósfera inerte. Se agitó durante 1,5 horas. Se detuvo la reacción con una solución saturada de cloruro de amonio, se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua u después con una solución saturada de cloruro sódico. Se secó la fracción orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-30%/hexanos) para proporcionar 1,95 g del compuesto del título (73%).

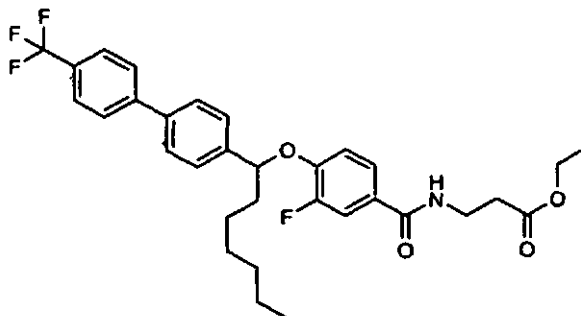
15

Etapa B. Éster etílico del ácido 3-(3-fluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-propiónico



- 5 Se combinaron ácido 3-fluoro-4-hidroxibenzoico (1,0 g, 6,4 mmol), PyBOP (4,0 g, 7,69 mmol), clorhidrato del éster etílico del ácido 3-amino-propiónico (1,47 g, 9,6 mmol) y etil-diisopropil-amina (4,55 ml, 25,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml). Se agitaron durante sesenta y seis horas a temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de amonio y agua. Se extrajo la fracción acuosa combinada con acetato de etilo. Se lavaron las fracciones orgánicas con una solución saturada de cloruro sódico. Se secó la fracción orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 20-80%/hexanos) para proporcionar 1,24 g del compuesto del título (76%).

10 **Etapa C. Éster etílico del ácido 3-{3-fluoro-4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-heptiloxi]-benzoilamino}-propiónico**



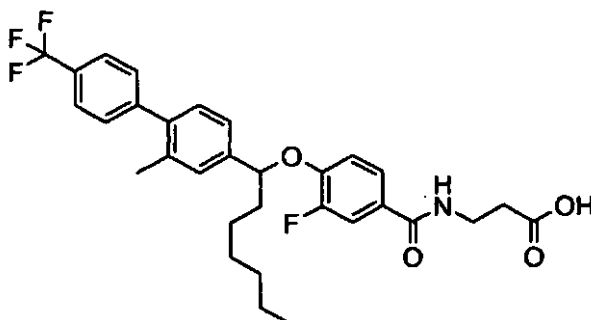
- 15 Se combinaron 1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-heptan-1-ol (0,257 g, 0,76 mmol) y éster etílico del ácido 3-(3-fluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-propiónico (0,150 g, 0,59 mmol) en tolueno (3,0 ml). Se añadió 1,1'(diazocarbonil)dipiperidina (0,223 g, 0,88 mmol), seguido de tributil-fosfano (0,22 ml, 0,88 mmol) en una atmósfera inerte. Se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó la reacción con acetato de etilo, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-70%/hexanos) para proporcionar 0,305 g del compuesto del título (90%).

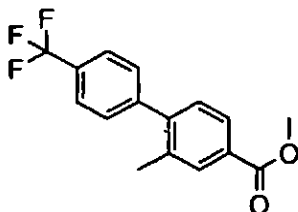
Etapa D. Ácido 3-{3-fluoro-4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-heptiloxi]-benzoilamino}-propiónico

- 20 Se añadió hidróxido sódico (5,0 N, 0,03 ml, 0,15 mmol) a éster etílico del ácido 3-{3-fluoro-4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-heptiloxi]-benzoilamino}-propiónico (0,0172 g, 0,03 mmol) en etanol (0,5 ml) y se agitó durante tres horas. Se acidificó con HCl 1,0 N y se extrajo el compuesto deseado con tres veces acetato de etilo. Se secaron las fracciones orgánicas con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 0,015 g (92%) del compuesto del título. EM (IEN) m/z 546,3 [M+H]⁺.

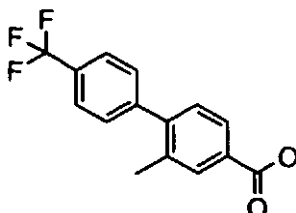
Ejemplo 165

- 25 **Ácido (R,S)-3-{3-fluoro-4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-heptiloxi]-benzoilamino}-propiónico**

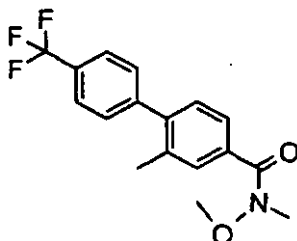


Etapa A. Éster metílico del ácido 2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico

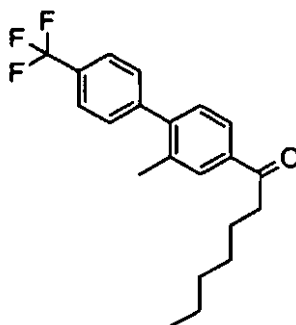
- 5 Se combinaron éster metílico del ácido 4-bromo-3-metil-benzoico (2,01 g, 8,8 mmol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (2,0 g, 10,53 mmol), (tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,608 g, 0,53 mmol) y fluoruro de cesio (3,2 g, 21,06 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y se agitaron durante 18 h a 80 °C, en una atmósfera inerte. Se filtró la reacción con un agente de filtro y se enjuagó con acetato de etilo. Se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-20%/hexanos) para proporcionar 2,53 g del compuesto del título (98%).

Etapa B. Ácido 2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico

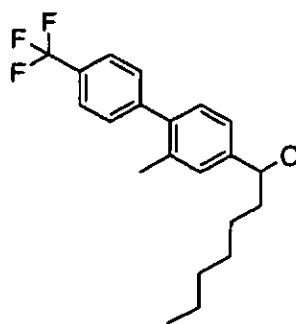
- 10 Se añadió hidróxido sodico (5,0 N, 0,03 ml, 0,15 mmol) a éster metílico del ácido 2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico (2,52 g, 8,6 mmol) en metanol (15 ml) y se agitó durante dos horas. Se acidificó con HCl 1,0 N y se extrajo el compuesto deseado con tres veces acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sodico, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2,31 g (96%) del compuesto del título.

15 Etapa C. Metoxi-metil-amida del ácido 2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico

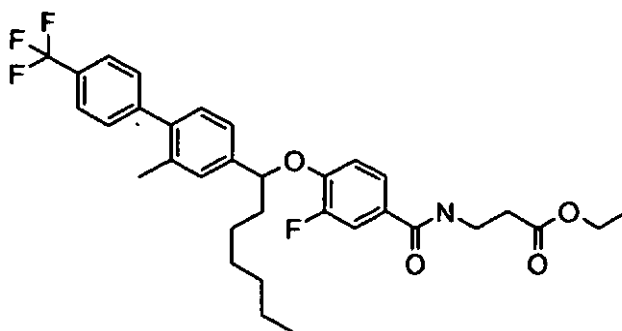
- 20 Se combinaron ácido 2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico (2,31 g, 8,25 mmol) y di-imidazol-1-il-metanona (1,47 g, 9,08 mmol) en tetrahidro-furano (15 ml) y se agitaron durante veinte minutos. En un recipiente de reacción separado, se combinaron clorhidrato de O,N-dimetilhidroxilamina (0,885 g, 9,08 mmol) y trietilamina (1,3 ml, 9,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml). Se añadió una solución de O,N-dimetil-hidroxilamina a la solución de ácido 2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico y se agitó durante dieciséis horas. Se diluyó la reacción con acetato de etilo, se lavó con HCl 0,5 N, NaOH 0,1 N y una solución saturada de cloruro sodico. Se secó la fracción orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,6 g (23%) del compuesto del título.

Etapa D. 1-(2-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-heptan-1-ona

5 De disolvió metoxi-metil-amida del ácido 2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico (0,58 g, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió bromuro de hexilmagnesio (éter etílico 2,0 M, 2,69 ml, 5,39 mmol) a 0 °C en una atmósfera inerte y se agitaron durante 1,5 horas. La reacción se detuvo con una solución saturada de cloruro de amonio, se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y después con una solución saturada de cloruro sódico. Se secó la fracción orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-30%/hexanos) para proporcionar 0,518 g del compuesto del título (83%).

10 Etapa E. 1-(2-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-heptan-1-ol

15 Se disolvió 1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-heptan-1-ona (0,516 g, 1,48 mmol) en etanol (5 ml). Se añadió borohidruro sódico (0,224 g, 5,93 mmol) a 0 °C en una atmósfera inerte y se agitó durante tres horas. Se detuvo la reacción con una solución saturada de cloruro de amonio, se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico y después una solución saturada de cloruro sódico. Se secó la fracción orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-30%/hexanos) para proporcionar 0,5 g del compuesto del título (97%).

Etapa F. Éster etílico del ácido 3-(3-fluoro-4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-heptiloxi]-benzoilamino)-propiónico

20 Se combinaron 1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-heptan-1-ol (0,090 g, 0,25 mmol) y éster etílico del ácido 3-(3-fluoro-4-hidroxi-benzoilamino)-propiónico (0,050 g, 0,20 mmol) en tolueno (1,0 ml). Se añadió 1,1'(diazocarbonil)dipiperidina (0,076 g, 0,3 mmol), seguido de tributil-fosfano (0,074 ml, 0,3 mmol) en una atmósfera inerte. Se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la reacción con acetato de etilo, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó con cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-50%/hexanos) para proporcionar 0,105 g del compuesto del título (90%).

25

Etapa G. Ácido 3-{3-fluoro-4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-heptiloxi]-benzoilamino}-propiónico

5 Se añadió hidróxido sódico (5,0 N, 0,03 ml, 0,15 mmol) a éster etílico del ácido 3-{3-fluoro-4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-heptiloxi]-benzoilamino}-propiónico (0,024 g, 0,041 mmol) en etanol (5 ml) y se agitó durante tres horas. Se acidificó con HCl al 1,0 N y se extrajo el compuesto deseado tres veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con una solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,019 g (83%) del compuesto del título. EM (IEN) m/z 560,2 [M+H]⁺

10 El compuesto de Fórmula I se formula preferentemente en una forma de dosificación unitaria antes de la administración. Por lo tanto, otra realización adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y uno o más transportadores diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan mediante procedimientos conocidos usando principios bien conocidos y fácilmente disponibles. En la fabricación de las formulaciones de la presente invención, el principio activo (compuesto de Fórmula I) se mezclará normalmente con un transportador, o se diluirá con un transportador, o se incluirá dentro de un transportador, que puede estar en forma de una cápsula, bolsita, papel u otro envase. Cuando el transportador sirve como un diluyente, este puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido, que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el principio activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobrecitos, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosol (como un medio sólido o en un medio líquido), cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

20 Algunos ejemplos de transportadores, excipientes y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe acuoso, metil celulosa, metil y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Adicionalmente las formulaciones pueden incluir agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes, agentes edulcorantes y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retrasada del principio activo después de la administración al paciente.

30 Las composiciones de la presente invención pueden formularse en forma de liberación sostenida para proporcionar la tasa de liberación controlada de uno o más de los componentes o principios activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, actividad antihistamínica y similar. Las formas de dosificación adecuadas para la liberación sostenida incluyen comprimidos estratificados que contienen capas de diversas tasas de disgregación o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y con forma de comprimido o cápsulas que contienen dichas matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

35 Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo pueden mencionarse el agua y soluciones polipropilenglicol acuoso para inyecciones parenterales o adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en forma líquida también incluyen soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en forma de aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

40 Para preparar supositorios, primero se mezcla una cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, tal como manteca de cacao, y el principio activo se dispersa homogéneamente en su interior agitando o mezclando de forma similar. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y por tanto solidificar.

45 También se incluyen preparaciones en forma sólida destinadas para transformarse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para administración oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden estar en forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico de la matriz o de tipo depósito como es convencional en la técnica para esta finalidad.

50 Preferentemente el compuesto se administra por vía oral.

Preferentemente, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el propósito deseado.

55 La cantidad de la composición activa de la invención en una dosis de preparación unitaria puede variar generalmente o ajustarse de aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 1.000 miligramos, preferentemente de

aproximadamente 0,01 a aproximadamente 950 miligramos, más preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 miligramos, y típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 miligramos, de acuerdo con la aplicación particular. La dosificación real empleada puede variar dependiendo de la edad, sexo y peso del paciente y de la gravedad de la afección que vaya a tratarse. Dichas técnicas son muy conocidas por los expertos en la materia. Generalmente la forma de dosificación oral humana que contiene los principios activos puede administrarse 1 o 2 veces al día.

Existen numerosas pruebas de que el glucagón desempeña una función importante en la homeostasis de la glucosa. Los compuestos de Fórmula I son eficaces como antagonistas o agonistas inversos del receptor de glucagón, y por tanto inhiben la actividad del receptor de glucagón. Más particularmente, esos compuestos son antagonistas o agonistas inversos selectivos del receptor de glucagón. Como antagonistas o agonistas inversos selectivos, los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones sensibles a la inactivación del receptor de glucagón, incluyendo, pero sin limitación, trastornos diabéticos y otros trastornos relacionados con el glucagón. Se supone que los antagonistas o agonistas inversos selectivos del receptor de glucagón disminuirán los niveles de glucosa en plasma y por tanto impedirán o tratarán trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con glucagón.

Procedimientos farmacológicos

En la siguiente sección, se describen ensayos de unión, así como ensayos funcionales, útiles para evaluar la eficacia de los compuestos de la invención.

La unión de compuestos al receptor de glucagón puede determinarse en un ensayo de unión competitiva usando el receptor de glucagón humano clonado, y selectividad contra el receptor de hGlp1. El antagonismo puede determinarse como la capacidad de los compuestos para inhibir la cantidad de AMPc formada en el ensayo en presencia de glucagón 5 nM.

Ensayo de unión al receptor de glucagón (hGlucR)

El ensayo de unión al receptor usa el receptor de glucagón humano clonado (Lok S, Kuijper JL, Jelinek LJ, Kramer JM, Whitmore TE, Sprecher CA, Mathewes S, Grant FJ, Biggs SH, Rosenberg GB, y col. Gene 140 (2), 203-209 (1994)) aislado de membranas 293 HEK. El ADNc de hGlucR se subclonó en el plásmido de expresión pHd (Expresión transactivada de la proteína C humana recombinante completamente gamma-carboxilada, un factor antitrombótico. Grinnell, B.W., Berg, D.T., Walls, J. y Yan, S.B. Bio/Technology 5: 1189-1192 (1987)). Este ADN plasmídico se transfectó a células 293 HEK y se seleccionó con Higromicina 200ug/ml.

Se prepararon membranas plasmáticas en bruto usando células de cultivo en suspensión. Se procedió a la lisis de células en hielo en tampón hipotónico que contenía Tris HCl 25 mM, pH 7,5, MgCl₂ 1 mM, ADNs₁, 20 u/ml, e Inhibidores Completos de Roche sin EDTA. La suspensión de células se homogeneizó con un homogeneizador Dounce de vidrio usando una mano de mortero de Teflón durante 25 golpes. El homogeneizado se centrifugó a 4 °C a 1.800 x g durante 15 minutos. El sobrenadante se recogió y el sedimento se resuspendió en tampón hipotónico y se volvió a homogeneizar. La mezcla se centrifugó a 1.800 x g durante 15 minutos. El segundo sobrenadante se combinó con el primer sobrenadante. Los sobrenadantes combinados se volvieron a centrifugar a 1.800 x g durante 15 minutos para depurar. El sobrenadante depurado se transfirió a tubos de alta velocidad y se centrifugó a 25.000 x g durante 30 minutos a 4 °C. El sedimento de membrana se volvió a suspender en tampón de homogeneización y se conservó como alícuotas congeladas en un congelador a -80 °C hasta que fuera necesario.

El glucagón se radiyodó mediante el procedimiento de I-125-lactoperoxidasa y se purificó mediante HPLC de fase inversa en Perkin- Elmer/NEN (NEX207). La actividad específica es 2.200 Ci/mmol. La determinación de la K_d se realizó por competición de homólogos en lugar de unión de saturación debido al alto contenido de propanol en el material de I-125 glucagón. La K_d se calculó que era de 3 nM y se usó para calcular valores K_i para todos los compuestos ensayados.

Los ensayos de unión se realizaron usando un Ensayo de Proximidad de Centelleo (Amersham) con perlas de WGA previamente bloqueadas con BSA sin ácido grasos al 1 % (ICN). El tampón de unión contenía Hepes 25 mM, pH 7,4, CaCl₂ 2,5 mM, MgCl₂ 1 mM, BSA sin ácido graso al 0,1 % (ICN), tween-20 al 0,003 %, e Inhibidores Completos de Roche sin EDTA. El glucagón se disolvió en HCl 0,01 N a 1 mg/ml y se congeló inmediatamente a -80 °C en alícuotas de 30 µl. La alícuota de glucagón se diluyó y se usó en ensayos de unión a la hora. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO y se diluyeron en serie en DMSO. Se transfirieron 10 µl de compuestos diluidos en DMSO a placas de ensayo de fondo claro opaco de Coming 3632 que contenían 90µl de tampón de unión de ensayo o glucagón frío (NSB a 1 uM final). Se añadieron 50 µl de I-125 glucagón (0,15 nM final en la reacción), 50 ul de membranas (300 g/pocillo) y 40 l de perlas de WGA (150 mgs/pocillo), se tapó y se mezcló en una mezcladora vertical. Las placas se leyeron con un MicroBeta después de 14 horas de tiempo de sedimentación a temperatura ambiente.

Los resultados se calculan como un porcentaje de unión de I-125-glucagón específica en presencia de compuesto. La dosis CE50 absoluta de compuesto se deriva por regresión no lineal de porcentaje de unión específica de I-125-

glucagón frente a la dosis de compuesto añadido. La dosis CE50 se convirtió a Ki usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

Ensayo de unión al receptor del péptido 1 similar a glucagón (Gip1-R)

- 5 El ensayo de unión al receptor usa el receptor del péptido 1 similar a glucagón humano clonado (hGlp1-R). (Graziano MP, Hey PJ, Borkowski D, Chicchi GG, Strader CD, Biochem Biophys Res Commun. 15 de octubre 1993; 196(1): 141-6) aislado de membranas 293HEK. El ADNc de hGlp1-R se subclonó en el plásmido de expresión pH_D (Expresión transactivada de la proteína C humana recombinante completamente gamma-carboxilada, un factor antitrombótico. Grinnell, B.W., Berg, D.T., Walls, J. y Yan, S.B. Bio/Technology 5: 1189-1192 (1987)). Este ADN plasmídico se transfectó en células 293 HEK y se seleccionó con Higromicina 200 ug/ml.
- 10 Se prepararon membranas plasmáticas en bruto usando células de cultivo de suspensión. Las células se sometieron a lisis en hielo en tampón hipotónico que contenía Tris HCl 25 mM, pH 7,5, MgCl₂ 1 mM, ADNSa, 20 u/ml e Inhibidores Completos de Roche sin EDTA. La suspensión de células se homogeneizó con un homogeneizador Dounce de vidrio usando una mano de mortero de Teflón durante 25 golpes. El homogeneizado se centrifugó a 4 °C a 1.800 x g durante 15 minutos. El sobrenadante se recogió y el sedimento se volvió a suspender en tampón hipotónico y se volvió a homogeneizar. La mezcla se centrifugó a 1.800 x g durante 15 minutos. El segundo sobrenadante se combinó con el primer sobrenadante. Los sobrenadantes combinados se volvieron a centrifugar a 1.800 x g durante 15 minutos para depurar. El sobrenadante depurado se transfirió a tubos de alta velocidad y se centrifugó a 25.000 x g durante 30 minutos a 4 °C. El sedimento de membrana se volvió a suspender en tampón de homogeneización y se conservó como alícuotas congeladas en un congelador a -80 °C hasta que fuera necesario.
- 15 El péptido 1 similar a glucagón (Glp-1) se radioyodó mediante el procedimiento I-125-lactoperoxidasa y se purificó por HPLC de fase inversa en Perkin- Elmer/NEN (NEX207). La actividad específica es 2.200 Ci/mmol. La determinación de la K_d se realizó por competición de homólogos en lugar de unión de saturación debido al alto contenido de propanol en el material de I-125 Glp-1. Se calculó que la K_d que era 3 nM y se usó para calcular los valores K_i para todos los compuestos ensayados.
- 20 Los ensayos de unión se realizaron usando un Ensayo de Proximidad de Centelleo (Amersham) con perlas de aglutinina de germen de trigo (WGA, por sus siglas en inglés Wheat Germ Agglutinin) previamente bloqueadas con BSA sin ácido graso al 1 % (ICN). El tampón de unión contenía Hepes 25 mM, pH 7,4, CaCl₂ 2,5 mM, MgCl₂ 1 mM, BSA sin ácido graso al 0,1 % (ICN), tween-20 al 0,003 %, e Inhibidores Completos de Roche sin EDTA. El péptido 1 similar a glucagón se disolvió en PBS a 1 mg/ml y se congeló inmediatamente a -80 °C en alícuotas de 30 ul. La alícuota de péptido similar a glucagón se diluyó y se usó en ensayos de unión a la hora. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO y se diluyeron en serie en DMSO. Se transfirieron 10 ul de compuestos diluidos en DMSO a placas de ensayo de fondo claro opaco de Corning 3632 que contenían 90 ul de tampón de unión de ensayo o péptido 1 similar a glucagón frío (NSB a 1 uM final). Se añadieron 50 ul de I-125 péptido 1 similar a glucagón (0,15 nM final en la reacción), 50 ul de membranas (600 ug/pocillo) y 40 ul de perlas de WGA (150 mgs/pocillo), se tapó y se mezcló en una mezcladora vertical. Las placas se leyeron con un MicroBeta después de 14 horas de tiempo de sedimentación a temperatura ambiente.
- 25 Los resultados se calculan como un porcentaje de unión de I-125-péptido 1 similar a glucagón específica en presencia de compuesto. La dosis CE50 absoluta de compuesto se deriva por regresión no lineal de porcentaje de unión específica de I-125- péptido 1 similar a glucagón frente a la dosis de compuesto añadido. La dosis CE50 se convirtió a Ki usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).
- 30
- 35
- 40

Ensayo de antagonista funcional de AMPc estimulado por glucagón

- 45 El ensayo funcional de AMPc usa la misma línea celular de receptores de glucagón humano clonado para el ensayo de unión de hGlucR descrito anteriormente. Las células se estimularon con una mezcla de una dosis de CE80 de glucagón en presencia de compuesto. El AMPc generado dentro de la célula se cuantificó usando un Ensayo Homogéneo de Proximidad Luminiscente Amplificado, Alpha Screen, de Perkin Elmer (6760625R).
- 50 En resumen, el AMPc dentro de la célula compete por la unión de AMPc biotinilado del kit con una perla aceptora revestida de anticuerpos anti-cAMP y una perla donante revestida de estreptavidina. Cuando aumenta el nivel de AMPc dentro de la célula, se produce una rotura del complejo perla aceptora-AMPc biotinilado-perla donante y disminuye la señal.
- 55 El glucagón se disuelve en HCl 0,01 N a 1 mg/ml y se congeló inmediatamente a -80 °C en alícuotas de 30 ul. La alícuota del glucagón se diluyó y se usó en el ensayo funcional a la hora. Las células se recogieron de placas de cultivo tisular subconfluente con Solución de Disociación Celular Sin Enzimas (Medio Especial 5-004-B). Las células se sedimentaron a baja velocidad y se lavaron 3 veces con tampón de ensayo [Hepes 25 mM en HBSS con Mg y Ca (GIBCO, 14025-092) con BSA Sin Ácido Graso al 0,1 % (ICN)] después se diluyeron a una concentración final de 250.000 células por ml. Los compuestos se diluyeron en serie en DMSO y después se diluyeron en tampón de ensayo con una concentración 3X de glucagón y DMSO al 3 %. La CE80 del glucagón se pre-determinó a partir de la respuesta de la dosis de glucagón completa y representa la dosis a la cual el glucagón produce un 80 % de la

respuesta máxima del glucagón. Se preparó una mezcla de AMPc biotinilado (1 unidad/pocillo final) del Kit Alpha Screen y 3X IBMX (1500 uM) en tampón de ensayo.

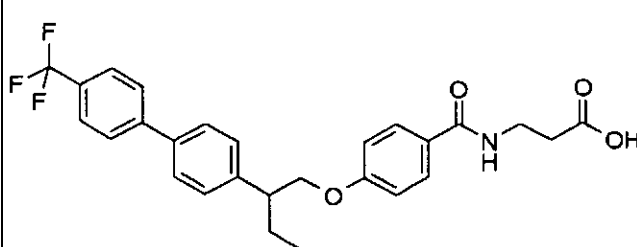
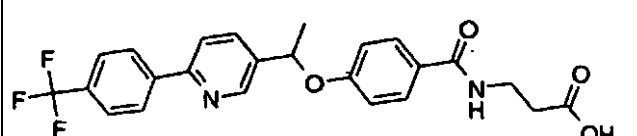
5 El ensayo funcional se realizó en Placas Costar de poliestierro blancas de bajo volumen de 96 pocillos (3688). La mezcla de AMPc biotinilado/IBMX, 0,02 ml, se colocó en cada pocillo, seguido por la adición de 0,02 ml de respuesta de dosis de glucagón, curva patrón de AMPc, o mezclas de compuesto/glucagón. La reacción comenzó con la adición de 0,02 más de células (5.000/pocillo final). Después de 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo por adición de 0,03 mls de Tampón de Lisis [Hepes 10 mM, pH 7,4, NP40 al 1 % y BSA sin ácido graso al 0,01 % (ICN) conteniendo 1 unidad cada pocillo de perlas Aceptoras y Donantes del Kit Alpha Screen]. Se realizó la adición de Tampón de Lisis con una luz verde para impedir la decoloración de las perlas de detección. Las placas se envolvieron en papel de aluminio y se dejaron equilibrar durante una noche a temperatura ambiente. Las placas se leyeron en un instrumento Packard FusionTM-α.

15 Las unidades Alpha Screen se transformaron a pmoles de AMPc generados por pocillo basándose en la curva patrón de AMPc. Los pmoles de AMPc producidos en presencia de compuesto se transformaron en % de respuesta máxima con la dosis de CE80 de glucagón solo. Con cada experimento, se determinó la dosis de glucagón necesaria para producir una respuesta del 50 % de pmoles de AMPc. Esta dosis de CE50 se usa para normalizar los resultados a una Kb usando una ecuación de Cheng-Prusoff modificada (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973), en la que $K_b = (\text{compuesto CE50})/[1 + (\text{pM de glucagón usado/ CE50 en pM de respuesta a la dosis de glucagón})]$.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención tienen preferentemente un valor de K_i no mayor que 50 nM como se determina mediante el Ensayo de Unión del Receptor de Glucagón (hGlucR) desvelado en el presente documento. Más preferentemente los compuestos de acuerdo con la invención tienen un valor de K_i menor que 5 μM, preferentemente menor que 500 nM e incluso más preferentemente menor que 100 nM cuando se determina por el Ensayo de Unión al Receptor de Glucagón (hGlucR) desvelado en el presente documento. Generalmente, los compuestos de acuerdo con la invención muestran una mayor afinidad por el receptor de glucagón en comparación con el receptor de GLP-1, y preferentemente tienen una mayor afinidad de unión por el receptor de glucagón en comparación con el receptor de GLP-1.

A continuación se proporcionan los resultados para el compuesto indicado.

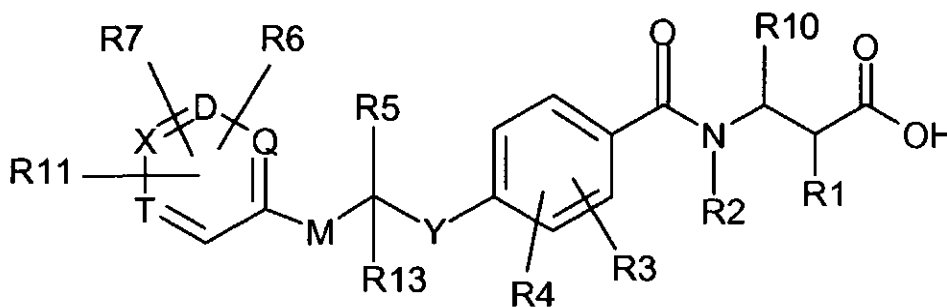
Tabla 2:

Ejemplo	K_i (nM)
<p>Ejemplo racémico de referencia</p> 	951
<p>racémico</p> 	801

30 A partir de la descripción anterior, un experto en la técnica podrá determinar las características esenciales de la presente invención y, sin alejarse de su espíritu y alcance, puede realizar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a los diversos usos y condiciones. Por tanto, Otras realizaciones también se encuentran comprendidas en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I



(I)

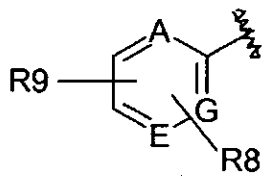
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 Y es -O-;
M es un enlace;
Q, D, X y T representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales indicados) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, D, X y T sean nitrógeno;
R1 es -H, -OH o -halógeno;
- 10 R2 es -H o -alquil (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
R3 y R4 son independientemente cada vez que aparecen -H, -halógeno, -CN, -alcoxi (C₁-C₇), -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -alqueno (C₂-C₇);
R5 está seleccionado entre
- 15 -H, -alquilo (C₁-C₁₂) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C₃-C₁₂), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo (C₁-C₁₂) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -arilo, aril-alquilo (C₁-C₁₂) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -heteroarilo, heteroaril-alquilo (C₁-C₁₂) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alqueno (C₂-C₁₂) (en el que opcionalmente el sustituyente -alqueno (C₂-C₁₂) puede combinarse con el carbono al que está unido para formar un doble enlace), -cicloalqueno (C₃-C₁₂), -heterocicloalquilo, -aril-alqueno (C₂-C₁₀), -heteroaril-alqueno (C₂-C₁₀), -alquino (C₂-C₁₂), -cicloalquino (C₃-C₁₂), -aril-alquino (C₂-C₁₂) y -heteroaril-alquino (C₂-C₁₂) y en el que -alquil (C₁-C₁₂)-cicloalquilo (C₃-C₁₂), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo (C₁-C₁₂), -arilo, -aril-alquilo (C₁-C₁₂), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C₁-C₁₂), -heterocicloalquilo, -alqueno (C₂-C₁₂), -cicloalqueno (C₃-C₁₂), -aril-alqueno (C₂-C₁₀), -heteroaril-alqueno (C₂-C₁₀), -alquino (C₂-C₁₂), -cicloalquino (C₃-C₁₂), -aril-alquino (C₂-C₁₂), -heteroaril-alquino (C₂-C₁₂) están cada uno opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre -hidrógeno, -hidroxi, ciano, nitro, -halo, -oxo, -alquilo (C₁-C₇), -alquil (C₁-C₇)-COOR₁₂, -alcoxi (C₁-C₇), -cicloalquilo (C₃-C₇), -ariloxi, -arilo, -aril-alquilo (C₃-C₇), -heteroarilo, -heterocicloalquilo, -C(O)R₁₂, -COOR₁₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂R₁₂, -N(R₁₂)₂, -NR₁₂C(O)R₁₂, -NR₁₂SO₂R₁₂, -SR₁₂, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂ y -S(O)₂N(R₁₂)₂;
- 20 R6 y R7 son independientemente cada vez que aparecen -H, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi (C₁-C₇), -alqueno (C₂-C₇), -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), con la condición de que siempre que D sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando T sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a T, y con la condición de que cuando Q sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a Q, y con la condición de que cuando X sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a X;
- 30 R8 y R9 están seleccionados independientemente cada vez que aparecen entre -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alcoxi (C₁-C₇), -cicloalquilo (C₃-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -arilo, aril-alquilo (C₁-C₇), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C₁-C₇), -ariloxi, -C(O)R₁₂, -COOR₁₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂R₁₂, -N(R₁₂)₂, -NR₁₂C(O)R₁₂, -NR₁₂SO₂R₁₂, -SR₁₂, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂ y -S(O)₂N(R₁₂)₂; y en los que cada uno de -alquilo (C₁-C₇), -alcoxi (C₁-C₇), -cicloalquilo (C₃-C₇), -arilo, -aril-alquilo (C₁-C₇), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C₁-C₇), -ariloxi está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo (C₁-C₇), -alquil (C₁-C₇)-COOR₁₂, -alcoxilo (C₁-C₇), -cicloalquilo (C₃-C₇), -ariloxi, -arilo, -aril-alquilo (C₁-C₇), -heteroarilo, -heterocicloalquilo, -C(O)R₁₂, -COOR₁₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂R₁₂-N(R₁₂)₂, -NR₁₂C(O)R₁₂-NR₁₂SO₂R₁₂, -SR₁₂, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂ y -S(O)₂N(R₁₂)₂;
- 40 R10 se selecciona entre
- 45 -H, -alquilo (C₁-C₁₂) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo, -arilo, -aril-alquilo (C₁-C₇), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C₁-C₇), -alqueno (C₂-C₁₂), -cicloalqueno (C₃-C₁₂), -aril-alqueno (C₂-C₁₀), -heteroaril-alqueno (C₂-C₁₀), -alquino (C₂-C₁₂), -cicloalquino (C₃-C₁₂), -aril-alquino (C₂-C₁₂) y -heteroaril-alquino (C₂-C₁₂), y en el que cada uno de -alquilo (C₁-C₁₂), -cicloalquilo, -arilo, -aril-alquilo (C₁-C₇), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C₁-C₇), -alqueno (C₂-C₁₂), -cicloalqueno (C₃-C₁₂), -aril-alqueno (C₂-C₁₀), -heteroaril-alqueno (C₂-C₁₀), -alquino (C₂-C₁₂), -cicloalquino (C₃-C₁₂), -aril-alquino (C₂-C₁₀), -heteroaril-alquino (C₂-C₁₂) está

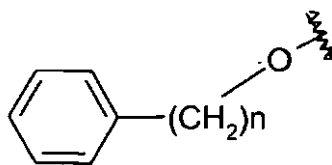
opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionado cada uno independientemente entre - hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo (C₁-C₇), -alquil (C₁-C₇)-COOR₁₂, -alcoxilo (C₁-C₇), -cicloalquilo (C₃-C₇), -ariloxi, -arilo, -aril-alquilo C₁-C₇, -heteroarilo, -heterocicloalquilo, -C(O)R₁₂, -COOR₁₂, -OC(O)R₁₂, -OS(O)₂R₁₂, -N(R₁₂)₂, -NR₁₂C(O)R₁₂, -NR₁₂SO₂R₁₂, -SR₁₂, -S(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₂ y -S(O)₂N(R₁₂)₂;

R₁₁ es independientemente

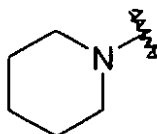
-H o



en la que A, G y E representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales indicados) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G y E sean nitrógeno; con la condición de que, sin embargo, cuando A sea nitrógeno, entonces R₈ o R₉ no estén unidos a A, y con la condición de que cuando G sea nitrógeno, entonces R₈ o R₉ no estén unidos a G y con la condición de que cuando E sea nitrógeno, entonces R₈ o R₉ no estén unidos a E;



en la que n es un número entero de 0, 1, 2 o 3, y cuando n es 0, m es un enlace, y en la que el anillo fenilo está opcionalmente sustituido de 0 a 4 veces con alquilo (C₁-C₃); y



, en la que el anillo piperidinilo está opcionalmente sustituido de 0 a 4 veces con alquilo (C₁-C₃);

en la que las marcas en zigzag muestran el punto de unión a la molécula precursora, y con la condición, sin embargo, de que cuando D sea nitrógeno, entonces R₁₁ no esté unido a D, y con la condición de que cuando T sea nitrógeno, entonces R₁₁ no esté unido a T, y con la condición de que cuando Q sea nitrógeno, entonces R₁₁ no esté unido a Q, y con la condición de que cuando X sea nitrógeno, entonces R₁₁ no esté unido a X;

R₁₂ está seleccionado independientemente cada vez que aparece entre -hidrógeno, -alquilo (C₁-C₇) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) y -arilo, y

R₁₃ es -H.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₁ es hidrógeno o -OH; y R₂ es hidrógeno o metilo; R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, metilo, *terc*-butilo, alilo o flúor; R₅ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, octilo, decilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, trifluoropropilo, trifluorbutilo, hexenilo, ciclohexilo, -metil-ciclohexilo, -etil-ciclohexilo, fenilo, -fenil-*terc*-butilo, o -fenil-fenil-trifluorometilo; R₆ y R₇ son independientemente hidrógeno, metilo o metoxi; R₈ y R₉ son independientemente hidrógeno, flúor, metilo, etilo, pentilo, isopropilo, *terc*-butilo, 2-metilpropilo, metoxi, ciclohexilo, trifluormetoxi o trifluorometilo; R₁₀ es hidrógeno o metilo; R₁₁ es hidrógeno, fenilo (independientemente sustituido una vez con R₈ y una vez con R₉), piridinilo (independientemente sustituido una vez con R₈ y una vez con R₉), tetrametilbenciloxi, pentametilbenciloxi, trifluormetilfenoxi o trifluormetil-tetrahidropiridinilo; R₁₃ es hidrógeno; T es -CH-, -CR₆- o N; X es -CH- o -CR₁₁-; D es -CH-, -CR₆-, -CR₁₁- o N; y Q es -CH-, -CR₆- o N.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₁, R₂, R₃, R₄, y R₁₀ son -H.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que D, X, Q y T son carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales indicados).

5. El compuesto de la reivindicación 1 o 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es nitrógeno y T, D y X son carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales indicados).

6. El compuesto de la reivindicación 1 o 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en el que T es nitrógeno y Q, D y X son carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales indicados).

7. El compuesto de la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es carbono sustituido con R11.
- 5 8. El compuesto de la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que D es carbono sustituido sustituido con R11.
9. El compuesto de la reivindicación 7 u 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R5 es -alquilo (C₁-C₁₂), -cicloalquilo (C₃-C₁₂), -alqueno (C₂-C₁₂), -cicloalqueno (C₃-C₁₂), -heterocicloalquilo, -alquino (C₂-C₁₂), -cicloalquino (C₃-C₁₂).
- 10 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un transportador farmacéuticamente aceptable.
11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno diabético u otro trastorno metabólico relacionado con el glucagón.
- 15 12. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno diabético u otro trastorno metabólico relacionado con el glucagón.