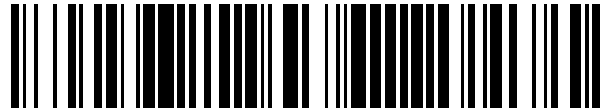


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 757**

51 Int. Cl.:

**C07C 233/83** (2006.01)

**A61K 31/166** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06850148 .5**

96 Fecha de presentación: **14.11.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1951658**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2008**

54

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

30

Prioridad:

**17.11.2005 US 737783 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

**27.12.2012**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**27.12.2012**

73

Titular/es:

**ELI LILLY & COMPANY (100.0%)  
Lilly Corporate Center Indianapolis  
INDIANAPOLIS, INDIANA 46285, US**

72

Inventor/es:

**LI, JIANKE y  
ZHU, GUOXIN**

74

Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 393 757 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 de receptor de glucagón, preparación y usos terapéuticos

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 cuerpo humano o animal. Los presentes compuestos muestran una alta afinidad y unión selectiva por el receptor de glucagón y, como tales, son útiles en el tratamiento de trastornos sensibles a la modulación de los receptores de glucagón, tales como trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón.

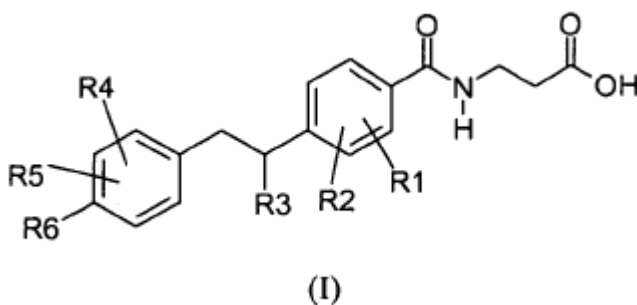
El glucagón es un agente hormonal clave que, en cooperación con la insulina, media la regulación homeostática de la cantidad de glucosa en la sangre. El glucagón actúa principalmente estimulando ciertas células (entre éstas, son importantes las células hepáticas) para liberar glucosa cuando caen los niveles de glucosa en sangre. La acción del glucagón es opuesta a la de la insulina, que estimula a las células para captar y almacenar glucosa cuando aumentan los niveles de glucosa en sangre. Tanto el glucagón como la insulina son hormonas peptídicas. El glucagón se produce en las células alfa de los islotes del páncreas y la insulina se produce en las células beta de los islotes. El glucagón ejerce su acción uniéndose a y activando su receptor, que es un miembro de la rama Glucagón-Secretina de la familia de receptores acoplados a proteína G o de 7 dominios transmembrana. El receptor funciona activando el segundo sistema mensajero adenilato ciclasa que resulta en un aumento en los niveles de AMPc. El receptor de glucagón, o las variantes naturales del receptor, puede 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 la glucosa. La enfermedad se caracteriza por hiperglucemia y puede clasificarse como diabetes de tipo 1, la forma dependiente de insulina, o diabetes de tipo 2, que no tiene un carácter dependiente de la insulina. Los sujetos con diabetes de tipo 1 son hiperglucémicos e hipoinsulinémicos, y el tratamiento convencional para esta forma de la enfermedad es proporcionar insulina. Sin embargo, en algunos pacientes con diabetes de tipo 1 o de tipo 2, se ha demostrado que los niveles, absolutos o relativos, elevados de glucagón contribuyen al estado hiperglucémico. Tanto en animales de control sanos como en modelos animales de diabetes de tipo 1 y de tipo 2, la eliminación del glucagón circulante con anticuerpos selectivos y específicos ha resultado en la reducción del nivel glucémico. Los ratones con una deleción homocigota del receptor de glucagón exhiben mayor tolerancia a la glucosa. Además, la inhibición de la expresión del receptor de glucagón usando oligonucleótidos antisentido mejora el síndrome diabético en ratones db/db. Estos estudios sugieren que la supresión de glucagón o una acción que antagoniza con el glucagón podría ser un adjunto útil a un tratamiento convencional de hiperglucemia en pacientes diabéticos. La acción del glucagón puede suprimirse proporcionando un antagonista o un agonista inverso, es decir, sustancias que inhiben o previenen respuestas mediadas por el receptor de glucagón, inducidas por glucagón o constitutivas.

Varias publicaciones divulgan péptidos que se afirma que actúan como antagonistas de glucagón. Los antagonistas peptídicos de hormonas peptídicas son frecuentemente potentes; sin embargo, en general, se sabe que no están disponibles oralmente debido a la degradación por enzimas fisiológicas y a una mala distribución in vivo. Por lo tanto, son preferentes los antagonistas no peptídicos de hormonas peptídicas, disponibles por vía oral.

En los últimos años, han aparecido una serie de publicaciones que informan sobre agentes no peptídicos que actúan en el receptor de glucagón. Por ejemplo, cada uno de los documentos WO 03/048109, WO 2004/002480, y Kurukulasuriya et al., " Biaryl amide glucagon receptor antagonists" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 14, N° 9, páginas 2.047-2.050, 2004, divulga compuestos no peptídicos que supuestamente tienen actividad antagonista del receptor de glucagón. A pesar del número de tratamientos para enfermedades relacionadas con el glucagón, las terapias actuales adolecen de una o más deficiencias, incluyendo una eficacia pobre o incompleta, efectos secundarios inaceptables y contraindicaciones para ciertas poblaciones de pacientes. De esta manera, persiste la necesidad de un tratamiento mejorado mediante el uso de agentes farmacéuticos mejorados o alternativos que modulen la actividad del receptor de glucagón y que traten las enfermedades que podrían beneficiarse de la modulación del receptor de glucagón. La presente invención proporciona dicha una contribución a la técnica en base al hallazgo de que una nueva clase de compuestos tiene una actividad inhibitoria selectiva y potente, de alta afinidad, en el receptor de glucagón. La presente invención es diferente en las estructuras particulares y sus actividades.

#### Resumen de la invención

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



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

R1 y R2 son independientemente -H o -halógeno;

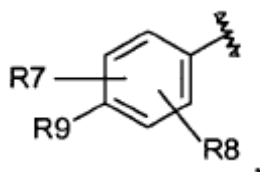
10 R3 es

-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), o -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R4 y R5 son independientemente

15 -H, -halógeno, -hidroxi, hidroximetilo, -CN, -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), - alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R6 es



en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental;

R7 y R8 son

- H;

25 R9 es independientemente

-H, -halógeno, -CN, -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)R<sub>10</sub>, -COOR<sub>10</sub>, -OC(O)R<sub>10</sub>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -SR<sub>10</sub>, -S(O)R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub> o -O alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>),

-alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), y

30 R10 es independientemente en cada caso

-hidrógeno o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

La presente invención proporciona compuestos que son útiles como antagonistas o agonistas inversos del receptor de glucagón. La presente invención proporciona además compuestos que son antagonistas selectivos o agonistas inversos del receptor de glucagón sobre el receptor de GLP-1. La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable. La presente invención proporciona además el uso de estos compuestos y composiciones en el tratamiento de trastornos sensibles a la modulación de los receptores de glucagón, tales como trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón.

### Descripción detallada de la invención

40 En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, tal como se describe en detalle en

la presente memoria. Aunque todos los compuestos de la presente invención son útiles, algunos de los compuestos son particularmente interesantes y son preferentes. La lista siguiente presenta varios grupos de compuestos preferentes. Se entenderá que cada una de las listas puede combinarse con otras listas para crear grupos adicionales de realizaciones preferentes, tal como se indica en la presente memoria.

5 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R1 y R2 son -H;

R3 es

-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

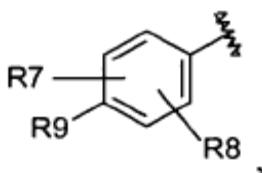
-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

10 R4 y R5 son independientemente

-H, -halógeno o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R6 es

15



en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental;

R7 y R8 son

-H, y

20 R9 es independientemente

-H, -halógeno o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I en la que

R1 y R2 son -H;

R3 es

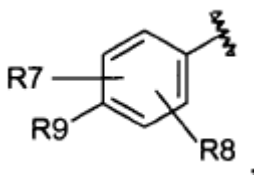
25 -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>),

-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R4 y R5 son independientemente

-H, -halógeno o -CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

30 R6 es



35 en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental;

R7 y R8 son -H; y

R9 es independientemente -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

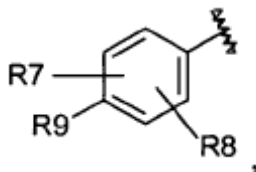
En otra realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que R1 y R2 son -H; R3 es -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o

-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

5 R4 y R5 son -CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) y cada uno ocupa una posición contigua a R6 en el anillo fenilo al cual está unido R6;

R6 es



en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental;

R7 y R8 son -H, y R9 es independientemente -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

15 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I en la que R1 y R2 son independientemente hidrógeno o halógeno; R3 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, 3-metil-butilo, tertbutilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-trifluoropropilo, 4-trifluorobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; R4 y R5 son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, tertbutilo, ciclohexilo, pentilo, isopropoxi, cloro, flúor, bromo, hidroxilo, trifluorometilo, -CN, metoxi, hidroximetilo, 4-metilpentiloxi o pentiloxi; R7 y R8 son hidrógeno; R9 es hidrógeno, bromo, flúor, metilo, tertbutilo, trifluorometilo o isopropilo.

20 Se proporcionan otras realizaciones de la invención en las que cada una de las realizaciones descritas anteriormente en la presente memoria se restringe adicionalmente, tal como se describe en las preferencias siguientes. Específicamente, cada una de las preferencias siguientes se combina independientemente con cada una de las realizaciones anteriores, y la combinación particular proporciona otra realización en la que la variable indicada en la preferencia se restringe según la preferencia.

25 Preferentemente R1 es -H. Preferentemente R1 es flúor. Preferentemente R1 es cloro. Preferentemente, R2 es -H. Preferentemente, R2 es flúor. Preferentemente, R2 es cloro. Preferentemente R1 y R2 son -H. Preferentemente R1 es flúor y R2 es flúor.

30 Preferentemente, R3 es -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R3 es etilo, propilo, isopropilo, butilo, tertbutilo, 3-metil-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-trifluoropropilo o 4-trifluorobutilo. Preferentemente, R3 es isopropilo, butilo, tertbutilo, 3-metil-butilo, pentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-trifluoropropilo o 4-trifluorobutilo. Preferentemente, R3 es isopropilo, 3-metil-butilo, trifluoropropilo o 4-trifluorobutilo.

35 Preferentemente, R3 es -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>). Preferentemente, R3 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Preferentemente, R3 es ciclopropilo. Preferentemente, R3 es ciclobutilo. Preferentemente, R3 es ciclopentilo. Preferentemente, R3 es ciclohexilo.

Preferentemente, R3 es -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>). Preferentemente, R3 es -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). Preferentemente, R3 es -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-ciclopropilo. Preferentemente, R3 es -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-ciclobutilo. Preferentemente, R3 es -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-ciclopentilo. Preferentemente, R3 es -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-ciclohexilo.

40 Preferentemente, R3 es -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R3 es -ciclopropil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R3 es -ciclobutil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R3 es -ciclopentil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R3 es -ciclohexil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

45 Preferentemente, R4 es -H, -halógeno, -hidroxilo, hidroximetilo o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R4 es -H, -halógeno o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R4 es -H, -halógeno o -CH<sub>3</sub>. Preferentemente, R4 es -H. Preferentemente, R4 es flúor, cloro o bromo. Preferentemente, R4 es -CH<sub>3</sub>.

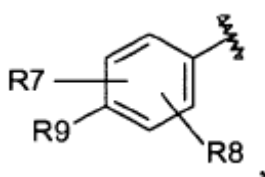
Preferentemente, R5 es -H, -halógeno, -hidroxi, hidroximetilo o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R5 es -H, -halógeno o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R5 es -H, -halógeno o -CH<sub>3</sub>. Preferentemente, R5 es -H. Preferentemente, R5 es flúor, cloro o bromo. Preferentemente, R5 es -CH<sub>3</sub>.

5 Preferentemente, R4 y R5 son -H. Preferentemente, R4 es halógeno y R5 es -H. Preferentemente, R4 es -H y R5 es -CH<sub>3</sub>. Preferentemente, R4 y R5 son -CH<sub>3</sub>. Preferentemente, R4 y R5 son -CH<sub>3</sub> y cada uno ocupa una posición contigua a R6 en el anillo fenilo al cual está unido R6.

10 Preferentemente, R9 es -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tertbutilo, trifluorometilo, 3-metil-butilo, pentilo, hexilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-trifluoropropilo o 4-trifluorobutilo. Preferentemente, R9 es isopropilo, tertbutilo o trifluorometilo.

Preferentemente R6 es

15



en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental, y R7 es -H y R8 es -H, y R9 es isopropilo, tertbutilo o trifluorometilo.

20 Preferentemente, R10 es independientemente en cada caso -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

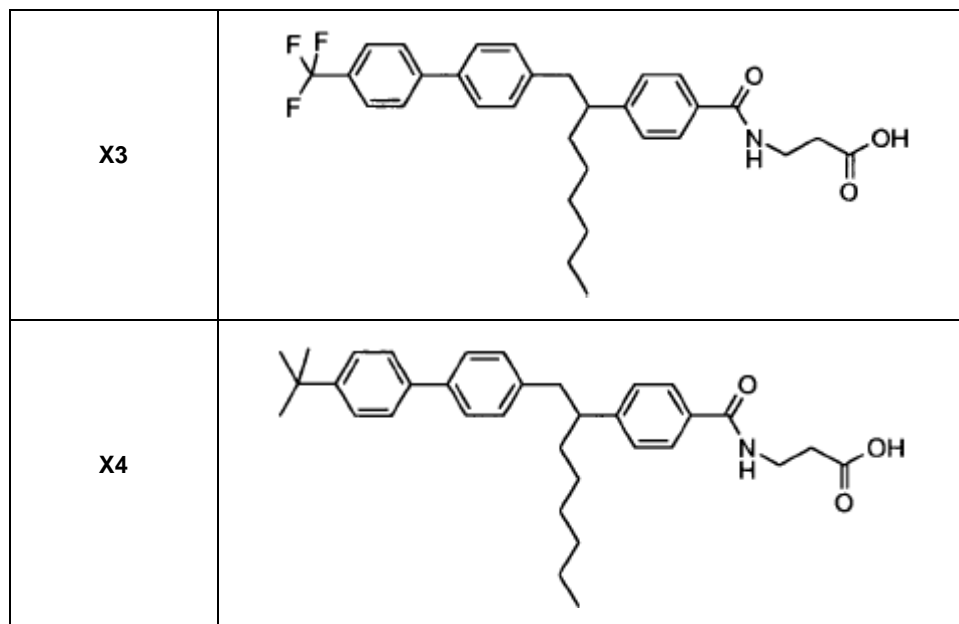
Otras realizaciones de la invención incluyen los compuestos de Fórmulas X1 a X5. Una realización adicional de la invención es cualquier preparación intermedia nueva descrita en la presente memoria que es útil para la preparación de los antagonistas del receptor de glucagón o agonistas inversos de Fórmulas I, o X1 a X5.

25

Tabla 1

Nº de Fórmula	Estructura
X1	
X2	

(Cont)



Debido a su interacción con el receptor de glucagón, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de una amplia gama de afecciones y trastornos en los que una interacción con el receptor de glucagón es beneficiosa. Estos trastornos y afecciones se definen en la presente memoria como "trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón". Una persona con conocimientos en la materia es capaz de identificar "trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón" por la implicación de la señalización mediada por el receptor de glucagón, bien en la fisiopatología del trastorno, o bien en la respuesta homeostática al trastorno. De esta manera, los compuestos pueden encontrar uso por ejemplo para prevenir, tratar o aliviar, enfermedades o afecciones o síntomas asociados o secuelas, del sistema endocrino, el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, el sistema cardiovascular, el sistema pulmonar y el sistema gastrointestinal, mientras reducen y/o eliminan uno o más de los efectos secundarios no deseados asociados con los tratamientos actuales. Los "trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón" incluyen, pero no se limitan a, diabetes, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, hiperglucemia, hiperinsulinemia, reposo de las células beta, mejora de la función de las células beta mediante la restauración de la respuesta de primera fase, hiperglucemia prandial, prevención de apoptosis, glucemia basal alterada (IFG), síndrome metabólico, hipoglucemia, hiper/hipocalemia, normalización de los niveles de glucagón, relación LDL/HDL mejorada, reducción de las comidas rápidas, trastornos de la alimentación, pérdida de peso, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), obesidad como consecuencia de diabetes, diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), insulinitis, trasplante de islotes, diabetes pediátrica, diabetes gestacional, complicaciones diabéticas tardías, micro/macroalbuminuria, nefropatía, retinopatía, neuropatía, úlceras de pie diabético, motilidad intestinal reducida debido a administración de glucagón, síndrome de intestino corto, antidiarreico, aumento de secreción gástrica, disminución del flujo sanguíneo, disfunción eréctil, glaucoma, estrés post quirúrgico, mejora de lesión de tejido orgánico causada por reperfusión del flujo sanguíneo después de una isquemia, daño cardíaco isquémico, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, arritmia, muerte prematura, anti-apoptosis, cicatrización de heridas, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), síndromes de resistencia a la insulina, síndrome X, hiperlipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia, arteriosclerosis incluyendo arterioesclerosis, 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 farmacéutica 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 que surge de 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 diabetes, obesidad, hiperglucemia, arterioesclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, accidente cerebrovascular, neuropatía y

cicatrización de heridas. De esta manera, los procedimientos de la presente invención abarcan una administración profiláctica y terapéutica de un compuesto de Fórmula I.

5 La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, para la fabricación de un medicamento para inhibir el receptor de glucagón; para la fabricación de un medicamento para inhibir una respuesta celular mediada por el receptor de glucagón en un mamífero; para la fabricación de un medicamento para reducir el nivel glucémico en un mamífero; para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad que surge de un exceso de glucagón; para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón en un mamífero; y para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar la diabetes, obesidad, hiperglucemia, arterioesclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, accidente cerebrovascular, neuropatía y cicatrización de heridas inapropiada.

10 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 diabetes, obesidad, hiperglucemia, arterioesclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, accidente cerebrovascular, neuropatía y cicatrización de heridas.

20 El compuesto o sal de la presente invención proporciona además un agente de diagnóstico para la identificación de pacientes que tienen un defecto en el receptor de glucagón, como una terapia para aumentar las secreciones de ácido gástrico, y para revertir la hipomotilidad intestinal debida a la administración de glucagón. La invención proporciona también un procedimiento para el tratamiento de trastornos o enfermedades, en el que una acción antagonista de glucagón es beneficiosa, comprendiendo el procedimiento administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto según la invención. En otra realización de la invención, los presentes compuestos 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 presentes compuestos se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hiperglucemia. En todavía otra realización de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de un medicamento para reducir la glucosa en sangre en un mamífero. Los presentes compuestos son efectivos para reducir la glucosa en sangre, tanto en el ayuno como en la fase postprandial.

30 En todavía otra realización de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la IGT. En una realización adicional de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. En todavía una realización adicional de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para retrasar o prevenir la progresión de IGT a diabetes de tipo 2. En todavía otra realización de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para retrasar o prevenir la progresión desde diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina. En una realización adicional de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes de tipo 1. Dicho tratamiento se acompaña normalmente con una terapia con insulina. En todavía una realización adicional de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la obesidad. En todavía una realización adicional de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos. En todavía otra realización de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno de regulación del apetito o del gasto energético. En una realización adicional de la invención, el tratamiento de un paciente con los presentes compuestos se combina con dieta y/o ejercicio.

45 En un aspecto adicional de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una o más sustancias activas adicionales en cualquier proporción adecuada. Dichas sustancias activas adicionales pueden seleccionarse, por ejemplo, de entre 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 la obesidad. La lista siguiente presenta varios grupos de combinaciones. Se comprenderá que cada uno de los agentes indicados puede combinarse con otros agentes indicados para crear combinaciones adicionales.

50 De esta manera, en una realización adicional de la invención, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con uno o más antidiabéticos.



5 Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen insulina, análogos y derivados de insulina, tales como los divulgados en el documento EP 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo insulina humana N<sup>B29</sup>-tetradecanoil des (B30), EP 214 826 y EP 705 275 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo insulina humana Asp<sup>B28</sup>, US 5.504.188 (Eli Lilly), por ejemplo, insulina humana Lys<sup>B28</sup> Pro<sup>B29</sup>, EP 368 187 (Aventis), por ejemplo, Lantus®, GLP-1 y derivados de GLP-1, tales como los divulgados en el documento WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), así como agentes hipoglucémicos oralmente activos.

10 Los agentes hipoglucémicos oralmente activos comprenden preferentemente imidazolinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidinodionas, tiazolidinodionas, sensibilizadores de insulina, secretagogos de insulina, tales como glimepirida, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células  $\beta$ , por ejemplo, abridores de canal de potasio, tales como los divulgados en los documentos WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S) que se incorporan a la presente memoria, por referencia, o mitiglinida, o un bloqueador de canal de potasio, tal como BTS-67582, nateglinida, 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 la glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa, activadores de la glucoquinasa (GK), tales como los divulgados 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 divulgados en los documentos WO 03/00262, WO 03/00267 y WO 03/15774 (AstraZeneca), inhibidores GSK-3 (glucógeno sintasa quinasa-3), compuestos que modifican el metabolismo de los lípidos, tales como agentes antilipídicos, tales como inhibidores de HMG CoA (estatinas), compuestos que reducen la ingesta de alimentos, ligandos PPAR (receptor activado por proliferador de peroxima) que incluyen los subtipos PPAR-alfa, PPAR-gamma y PPAR-delta y agonistas RXR (receptor X retinoide), tales como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.

25 En otra realización, los presentes compuestos se administran en combinación con insulina o un análogo o derivado de insulina, tal como insulina humana N<sup>B29</sup>-tetradecanoil des (B30), insulina humana Asp<sup>B28</sup>, insulina humana Lys<sup>B28</sup> Pro<sup>B29</sup>, Lantus® o una mezcla-preparación que comprende una o más de las mismas.

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

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

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

35 En todavía otra realización de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un sensibilizador de insulina de tipo tiazolidinodiona, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, piolitazona, rosiglitazona, isaglitazona, darglitazona, englitazona, CS-011/Ci-1037 o T 174 o los compuestos divulgados en los documentos WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 y WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation).

40 En todavía otra realización de la invención, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con un sensibilizador de insulina, por ejemplo, tal como 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 divulgados en los documentos WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193, tal 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).

45 En una realización adicional de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa, por ejemplo, voglibosa, emiglitato, miglitol o acarbosa.

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

50 En todavía otra realización de la invención, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con nateglinida.

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

En todavía otra realización de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con compuestos que reducen la ingesta de alimentos.

En otra realización de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con más de uno de los compuestos indicados anteriormente, 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.

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

Dichos agentes pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste en CART (transcrito regulado por cocaína y anfetamina), agonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas de MC4 (melanocortina 4), agonistas de MC3 (melanocortina 3), antagonistas de orexina, agonistas de TNF (factor de necrosis tumoral), agonistas de CRF (factor liberador de corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de unión del factor de liberación de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas  $\beta$  adrenérgicos, tales como agonistas CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 o AZ-40140 MSH (hormona estimulante de melanocitos), antagonistas de MCH (hormona concentradora de melanocitos), agonistas de CCK (colecistoquinina), inhibidores de recaptación de serotonina, tales como fluoxetina, seroxat o citalopram, inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina, compuestos mixtos noradrenérgicos y de serotonina, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona de 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 de desacoplamiento 2 o 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR (receptor activado por proliferador de peroxisoma), moduladores de RXR (receptor retinoide X), agonistas TR  $\beta$ , inhibidores de AGRP (proteína relacionada con Agouti), antagonistas de H3 de histamina, antagonistas de opioides (tales como naltrexona), extendina-4, GLP-1 y el factor neurotrófico ciliar (tal como axokina), antagonista del receptor canabinoide, por ejemplo, CB-1 (tal como rimonabant). En otra realización, el agente antiobesidad es dexanfetamina o anfetamina. En otra realización, el agente antiobesidad es leptina. En otra realización, el agente antiobesidad es fenfluramina o exfenfluramina. En todavía otra realización, 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 todavía otra realización, el agente antiobesidad es fendimetrazina, dietilpropión, fluoxetina, bupropión, topiramato o ecopipam.

Además, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antihipertensivos. Los ejemplos de agentes antihipertensivos son  $\beta$ -bloqueantes, tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de SCE (enzima convertidora de angiotensina), tal como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril, bloqueantes de canales de calcio, tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamil, y  $\alpha$ -bloqueantes, tales como doxazosina, urapidil, prazosina y terazosina.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con inhibidores de FAS. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también en combinación con desacopladores químicos, inhibidor de lipasa sensible a hormonas, imidazolinas, inhibidores de 11- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, activadores de la lipoproteína lipasa, activadores de AMPK, fármacos inmunosupresores, nicotinamida, ASIS, inhibidores de carboxipeptidasa o anti-andrógenos.

Debería entenderse que cualquier combinación adecuada de los compuestos según la invención con dieta y/o ejercicio, se considera que uno o más de los compuestos indicados anteriormente y opcionalmente una o más de otras sustancias activas están dentro del alcance de la presente invención .

Los términos generales usados en la descripción de los compuestos, las composiciones y los procedimientos descritos en la presente memoria, tienen sus significados habituales. A lo largo de la presente solicitud, los términos siguientes tienen los significados indicados:

"GLP-1" significa péptido 1 similar a glucagón. La expresión "receptor de glucagón" significa uno o más receptores que interactúan específicamente con glucagón para resultar en una señal biológica. La expresión "receptor de GLP-1" significa uno o más receptores que interactúan específicamente con el péptido 1 similar a glucagón para resultar en una señal biológica.

La expresión "antagonista de receptor de glucagón" significa un compuesto de la presente invención con la capacidad de bloquear la producción de AMPc en respuesta al glucagón. La expresión "agonista inverso de receptor de glucagón" significa un compuesto de la presente invención con la capacidad de inhibir la actividad

constitutiva del receptor de glucagón. El término agonista inverso o antagonista "selectivo" significa un compuesto que tiene mayor afinidad por el receptor de glucagón en comparación con la afinidad por el receptor de GLP-1.

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

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

El término "alquilo", a menos que se indique lo contrario, se refiere a los grupos alquilo de un número designado de átomos de carbono, de una configuración lineal o ramificada saturada. Tal como se usa en la presente memoria, "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)" son uno a tres átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo, y sus formas ramificadas o isoméricas, y opcionalmente puede estar sustituido con uno a tres halógenos o un número indicado de sustituyentes tal como se explica en las realizaciones indicadas en la presente memoria. "Alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" es de uno a seis átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, y sus formas ramificadas o isoméricas, y puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos o un número designado de sustituyentes, tal como se explica en las realizaciones indicadas en la presente memoria. Alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)" es de uno a ocho átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares, y sus formas ramificadas o isoméricas, y puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos tal como se explica en las realizaciones indicadas en la presente memoria.

La expresión "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado que contiene uno o más anillos de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

La expresión "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" representa un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, tert-butoxi y pentoxi. La expresión "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)" representa un grupo alquilo de uno a siete átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno, tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, tert-butoxi y pentoxi, y puede estar opcionalmente sustituido con tres halógenos, tal como se explica en las realizaciones indicadas en la presente memoria.

La expresión "alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)" se refiere a una cadena hidrocarbonada de dos a siete átomos de carbono de configuración lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono que puede ocurrir en cualquier punto a lo largo de la cadena, tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, vinilo, alquilo, 2-butenilo, y puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos tal como se explica en las realizaciones indicadas en la presente memoria.

La expresión "opcionalmente sustituido" o "sustituyentes opcionales", tal como se usa en la presente memoria, significa que los grupos en cuestión no están sustituidos o están 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 de entre" significan que los grupos en cuestión pueden ser iguales o diferentes. Algunas de las expresiones definidas en la presente memoria pueden ocurrir más de una vez en las fórmulas estructurales, y cuando ocurren, cada término se definirá independientemente de los otros.

El término "paciente" incluye seres humanos y animales no humanos, tales como animales de compañía (perros y gatos) y cabezas de ganado. Las cabezas de ganado son animales criados para la producción de alimentos. Los animales rumiantes o "de doble masticación", tales como vacas, toros, vaquillas, novillos, ovejas, búfalos, bisontes, cabras y antílopes, son ejemplos de ganado. Otros ejemplos de cabezas de ganado incluyen cerdos y aves (aves de corral), tales como pollos, patos, pavos y gansos. Otros ejemplos de ganado incluyen pescado, marisco y crustáceos criados en acuicultura. También se incluyen animales exóticos usados en la producción de alimentos, tales como caimanes, búfalos de agua y rátidas (por ejemplo, emú, ñandú o avestruz). Preferentemente, el paciente a tratar es un mamífero, en particular un ser humano.

La expresión "respuesta celular mediada por receptor de glucagón" incluye diversas respuestas por parte de las células de mamífero a la estimulación de glucagón o a la actividad del receptor de glucagón. Por ejemplo "respuestas celulares mediadas por el receptor de glucagón", incluye pero no se limita a, liberación de glucosa desde el hígado, u otras células, en respuesta a la estimulación de glucagón o la actividad del receptor de glucagón. Una persona con conocimientos ordinarios en la materia puede identificar fácilmente otras respuestas celulares mediadas por la actividad del receptor de glucagón, por ejemplo, observando un cambio en la valoración del punto final de respuesta celular después de poner en contacto la célula con una dosis efectiva de glucagón.

Los términos "tratamiento", "que trata" y "tratar", tal como se usan en la presente memoria, incluyen sus significados generalmente aceptados, es decir, la gestión y cuidado de un paciente con el propósito de prevenir, prohibir,

restringir, aliviar, mejorar, ralentizar, detener, retrasar o revertir la progresión o gravedad de una enfermedad, trastorno o afección patológica, descrito en la presente memoria, incluyendo el alivio de los síntomas o complicaciones, o la cura o la eliminación de la enfermedad, trastorno o afección.

5 "Composición" significa una composición farmacéutica, y se pretende que abarque un producto farmacéutico que comprende el ingrediente o los ingredientes activos que incluyen el compuesto o los compuestos de Fórmula I, y el ingrediente o los ingredientes inertes que constituyen el vehículo. Consiguientemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 La expresión "disolvente adecuado" se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes, inerte a la reacción en curso que solubilice suficientemente los reactivos obteniendo un medio dentro del cual puede efectuarse la reacción deseada.

15 La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas 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 adecuado.

20 Los compuestos de la presente invención pueden ser quirales, y se pretende que cualquier enantiómero, puro, parcialmente purificado, o mezclas racémicas, esté incluido dentro del alcance de la invención. Además, cuando un doble enlace o un sistema anillo, total o parcialmente saturado, o más de un centro de asimetría o un enlace con rotabilidad restringida, están presentes en la molécula, pueden formarse diastereómeros. Se pretende que cualquier diastereómero, como diastereómeros separados, puros o parcialmente purificados o sus mezclas, esté incluido 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 cualquier forma tautomérica, que los compuestos son capaces de formar, esté incluida dentro del alcance de la presente invención. La invención incluye también tautómeros, enantiómeros y otros estereoisómeros de los compuestos de Fórmula I. Se prevé que dichas variaciones estén dentro del alcance de la invención.

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

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

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

40 en la que  $E^1$  es la cantidad del primer enantiómero y  $E^2$  es la cantidad del segundo enantiómero. De esta manera, si la proporción inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como está presente 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 del 40%. Sin embargo, si la proporción final es de 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es del 80%. Un ee superior al 90% es preferente, un ee superior al 95% es más preferente, y un ee superior al 99% es especialmente preferente. Una persona con conocimientos en la materia determina fácilmente el enriquecimiento enantiomérico usando técnicas y procedimientos estándar, tales como cromatografía líquida de alto rendimiento o de gases con una columna quiral. La elección de la columna quiral apropiada, el eluyente y las condiciones necesarias para efectuar la separación del par enantiomérico forma parte del conocimiento de una persona con conocimientos ordinarios en la materia. Además, los estereoisómeros y enantiómeros específicos de los compuestos de Fórmula I, pueden ser preparados por una persona con conocimientos ordinarios en la materia usando técnicas y procedimientos bien conocidos, tales como los divulgados por J. Jacques, et al. "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, 1998. Los ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización

o cromatografía quiral. A menos que se indique lo contrario, un compuesto indicado como "isómero 1" será el primer isómero eluido a partir de la columna de separación quiral e "isómero 2" será el segundo.

En general, el término "farmacéutico", cuando se usa como adjetivo, significa sustancialmente no tóxico para los organismos vivos. Por ejemplo, el término "sal farmacéutica", tal como se usa en la presente memoria, se refiere a sales de los compuestos de Fórmula I, que son sustancialmente no tóxicas para los 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 abarca también sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para su preparación son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, et al., "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use", (VCHA/Wiley-VCH, 2002), Berge, S.M., Bighley, L.D. y Monkhouse, D.C., "Pharmaceutical. Salts ", J. Pharm. Sci., 66:1, 1977.

La invención abarca también profármacos de los presentes compuestos que, tras ser administrados, experimentan una conversión química mediante procesos metabólicos antes de convertirse en sustancias farmacológicamente activas. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los presentes compuestos, que son fácilmente convertibles in vivo en un compuesto de la presente invención. Los procedimientos convencionales para la selección y la preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Los compuestos de Fórmula I pueden ser preparados por una persona con conocimientos ordinarios en la materia siguiendo una diversidad de procedimientos, algunos de los cuales se ilustran en los procedimientos y los esquemas expuestos a continuación. El orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de Fórmula I depende del compuesto particular a sintetizar, el compuesto de partida y de la propensión relativa a problemas de las fracciones sustituidas. Los reactivos o materiales de partida están fácilmente disponibles para una persona con conocimientos en la materia, y en caso de no estar disponibles comercialmente, se sintetizan fácilmente por una persona con conocimientos ordinarios en la materia siguiendo procedimientos convencionales, empleados habitualmente en la técnica, junto con los diversos procedimientos y esquemas expuestos a continuación.

Los Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos siguientes se proporcionan para aclarar mejor la práctica de la presente invención y no deberían interpretarse en modo alguno como limitativos del alcance de la misma. Las personas con conocimientos en la materia reconocerán que pueden realizarse diversas modificaciones sin apartarse del espíritu y de alcance de la invención. Todas las publicaciones indicadas en la especificación son indicativas del nivel de las personas con conocimientos en la materia a la que pertenece esta invención.

El tiempo óptimo para la realización de las reacciones de los Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos puede determinarse supervisando el progreso de la reacción mediante técnicas cromatográficas convencionales. Además, es preferente llevar a cabo las reacciones de la invención bajo una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, argón, o, particularmente, nitrógeno. Generalmente, la elección del disolvente no es crítica, siempre que el disolvente empleado sea inerte para la reacción en curso y solubilice suficientemente los reactivos para llevar a cabo la reacción deseada. Preferentemente, los compuestos se aíslan y se purifican antes de su uso en reacciones posteriores. Algunos compuestos pueden cristalizar a partir de la solución de reacción durante su formación y, a continuación, se recogen mediante filtración, o el disolvente de reacción puede eliminarse por extracción, evaporación o decantación. Los productos intermedios y finales de Fórmula I pueden purificarse adicionalmente, si se desea, mediante técnicas comunes tales como recristalización o cromatografía sobre soportes sólidos, tales como gel de sílice o alúmina.

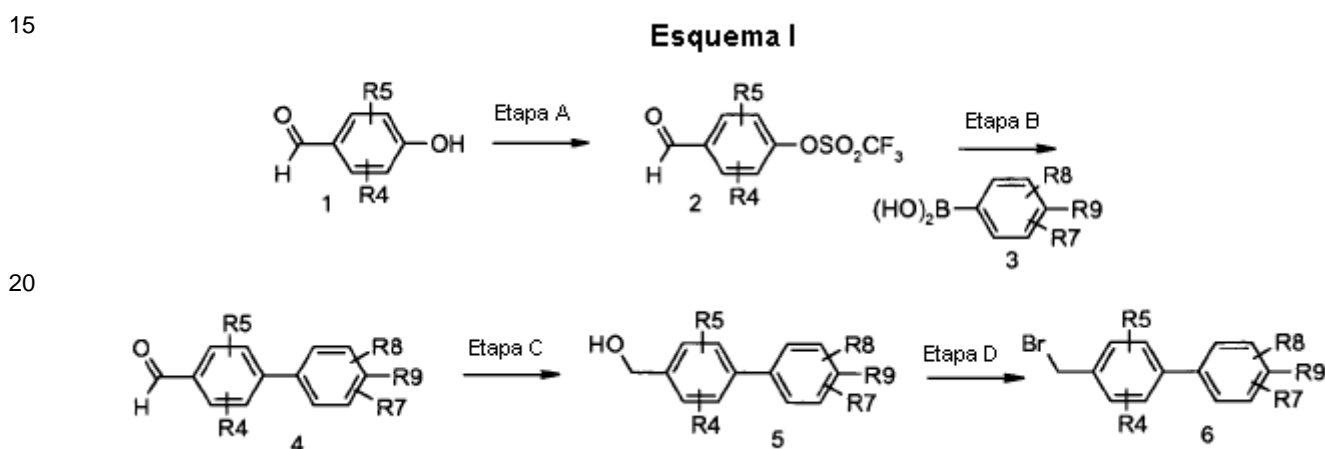
La persona con conocimientos en la materia apreciará que no todos los sustituyentes son compatibles con todas las condiciones de reacción. Estos compuestos pueden protegerse o modificarse en un punto conveniente de la síntesis mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los términos y las abreviaturas usados en los presentes Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos tienen sus significados normales, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, tal como se usan en la presente memoria, los términos siguientes tienen los significados indicados: "min" se refiere a minutos; "h" o "hr" se refiere a horas; "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento; "R<sub>f</sub>" se refiere a factor de retención; "R<sub>t</sub>" se refiere al tiempo de retención; "δ" se refiere a partes por millón a campo más bajo con referencia a tetrametilsilano; "MS" se refiere a espectrometría de masas; "MS(ES)" se refiere a espectrometría de masas con bombardeo de electrones, "UV" se refiere a espectrometría ultravioleta; "RMN H<sup>1</sup>" se refiere a espectrometría de resonancia magnética nuclear de protones. Además, "RT" se refiere a temperatura ambiente; "DEAD" se refiere a dietilazodicarboxilato; "PPh<sub>3</sub>" se refiere a trifenilfosfina; "ADDP" se refiere a 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; "PBU<sub>3</sub>" se refiere a tributilfosfina; "OTF" se refiere a triflato; "LAH" se refiere a hidruro de litio y aluminio; "DIBAL-H" se refiere a hidruro de diisobutilaluminio; "KOtBu" se refiere a t-butóxido de potasio; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; "TBP" se refiere a tributilfosfina; "EDCI" se refiere a clorhidrato de

1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiámid; "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; "Et<sub>3</sub>N" se refiere a trietilamina; "DMF" se refiere a dimetilformamida; "Et" en una fórmula se refiere a etilo, por ejemplo, Et<sub>2</sub>O 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 10% de paladio sobre carbono. A menos que se indique lo contrario, isómero 1 se refiere al primer isómero que se eluye en una separación quiral e isómero 2 se refiere al segundo isómero que se eluye en una separación quiral.

### Esquemas generales

Todos los compuestos de la presente invención pueden prepararse químicamente, por ejemplo, siguiendo las rutas sintéticas expuestas en los Esquemas y/o las Preparaciones y los Ejemplos siguientes. Sin embargo, la exposición siguiente no pretende ser limitativa, en modo alguno, del alcance de la presente invención. Por ejemplo, las etapas de síntesis específicas para cada una de las rutas descritas pueden combinarse de diferentes maneras, o en conjunción con etapas de esquemas diferentes, para preparar compuestos adicionales de Fórmula I.



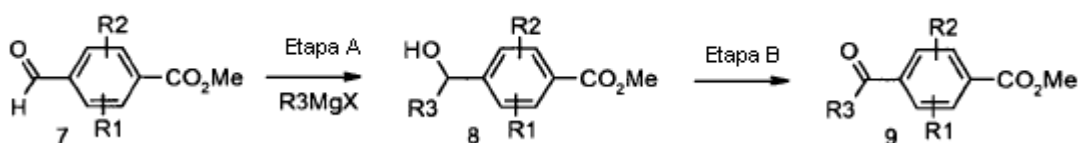
En el Esquema I, Etapa A, un 4-hidroxi benzaldehído de Fórmula 1 se convierte en un éster de ácido trifluorometano sulfónico de Fórmula 2. El hidroxil benzaldehído se trata con anhídrido tríflico en presencia de una base orgánica, tal como piridina a entre 0°C y temperatura ambiente, durante 1 a 20 horas, obteniendo el triflato de Fórmula 2.

En el Esquema I, Etapa B, el triflato de Fórmula 2 se acopla con un ácido fenil borónico de Fórmula 3 usando una reacción de Suzuki obteniendo el bifeníl aldehído de Fórmula 4. Una persona con conocimientos en la materia reconocerá que dichos acoplamientos de Suzuki usando triflatos de arilo y ácidos fenil borónicos pueden efectuarse utilizando una amplia variedad de condiciones de reacción. Las condiciones preferentes usan tetrakis(trifenilfosfina) paladio con cloruro de litio y una base inorgánica, tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio, bajo nitrógeno. La reacción continúa en un disolvente inerte tal como tolueno o benceno y agua a una temperatura de entre 40°C y temperatura de reflujo de la reacción durante aproximadamente 4 a 48 horas.

En el Esquema I, Etapa C, el bifeníl aldehído de Fórmula 4 se reduce a un bifeníl metanol de Fórmula 5. Las personas con conocimientos en la materia conocen numerosos procedimientos para reducir aldehídos y éstos pueden ser encontrados en el texto de R.C. Larock en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, p. 528 - 536. El procedimiento preferente usa un hidruro metálico, tal como borohidruro de sodio, en presencia de metanol a una temperatura de entre 0°C y temperatura ambiente. La reacción continúa durante aproximadamente 15 minutos a 6 horas para proporcionar el alcohol bencílico de Fórmula 5 después de un tratamiento ácido.

En el Esquema I, Etapa D, el alcohol bencílico de Fórmula 5 se convierte al bromuro de bencilo de Fórmula 6. El procedimiento preferente usa tribromuro de fósforo en un disolvente inerte, tal como dioxano o tetrahidrofurano, a entre 0° y 40°C durante aproximadamente 1 a 24 h. Los bromuros de bencilo de Fórmula 6 se elaboran adicionalmente tal como se muestra en el Esquema III, en el que R6 es un fenilo sustituido con R7, R8 y R9.

## Esquema II



5

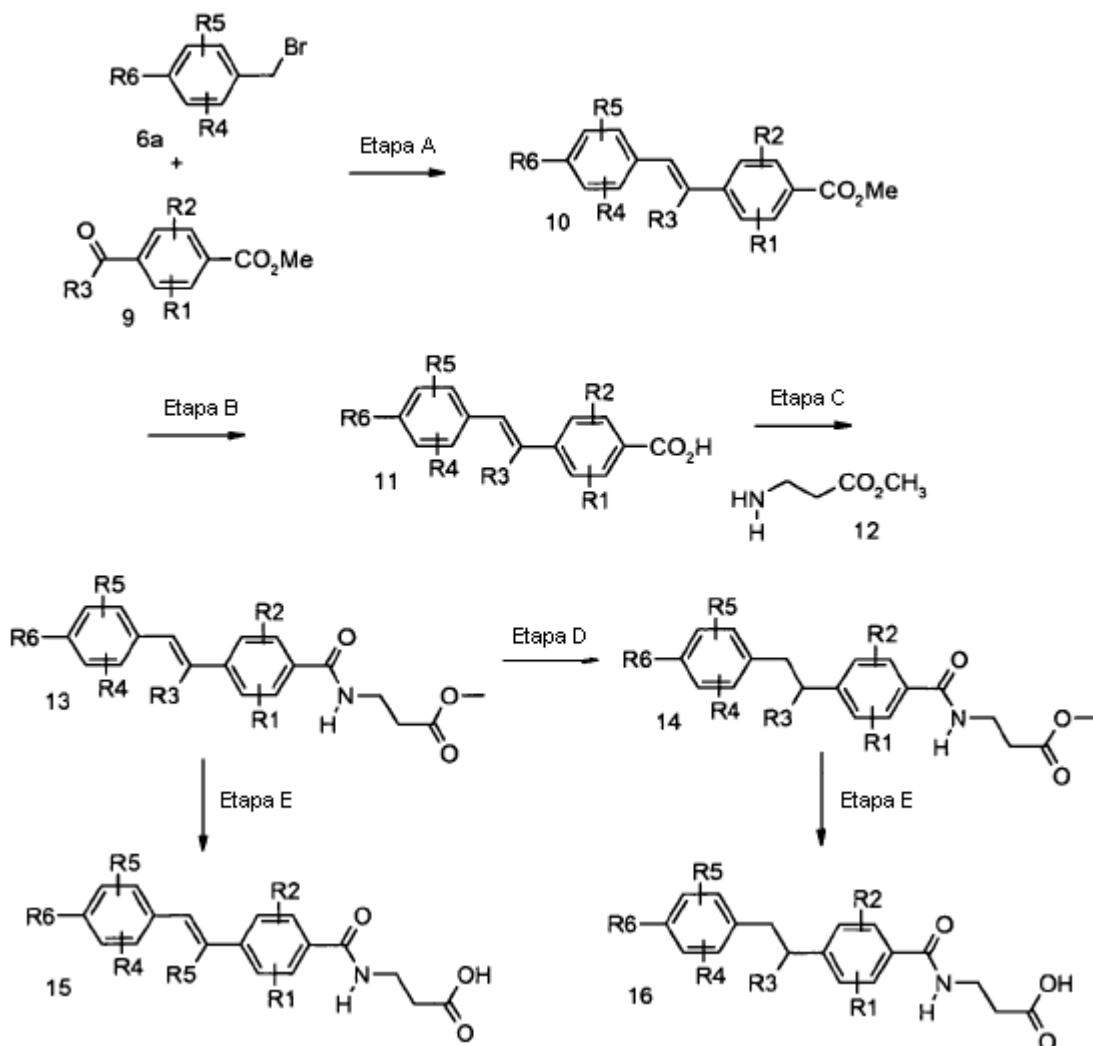
En el Esquema II, Etapa A, un éster metílico de ácido 4-formil-benzoico de Fórmula 7 se hace reaccionar con un reactivo de Grignard, tal como bromuro de hexilmagnesio o bromuro de isobutilmagnesio, obteniendo un alcohol secundario de Fórmula 8, en el que, por ejemplo, R3 = hexilo o isobutilo.

10

En el Esquema II, Etapa B, el alcohol secundario de Fórmula 8 se oxida a la cetona de Fórmula 9. Existen numerosos procedimientos para oxidar alcoholes secundarios conocidos por una persona con conocimientos en la materia. Dichos procedimientos incluyen, pero no se limitan a, permanganato de potasio, óxido de manganeso (IV), tetraóxido de rutenio, dicromato de piridio, Oxone®, ácido o-yodobenzoico, periodinano de Dess-Martin y perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP). Las condiciones preferentes usan clorocromato de piridinio en un disolvente inerte, tal como diclorometano, a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 a 48 horas.

15

## Esquema III



20

25

30

35

En el Esquema III, Etapa A, un bromuro de bencilo de Fórmula 6a (en la que R6 es tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo, tal como Ph(R7)(R8)(R9) se convierte a un bromuro de bencilo trialquil fosonio y se combina en una reacción de Wittig con un benzoilo de Fórmula 9 para proporcionar un éster metílico de ácido estil-benzoico de Fórmula 10. El reactivo de Wittig se puede formar con una triarilfosfina o trialquilfosfina,

40

preferentemente tributilfosfina, en un disolvente inerte tal como DMSO a una temperatura de entre 50 y 100°C durante aproximadamente 4 a 24 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se trata con una base fuerte, tal como t-butoxido de potasio, potasio o sodio bis(trimetilsililamida), o hidruro de sodio, siendo preferente hidruro de sodio. Se añade un benzoilo de Fórmula 9 y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 4 a 48 horas. El éster metílico de ácido estiril-benzoico de Fórmula 10 se aísla usando técnicas extractivas comunes con un disolvente orgánico y ácido clorhídrico acuoso.

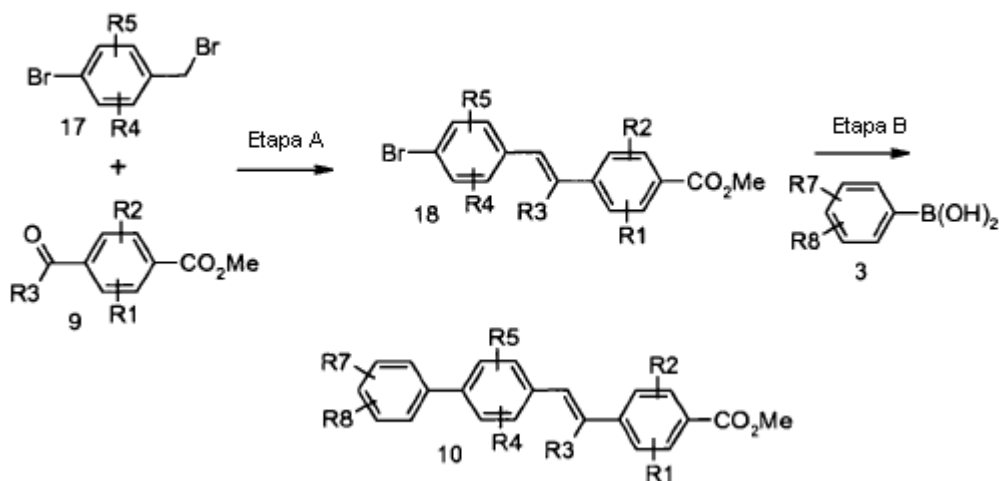
En el Esquema III, Etapa B, un éster metílico de ácido estiril-benzoico de Fórmula 10 se hidroliza a un ácido estiril-benzoico de Fórmula 11. El éster se hidroliza en un disolvente apropiado disoluble en agua tal como etanol, metanol, dioxano o tetrahidrofurano, siendo preferente tetrahidrofurano. El éster se trata con una base inorgánica, tal como hidróxido de potasio o de sodio, siendo preferente el hidróxido de sodio, a entre temperatura ambiente y temperatura de reflujo del disolvente durante 2 a 48 horas. El ácido estiril-benzoico de Fórmula 11 se aísla mediante neutralización con ácido clorhídrico seguido de técnicas de extracción comunes.

En el Esquema III, etapa C, el ácido benzoico de Fórmula 11 se acila obteniendo la amida de Fórmula 13. La persona con conocimientos en la materia reconocerá que hay numerosas condiciones para la formación de un enlace amida entre un ácido carboxílico y una amina. Dichos procedimientos se pueden encontrar en el texto de R.C. Larock en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, p. 972 a 976. Las condiciones preferentes usan una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), clorhidrato de 1,[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI) y una base orgánica, tal como diisopropilamina o trietilamina, en un disolvente inerte, tal como diclorometano. El éster activo se trata con una amina de Fórmula 12 a entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente, pero preferentemente a temperatura ambiente, durante aproximadamente 4 a 48 horas.

En el Esquema III, Etapa D, la olefina de Fórmula 13 se reduce al alcano saturado de Fórmula 14. La olefina se reduce sobre 5 o 10% de paladio sobre carbono en un disolvente tal como THF, acetato de etilo, metanol o etanol, siendo preferente con etanol. La reacción se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 a 24 horas.

En el Esquema III, Etapa E, el éster metílico de Fórmula 13 ó 14 se hidroliza al ácido de Fórmula 15 ó 16 en una manera similar al Esquema III, Etapa B, tal como se ha descrito anteriormente.

#### Esquema IV



Como alternativa, el éster metílico de ácido estiril-benzoico intermedio de Fórmula 10 (en la que R6 = Ph(R7)(R8)) se obtiene tal como se muestra en el Esquema IV. En el Esquema IV, Etapa A, un 4-bromo-bencilbromuro de Fórmula 17 se acopla con un benzoilo de Fórmula 9 usando una reacción de Wittig, tal como se ha descrito para el Esquema III, Etapa A.

En el Esquema IV, Etapa B, un 4-bromoestireno de Fórmula 18 se acopla con un ácido fenil borónico de Fórmula 3 usando una reacción de Suzuki obteniendo un éster metílico de ácido estiril-benzoico de Fórmula 10. Una persona con conocimientos en la materia reconocerá que dichos acoplamientos de Suzuki usando bromuros de arilo y ácidos fenil borónicos pueden efectuarse usando una amplia variedad de condiciones de reacción. Las condiciones preferentes usan tetrakis(trifenilfosfina)paladio con fluoruro de potasio bajo nitrógeno. La reacción continúa en un



disolvente inerte tal como tolueno o benceno y agua a una temperatura de entre 40°C y la temperatura de reflujo de la reacción durante aproximadamente 4 a 48 horas. El éster metílico de ácido estiril-benzoico de Fórmula 10 se elabora a los productos finales tal como se describe para el Esquema III, Etapas B a E.

### Preparaciones y ejemplos

5 Los ejemplos proporcionados en la presente memoria son ilustrativos de la invención reivindicada en la presente memoria y no pretenden limitar, en modo alguno, el alcance de la invención reivindicada. Los nombres de las preparaciones y los ejemplos se obtienen usando ChemDraw.

10 Los espectros de RMN  $H^1$  se registran en un espectrómetro Varian 400 MHz a temperatura ambiente. Los datos se indican como se indica a continuación: desplazamiento químico en ppm con respecto al estándar interno tetrametilsilano en la (escala, multiplicidad (b = ancho, s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, qn = quinteto y m = multiplete), integración, constante de acoplamiento (Hz) y asignación. RMN  $H^1$  indica que se obtuvo un espectro RMN satisfactorio para el compuesto descrito. Los datos espectrales de las masas monoisotópicas se obtienen en un instrumento Agilent G1956B MSD cuadrupolo único usando ionización por electrospray (ESI o ES).  
15 Se realiza una cromatografía analítica en capa fina en placas 60-F de gel de sílice de 0,25 mm con reactivo EM. La visualización se realiza con luz UV. Todos los ejemplos son racémicos a menos que se indique lo contrario.

### Preparación 1

#### 4-bromometil-2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil

##### Etapa A. Éster 4-formil-2,6-dimetil-fenílico de ácido trifluoro-metanosulfónico

20 A una solución de 4-hidroxi-3,5-dimetil-benzaldehído (4,5 g, 30 mmol) en piridina (20 ml) a 0°C se añade lentamente anhídrido triflico (10 g, 36 mmol). La mezcla resultante se agita a 0°C durante 10 min y a continuación se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 20 h. La mezcla resultante se vierte en agua y se extrae con éter. La parte orgánica se lava con agua, HCl 1N, salmuera, se seca sobre  $MgSO_4$  y se concentra. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos obteniendo 4,4 g (52%) del compuesto del título como un aceite incoloro. RMN  $H^1$ .

##### 25 Etapa B. 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído

30 Éster 4-formil-2,6-dimetil-fenílico de ácido trifluoro-metanosulfónico (4 g, 14,2 mmol), ácido 4-trifluorometil-fenilborónico (5,4 g, 28,4 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,64 g, 1,42 mmol), LiCl (1,8 g, 42,6 mmol), y  $K_2CO_3$  (5,9 g, 42,6 mmol) se colocan en un matraz. El sistema se purga con nitrógeno, seguido de la adición de tolueno (20 ml) y agua (5 ml). La mezcla resultante se somete a reflujo durante la noche, se carga en gel de sílice directamente, y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos obteniendo 3,8 g (96%) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN  $H^1$ .

##### Etapa C. (2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-metanol

35 A la solución de 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-carbaldehído (3,0 g, 10,8 mmol) en MeOH (20 ml) se añade  $NaBH_4$  (410 mg, 10,8 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h, se diluye con acetato de etilo, se lava con HCl 1N, agua, salmuera, se seca sobre  $MgSO_4$  y se concentra obteniendo 2,5 g del compuesto del título como un sólido blanco. RMN  $H^1$ .

##### Etapa D. 4-bromometil-2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil

40 A una solución de (2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)-metanol (2,22 g, 7,9 mmol) en THF (30 ml) se añade  $PBr_3$  (3,22 g, 11,9 mmol) en THF (5 ml) y la reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h. La reacción se enfría a 0°C y se añade lentamente agua con hielo. La mezcla se extrae con acetato de etilo, se seca sobre  $MgSO_4$  y se concentra. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos obteniendo 2,2 g del compuesto del título como un sólido blanco. RMN  $H^1$ .

### Preparación 2

#### Éster metílico de 4-(3-metil-butiril)-benzoico

##### 45 Etapa A. Éster metílico de ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico racémico

Una solución de éster metílico de ácido 4-formil-benzoico (32,4 g, 147 mmol) en THF anhidro (800 ml) se enfría a 0°C mientras se agita bajo nitrógeno. Se añade lentamente bromuro de isobutil magnesio (2,0 M en éter dietílico, 110 ml, 221 mmol) durante 10 minutos. La reacción se agita a 0°C durante 1 h, y después se deja calentar a temperatura ambiente. La reacción se supervisa mediante HPLC, y tras el consumo completo del aldehído, la

reacción se inactiva cuidadosamente con HCl 1N. La reacción se diluye con éter dietílico y agua, seguido de extracción. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtra y se concentra, a continuación se purifica adicionalmente usando cromatografía en columna flash usando acetato de etilo/hexanos obteniendo 12 g (37%) de producto.

#### 5 **Etapa B. Éster metílico de ácido 4-(3-metil-butiril)-benzoico**

A una solución de éster metílico de ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butiril)-benzoico (19,72 g, 88,78 mmol) en diclorometano (300 ml) se añade clorocromato de piridinio (22,03 g, 97,65 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente, y la solución se torna de color negro con el tiempo. La reacción se supervisa mediante HPLC. Tras la conversión completa, la reacción se diluye con diclorometano y se añade gel de sílice (2% en peso) a la mezcla. La mezcla se purifica mediante cromatografía en columna flash usando diclorometano como fase móvil, obteniendo 15,79 g (72%) de producto. MS (ES): 221,3 ( $M^+ + 1$ ).

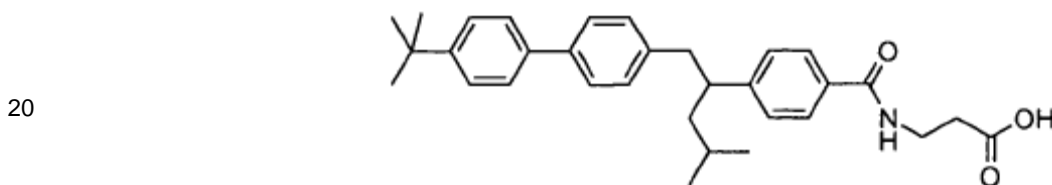
#### **Preparación 3**

##### **Éster metílico de ácido 4-heptanoil-benzoico**

El compuesto intermedio del título se preparó de una manera similar a la Preparación 2, a partir de éster metílico de ácido 4-formil-benzoico y bromuro de N-hexilmagnesio. RMN  $H^1$ .

#### **Ejemplo 1**

##### **Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-ilmetil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico**



#### **Etapa A. Éster metílico de ácido 3-{4-[1-(4-bromo-benciliden)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico**

A una solución de 1-bromo-4-bromometil-benceno (1,80 g, 7,2 mmol) en DMSO (15 ml) se añade  $PBu_3$  (2,18 g, 10,8 mmol). La mezcla resultante se agita a 60°C durante 23 h. A continuación, la solución de reacción se enfría a temperatura ambiente, y se añade NaH (432 mg, 10,8 mmol), seguido de la adición de éster metílico de ácido 4-(3-metil-butiril)-benzoico (Preparación 2) (1,74 g, 7,92 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 h, y a continuación se diluye con acetato de etilo. La parte orgánica se lava con HCl 1N, agua, salmuera, se seca sobre  $MgSO_4$ , y se concentra. El residuo resultante se hidroliza en THF usando NaOH 5N. La reacción se neutraliza con HCl 5 N, y se extrae con éter dietílico. La fase orgánica se lava con agua, se seca, se filtra y se concentra. El residuo resultante se recoge en diclorometano (150 ml). A la solución se añade trietilamina (6,41 ml, 46 mmol), seguido de la adición de DMAP (5 mg), clorhidrato de éster metílico de ácido 3-amino-propiónico (3,21 g, 23 mmol) y EDCI (8,83 g, 46 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se carga en una columna de gel de sílice y se eluye con un gradiente de 0 - 100% de acetato de etilo en hexanos obteniendo 2,60 g del compuesto del título.

#### **Etapa B. Éster metílico de ácido 3-{4-[1-(4'-tertbutil-bifenil-4-ilmetil)-3-metil-butil]-benzoilaminol}-propiónico**

Se colocan éster metílico de ácido 3-{4-[1-(4-bromo-benciliden)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico (2,6 g, 5,86 mmol), ácido 4-t-butil fenil borónico (2,08 g, 12 mmol), fluoruro de potasio (1,02 g, 17,6 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,677 g, 0,59 mmol) en un matraz. El sistema se purga con nitrógeno. Se añaden tolueno (40 ml) y agua (10 ml) y la mezcla resultante se somete a reflujo durante la noche. La reacción se carga directamente sobre gel de sílice y se cromatografía usando EtOAc/hexanos obteniendo el compuesto del título como un aceite amarillo (0,95 g).

#### **Etapa C. Éster metílico de ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-ilmetil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico**

Se coloca éster metílico de ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-ilmetil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico (240 mg) en etanol (20 ml) y se añade 10% de Pd/C (20 mg). El sistema se purga con nitrógeno, seguido de la introducción de hidrógeno (0,21 MPa). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 h, se filtra a través de Celite® y se concentra. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice,

eluyendo con EtOAc/hexanos obteniendo 160 mg del compuesto del título. MS (ES): 500,3 ( $M^+ + 1$ ).

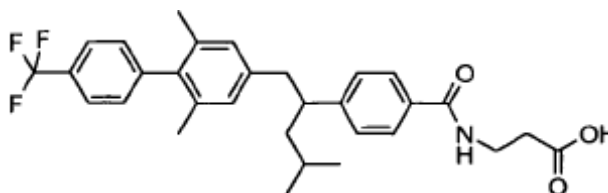
**Etapla D. Ácido 3-{4-[1-(4'-tertbutil-bifenil-4-ilmetil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico**

5 El éster metílico (30 mg) se disuelve en MeOH (20 ml) y se trata con NaOH 5N (1 ml) a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se concentra seguido por la adición de acetato de etilo y la acidificación con HCl 5N. La parte acuosa se extrae con acetato de etilo. Las partes orgánicas combinadas se secan y se concentran obteniendo el compuesto del título (28 mg) MS (ES): 486,2 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 2**

**Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico**

10



15 **Etapla A. Éster metílico de ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico**

El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1, Etapla A, a partir de 4-bromometil-2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenilo (Preparación 1) en lugar de 1-bromo-4-bromometil-benceno, obteniendo 330 mg. RMN  $H^1$ .

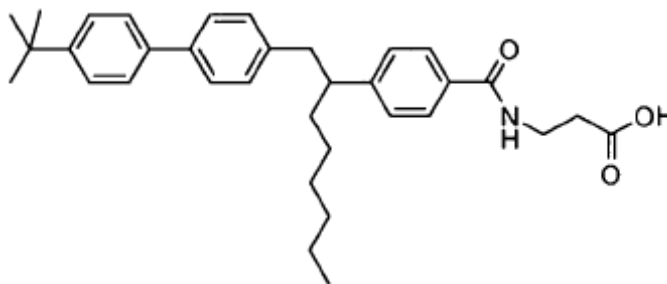
**Etapla B. Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico**

20 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1, Etapla D, obteniendo 45 mg. MS (ES): 526,2 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 3**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-ilmetil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico**

25

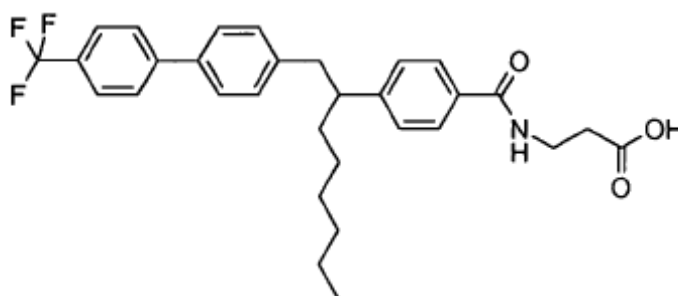


30 El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1, a partir de éster metílico de ácido 4-heptanoil-benzoico (Preparación 3) en lugar de éster metílico de ácido 4-(3-metil-butiril)-benzoico. MS (ES): 514,5 ( $M^+ + 1$ ).

**Ejemplo 4**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico**

35

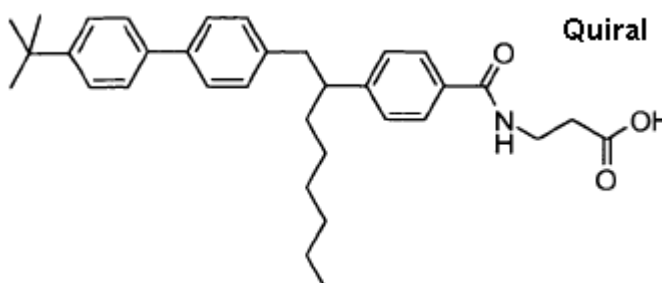


5

El compuesto del título se prepara de una manera similar al Ejemplo 1 a partir de 4-bromometil-2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenilo (Preparación 1) y éster metílico de ácido 4-heptanoil-benzoico (Preparación 3). MS (ES): 526,2 ( $M^+ + 1$ ).

### 10 Ejemplo 5

#### Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-ilmetil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1



15

El éster metílico de ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-ilmetil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico (obtenido en la preparación del Ejemplo 3) se resuelve en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm) mediante elución con propanol/acetonitrilo (90/10). Las fracciones apropiadas se concentran obteniendo un éster enantiómero puro (isómero 1, 99,7% ee). El enantiómero del éster se hidroliza con NaOH 5 N obteniendo el compuesto del título. MS (ES): 514,5 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

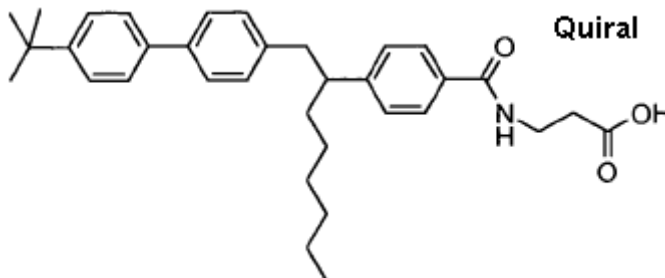
20

Los compuestos enantioméricamente puros siguientes (Ejemplos 6 a 10) se obtuvieron mediante separaciones quirales sustancialmente similares usando una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm) o una columna Chiralcel OJ-H columna (4,6 x 150 mm), seguido de hidrólisis del éster quiral.

25

### Ejemplo 6

#### Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-ilmetil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



30

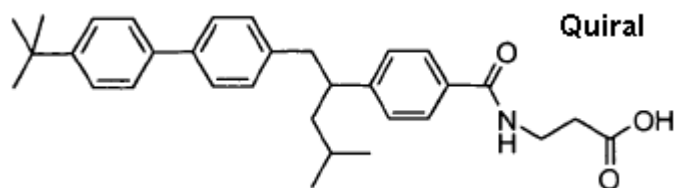
El compuesto del título se obtiene resolviendo éster metílico de ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-ilmetil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm), seguido de hidrólisis con NaOH 5N. MS (ES): 514,5 ( $M^+ + 1$ ).

35

### Ejemplo 7

#### Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-ilmetil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

40

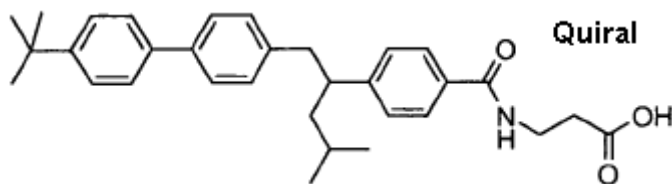


5 El compuesto del título se obtiene resolviendo éster metílico de ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-ilmetil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralcel OJ-H (4,6 x 150 mm), seguido de hidrólisis con NaOH 5N. MS (ES): 486,2 (M<sup>+</sup>+1).

#### Ejemplo 8

#### Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-ilmetil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2

10

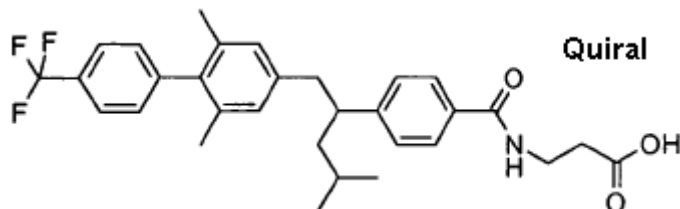


15 El compuesto del título se obtiene resolviendo éster metílico de ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-ilmetil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralcel OJ-H (4,6 x 150 mm), seguido de hidrólisis con NaOH 5N. MS (ES): 486,2 (M<sup>+</sup>+1).

#### Ejemplo 9

#### Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-3-metil-butil]-benzoilaminol-propiónico, Isómero 1

20

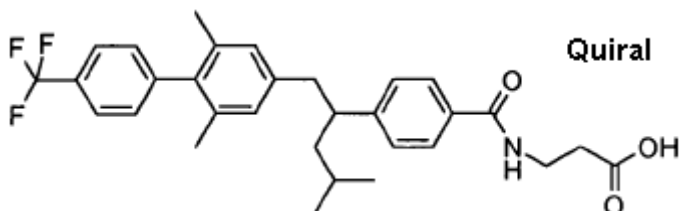


25 El compuesto del título se obtiene resolviendo éster metílico de ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm), seguido de hidrólisis con NaOH 5N. MS (ES): 526,2 (M<sup>+</sup>+1).

#### Ejemplo 10

#### Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2

30



35 El compuesto del título se obtiene resolviendo éster metílico de ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm), seguido de hidrólisis con NaOH 5N. MS (ES): 526,2 (M<sup>+</sup>+1).

40 Preferentemente el compuesto se administra oralmente. Preferentemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias dimensionadas adecuadamente que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad

efectiva para conseguir el propósito deseado. Por lo tanto, otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichas composiciones farmacéuticas y procedimientos para la preparación de las mismas son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., th eds., 19 ed., Mack Publishing Co., 1995). La dosificación particular de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo requerida para constituir una cantidad efectiva según la presente invención dependerá de las circunstancias particulares de las afecciones a tratar. Consideraciones tales como la dosificación, la ruta de administración y la frecuencia de dosificación se deciden mejor por el médico tratante.

Las composiciones de la invención pueden formularse de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente. Las composiciones de la presente invención pueden formularse en una forma de liberación sostenida para proporcionar la liberación con velocidad controlada de uno cualquiera o más de los componentes o ingredientes activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, la actividad antagonista de glucagón. Las formas de dosificación adecuadas para la liberación sostenida incluyen comprimidos estratificados que contienen capas con velocidades de disgregación variables o matrices poliméricas con liberación controlada, impregnadas con los componentes activos y conformadas en forma de comprimidos o cápsulas que contienen dichas matrices poliméricas porosas, impregnadas o encapsuladas.

La cantidad de la composición activa de la invención en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse, generalmente, 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, según la aplicación particular. La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de la edad, el sexo, el peso del paciente y la gravedad de la afección a tratar. Dichas técnicas son bien conocidas por las personas con conocimientos en la materia. Generalmente, la forma de dosificación oral para seres humanos, que contiene los ingredientes activos, se puede administrar 1 ó 2 veces por día.

Hay una creciente evidencia de que el glucagón desempeña un papel importante en la homeostasis de la glucosa. Los compuestos de Fórmula I son efectivos como antagonistas o agonistas inversos del receptor de glucagón y, de esta manera, inhiben la actividad del receptor de glucagón. Más particularmente, estos compuestos son antagonistas selectivos o agonistas inversos del receptor de glucagón. Como antagonistas selectivos o agonistas inversos, los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones que responden a la inactivación del receptor de glucagón incluyendo, pero no limitándose a, trastornos diabéticos y otros trastornos relacionados con el glucagón. Se espera que los antagonistas selectivos o los agonistas inversos del receptor de glucagón reduzcan los niveles de glucosa en plasma y, de esta manera, prevengan o traten los trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón.

### **Procedimientos farmacológicos**

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

La unión de los 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 hG1p1. 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 un receptor de glucagón humano clonado (Lok S, Kuijper LJ, Jelinek LJ, Kramer JM, Whitmore TE, Sprecher CA, Mathews S, Grant FJ, Biggs SH, Rosenberg GB, et al. Gene 140 (2), 203-209 (1994)) aislado de membranas 293HEK. El ADNc de hGlucR se subclona en el plásmido de expresión pHd (expresión trans-activada de proteína C humana recombinante gamma-carboxilada completamente, un factor antitrombótico. Grinnell, B.W., Berg, D.T., Walls, J. y Yan, S.B. Bio/Technology 5: 1189-1192 (1987)). Este ADN plásmido se transfecta en células 293 HEK y se selecciona con 200 µg/ml de higromicina.

Las membranas plasmáticas brutas se preparan usando células de un cultivo en suspensión. Las células se lisan sobre hielo en tampón hipotónico que contiene Tris HCl 25 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, DNAsa1, 20 u/ml e inhibidores completos de Roche sin EDTA. La suspensión celular se homogeniza con un homogeneizador de vidrio de tipo Dounce usando un mortero de teflón dando 25 golpes. El homogeneizado se centrifuga a 4 grados C a 1.800 xg durante 15 minutos. El sobrenadante se recoge y el sedimento se vuelve a suspender en tampón hipotónico y se vuelve a homogeneizar. La mezcla se centrifuga a 1.800 xg durante 15 minutos. El segundo sobrenadante se

combina con el primer sobrenadante. Los sobrenadantes combinados se centrifugan a 1.800 xg durante 15 minutos para aclararlos. El sobrenadante aclarado se transfiere a tubos de alta velocidad y se centrifuga a 25.000 xg durante 30 minutos a 4 grados C. El sedimento de membrana se vuelve a suspender en tampón de homogeneización y se almacena como alícuotas congeladas en un congelador a -80 grados C hasta que se necesiten.

El glucagón se radioyoda mediante el procedimiento 1-125-lactoperoxidasa y se purifica mediante HPLC de fase inversa en un dispositivo Perkin-Elmer/NEN (NEX207). La actividad específica es 2.200 Ci/mmol. La determinación de Kd se realiza mediante competición homóloga en lugar de unión de saturación debido al alto contenido de propanol en el material de glucagón 1-125. Se estima que la Kd es de 3 nM y este valor se usa para calcular los valores de Ki para todos los compuestos ensayados.

Los ensayos de unión se llevan a cabo usando un ensayo de proximidad de centelleo (Amersham) con perlas WGA previamente bloqueadas con 1% de BSA (ICN) sin ácidos grasos. El tampón de unión contiene Hepes 25 mM, pH 7,4, CaCl<sub>2</sub> 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, 0,1% BSA (ICN) sin ácidos grasos, 0,003% de Tween-20 e inhibidores completos de Roche sin EDTA. El glucagón se disuelve en HCl 0,01 N a 1 mg/ml y se congela inmediatamente a -80 grados C en alícuotas de 30 µl. La alícuota de glucagón se diluye y se usa en ensayos de unión en el transcurso de una hora. Los compuestos de ensayo se disuelven en DMSO y se diluyen en serie en DMSO. Se transfieren 10 µl de los compuestos diluidos o DMSO a placas de ensayo opacas de fondo claro Corning 3632, que contienen 90 µl de tampón de ensayo de unión o glucagón frío (NSB a 1 µM final). Se añaden 50 µl de glucagón 1-125 (0,15 nM final en la reacción), 50 µl de membranas (300 µ/pocillo) y 40 µl de perlas WGA (150 mgs/pocillo), se cubren y se mezclan extremo con extremo. Las placas se leen con un dispositivo MicroBeta después de 14 horas de tiempo de sedimentación a temperatura ambiente.

Los resultados se calculan como un porcentaje de la unión específica de glucagón I-125 en presencia de compuesto. La dosis EC50 absoluta del compuesto se deriva mediante regresión no lineal del porcentaje de unión específica del glucagón I-125 con respecto a la dosis del compuesto añadido. La dosis EC50 se convierte 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 al glucagón (Glp1-R)**

El ensayo de unión al receptor usa receptor de péptido 1 similar a glucagón humano clonado (hGlp1-R) (Graziano MP, Hey PJ, Borkowski D, Chicchi GG, Strader CD, Biochem Biophys Res Commun. 1993 Oct 15; 196 (1): 141 -6) aislado de membranas 293HEK. El ADNc de hGlp1-R se subclona en el plásmido de expresión pHd (expresión trans-activada de 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: 1189/92 (1987)). Este ADN plásmido se transfecta en células 293 HEK y se selecciona con 200 µ/ml de higromicina.

La membrana plasmática cruda se prepara usando células del cultivo en suspensión. Las células se lisan sobre hielo en tampón hipotónico que contiene Tris HCl 25 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, DNAsa, 20 µ/ml, e Inhibidores completos de Roche sin EDTA. La suspensión celular se homogeniza con un homogeneizador de vidrio de tipo Dounce usando un mortero de teflón dando 25 golpes. El homogeneizado se centrifuga a 4 grados C a 1.800 xg durante 15 minutos. El sobrenadante se recoge y el sedimento se vuelve a suspender en tampón hipotónico y se vuelve a homogeneizar. La mezcla se centrifuga a 1.800 xg durante 15 minutos. El segundo sobrenadante se combina con el primer sobrenadante. Los sobrenadantes combinados se centrifugan a 1.800 xg durante 15 minutos para aclararlos. El sobrenadante clarificado se transfiere a tubos de alta velocidad y se centrifuga a 25.000 xg durante 30 minutos a 4 grados C. El sedimento de membrana se vuelve a suspender en tampón de homogeneización y se almacena como alícuotas congeladas en el congelador a -80 grados C hasta su uso.

El péptido 1 similar a glucagón (GIP-1) se radia con yodo mediante el procedimiento de I-125-lactoperoxidasa y se purifica mediante HPLC de fase inversa en un dispositivo Perkin-Elmer/NEN (NEX308). La actividad específica es 2.200 Ci/mmol. La determinación de Kd se realiza por competición homóloga en lugar de unión de saturación debido al alto contenido de propanol en el material I-125 Glp-1. Se estima que Kd es de 3 nM y se usa para calcular los valores de Ki para todos los compuestos ensayados.

Los ensayos de unión se llevan a cabo usando un ensayo de proximidad de centelleo (Amersham) con aglutinina de germen de trigo (WGA) previamente bloqueada con 1% de perlas de BSA sin ácidos grasos (ICN). El tampón de unión contiene Hepes 25 mM, pH 7,4, CaCl<sub>2</sub> 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, 0,1% de BSA sin ácidos grasos, (ICN), 0,003% de Tween-20, e inhibidores completos de Roche sin EDTA. El péptido 1 similar al glucagón se disuelve en PBS a 1 mg/ml y se congela inmediatamente a -80 grados C en alícuotas de 30 ul. La alícuota de péptido similar a glucagón se diluye y se usa en ensayos de unión durante el transcurso de una hora. Los compuestos de ensayo se disuelven en DMSO y se diluyen en serie en DMSO. Se transfieren 10 µl de compuestos diluidos o DMSO a placas de ensayo Corning 3632 opacas de fondo claro, que contienen 90 µl de tampón de ensayo de unión o péptido 1 similar al glucagón frío (NSB a 1 µM final). Se añaden 50 µl de I-125 péptido 1 similar al glucagón (0,15 nM final en la

reacción), 50 µl de membranas (600 µg/pocillo), y 40 µl de perlas WGA (150 µg/pocillo), se cubren y se mezclan extremo con extremo. Las placas se leen con un dispositivo MicroBeta después de 14 horas de tiempo de sedimentación a temperatura ambiente.

5 Los resultados se calculan como un porcentaje específico de I-125-péptido 1 similar al glucagón que se une en presencia del compuesto. La dosis EC50 absoluta del compuesto se deriva mediante regresión no lineal del porcentaje de unión específica de I-125-péptido 1 similar al glucagón vs. la dosis del compuesto añadido. La dosis EC50 se convierte a Ki usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y., Prusoff W.H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

#### Ensayo de antagonista funcional de AMPc estimulado por glucagón

10 El ensayo funcional de AMPc usa la misma línea celular de receptor de glucagón humano clonado aislada para el ensayo de unión a hGlucR descrito anteriormente. Las células se estimulan con una mezcla de una dosis EC80 de glucagón en presencia de compuesto. El AMPc generado en el interior de la célula se cuantifica usando un ensayo homogéneo de proximidad luminiscente amplificado, Alpha Screen, de Perkin Elmer (6760625R). Brevemente, el AMPc en el interior de la célula compete por la unión del AMPc biotinilado del kit a una perla aceptora recubierta de anticuerpo anti-AMPc y una perla donante recubierta con estreptavidina. Conforme aumenta el nivel de AMPc en el interior de la célula, se produce una interrupción del complejo perla donante de AMPc biotinada-perla aceptora y reduce la señal.

20 El glucagón se disuelve en HCl 0,01 N a 1 mg/ml y se congela inmediatamente a -80 grados C en alícuotas de 30 ul. La alícuota de glucagón se diluye y se usa en el ensayo funcional en el transcurso de una hora. Las células se recogen de platos de cultivo tisular sub-confluentes con solución de disociación celular libre de enzimas, (Specialty Media 5-004-B). Las células se sedimentan a baja velocidad y se lavan 3 veces con tampón de ensayo [Hepes 25 mM en HBSS con Mg y Ca (GIBCO, 14025-092) con 0,1% de BSA sin ácidos grasos (ICN)] a continuación se diluyen a una concentración final de 250.000 células por ml. Los compuestos se diluyen en serie en DMSO y, a continuación, se diluyen en tampón de ensayo con una concentración 3X de glucagón y 3% de DMSO. El valor EC80 de glucagón se predetermina a partir de una respuesta completa a dosis del glucagón y representa la dosis a la cual el glucagón produce un 80% de la respuesta máxima de glucagón. Se prepara una mezcla de AMPc biotinilado (1 unidad/pocillo final) del Kit Alpha Screen y 3X IBMX (1.500 µM) en tampón de ensayo.

30 El ensayo funcional se realiza en placas Costar (3688) de poliestireno de 96 pozos, blancas, de bajo volumen. La mezcla AMPc biotinilado/IBMX, 0,02 ml, se coloca en cada pocillo, seguido de la adición de 0,02 ml de respuesta a la dosis de glucagón, curva AMPc estándar o mezclas compuesto/glucagón. La reacción se inicia añadiendo 0,02 ml de células (5.000/pocillo final). Después de 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene añadiendo 0,03 ml de tampón de lisis [Hepes 10 mM, pH 7,4, 1% de NP40, y 0,01% de BSA sin ácidos grasos (ICN) que contenía 1 unidad / pocillo de perlas aceptoras y donantes del Kit Alpha Screen]. La adición de tampón de lisis se realiza bajo una luz verde para prevenir la decoloración de las perlas de detección. Las placas se envuelven en papel de aluminio y se dejan equilibrar durante la noche a temperatura ambiente. Las placas se leen en un instrumento Packard Fusion<sup>TM</sup>-α.

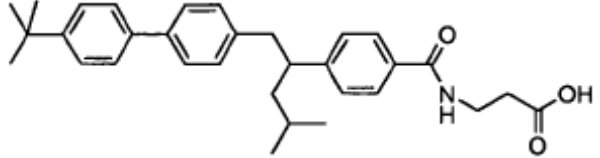
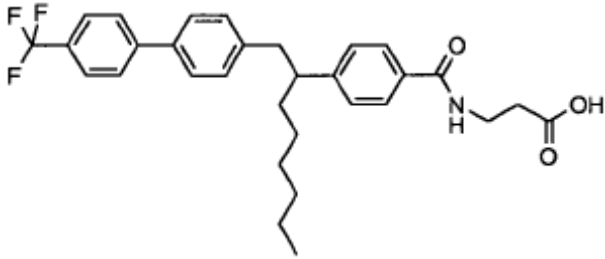
40 Las unidades Alpha Screen se convierten a pmoles de AMPc generados por pocillo en base a la curva estándar de AMPc. Los pmoles de AMPc producidos en presencia de compuesto se convierten a % de una respuesta máxima con la dosis EC80 de glucagón solo. Con cada experimento, se determina la dosis de glucagón necesaria para producir una respuesta del 50% de pmoles de AMPc. Esta dosis EC50 se usa para normalizar los resultados a Kb usando una ecuación Cheng-Prusoff modificada (Cheng Y., Prusoff W.H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973), en la que  $K_b = (EC50 \text{ de compuesto}) / [1 + (pM \text{ glucagón usado} / EC50 \text{ en pM para la respuesta a la dosis de glucagón})]$ .

45 Preferentemente, los compuestos según la invención tienen un valor Ki no mayor de 50 µM según se determina mediante el ensayo de unión del receptor de glucagón (hGlucR) divulgado en la presente memoria. Más preferentemente, los compuestos según la invención tienen un valor de Ki de menos de 5 µM, preferentemente de menos de 500 nM e incluso más preferente de menos de 100 nM, según se determina mediante el ensayo de unión del receptor de glucagón (hGlucR) divulgado en la presente memoria. Generalmente, los compuestos según la invención muestran una mayor afinidad por el receptor de glucagón en comparación con el receptor de GLP-1, y tienen preferentemente una mayor afinidad de unión al receptor de glucagón que al receptor de GLP-1. Todos los ejemplos proporcionados en la presente memoria tienen un valor de Ki de menos de 1 µM.

A continuación, se proporcionan los resultados para el compuesto indicado.



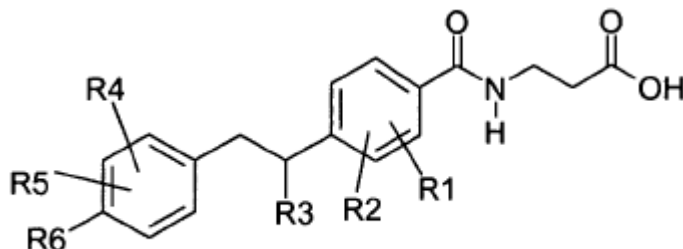
Tabla 1:

Ejemplo	Ki(nM)
 <chem>CC(C)CC(C)C(c1ccc(cc1)C(=O)NCCC(=O)O)c2ccc(cc2)C3=CC=C(C=C3)C(C)(C)C</chem>	266
 <chem>CCCCCCCC(C)C(c1ccc(cc1)C(=O)NCCC(=O)O)c2ccc(cc2)C3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F</chem>	232

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I

5



(I)

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

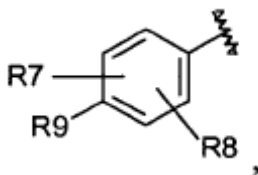
R1 y R2 son independientemente -H o -halógeno;

R3 es -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) - cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

15

R4 y R5 son independientemente -H, -halógeno, -hidroxi, hidroximetilo, -CN, -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquenoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R6 es



20

en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental;

R7 y R8 son -H

25

R9 es independientemente -H, -halógeno, -CN, -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)R<sub>10</sub>, -COOR<sub>10</sub>, -OC(O)R<sub>10</sub>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -SR<sub>10</sub>, -S(O)R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub> o -O alquenoilo (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), y

R<sub>10</sub> es independientemente en cada caso -hidrógeno o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

2. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que

R1 y R2 son -H;

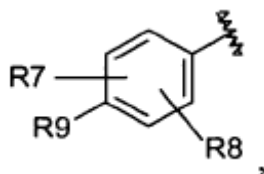
30

R3 es -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R4 y R5 son independientemente -H, -halógeno o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

35

R6 es



en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental;

R7 y R8 son -H, y

R9 es independientemente -H, -halógeno o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

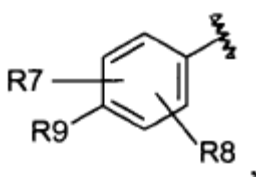
3. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que

5 R1 y R2 son -H;

R3 es -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R4 y R5 son independientemente -H, -halógeno o -CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

10 R6 es



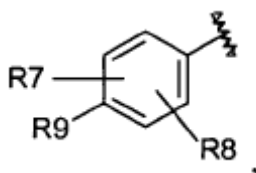
15 en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental;

R7 y R8 son -H; y R9 es independientemente -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

4. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que

20 R1 y R2 son -H; R3 es -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); R4 y R5 son -CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) y cada uno ocupa una posición contigua a R6 en el anillo fenilo al cual está unido R6;

R6 es



25 en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental;

R7 y R8 son -H, y R9 es independientemente -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

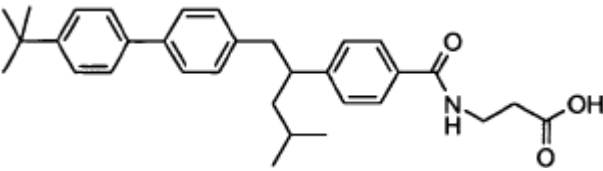
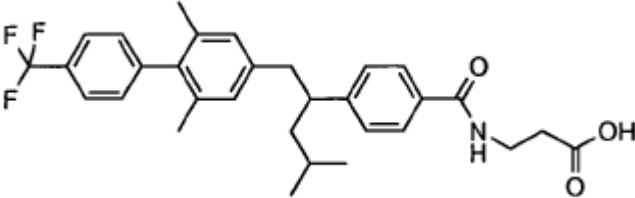
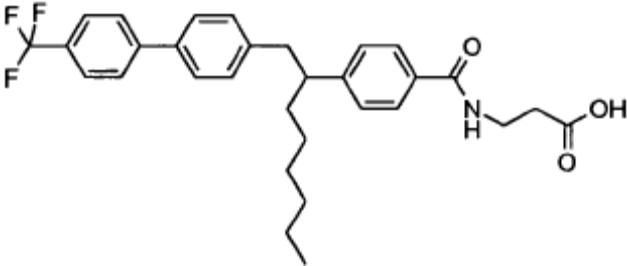
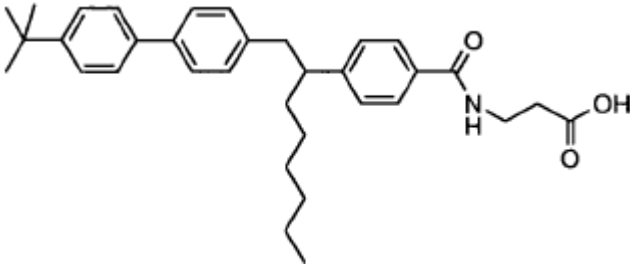
5. Compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que

30 R1 y R2 son independientemente hidrógeno o halógeno; R3 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, 3-metil-butilo, tertbutilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-trifluoropropilo, 4-trifluorobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; R4 y R5 son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, tertbutilo, ciclohexilo, pentilo, isopropoxi, cloro, flúor, bromo, hidroxilo, trifluorometilo, -CN, metoxi, hidroximetilo, 4-metilpentiloxi o pentiloxi; R7 y R8 son hidrógeno; y R9 es

35 hidrógeno, bromo, flúor, metilo, tertbutilo, trifluorometilo o isopropilo.

6. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en las Fórmulas X1 a X5;

40

Nº de Fórmula	Estructura
X1	
X2	
X3	
X4	

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en:

- 5           Ácido 3- {4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-ilmetil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico;  
             Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico;  
             Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-ilmetil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico; y  
             Ácido 3- {4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10       8. Composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal según cualquiera de las reivindicaciones 1-7 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.

10. Compuesto de Fórmula I o una sal del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para su uso en el tratamiento de diabetes, obesidad, hiperglucemia, arterioesclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, accidente cerebrovascular, neuropatía y cicatrización de heridas inapropiada.

5

11. Compuesto según la reivindicación 10 o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento de diabetes del Tipo 2.