



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 015**

51 Int. Cl.:  
**C07D 277/82** (2006.01)  
**C07D 513/04** (2006.01)  
**A61K 31/428** (2006.01)  
**A61P 3/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05812611 .1**  
96 Fecha de presentación : **14.10.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1805156**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.07.2007**

54 Título: **Preparación y uso de derivados bifenil-4-ilcarbonilaminoácido para el tratamiento de la obesidad.**

30 Prioridad: **15.10.2004 US 618975 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**15.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**15.04.2011**

73 Titular/es: **BAYER HEALTHCARE L.L.C.**  
**555 White Plains Road**  
**Tarrytown, New York 10591, US**

72 Inventor/es: **Smith, Roger;**  
**O'Connor, Stephen, J.;**  
**Coish, Philip;**  
**Lowe, Derek;**  
**Clark, Roger, B.;**  
**Stebbins, Jeffrey;**  
**Campbell, Ann-Marie;**  
**Akuche, Christiana y**  
**Shelekhin, Tatiana**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 357 015 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

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EEUU nº de serie 60/618.975, presentada el 15 de octubre, 2004.

### CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a ciertos compuestos de bifenil-4-ilcarbonilaminoácido, a composiciones y a sus usos para fabricar un medicamento para tratar o prevenir la obesidad y enfermedades relacionadas.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La obesidad, que es un exceso de grasa corporal con relación a la masa magra corporal, es una enfermedad crónica que es muy prevalente en la sociedad moderna. Está asociada no sólo con un estigma social, sino también con un menor tiempo de vida y con numerosos problemas médicos, incluyendo un desarrollo psicológico desfavorable, enfermedad de la arteria coronaria, hipertensión, ictus, diabetes, hiperlipidemia y algunos cánceres (véase, Nishina, et al., Metab., 43:554-558, 1994; Grundy y Barnett, Dis. Mon., 36:641-731, 1990; Rissanen, et al.,  
15 British Medical Journal, 301:835-837, 1990).

La obesidad sigue siendo un problema, y el tratamiento ha sido limitado. Por tanto, es necesario desarrollar productos farmacéuticos y regímenes de tratamiento eficaces para aliviar la obesidad.

20 Una característica distintiva de la obesidad es un aumento en la masa del tejido adiposo blanco ("white adipose tissue", WAT) que en gran medida es debido a la acumulación de triacilglicerol. Este aumento en la masa del WAT contribuye de forma clave a las complicaciones asociadas con la diabetes. Las diacilglicerol O-aciltransferasas (DGAT, EC 2.3.1.2) son enzimas unidas a membrana que catalizan la etapa terminal de la biosíntesis del triacilglicerol. Se han caracterizado dos enzimas que muestran actividad DGAT: la DGAT-1  
25 (diacilglicerol O-aciltransferasa de tipo 1) (véase, por ejemplo, la patente de EEUU nº 6.100.077; Cases, et al., Proc. Nat. Acad. Sci., 95:13018-13023, 1998) y la DGAT-2 (diacilglicerol O-aciltransferasa de tipo 2) (Cases, et al., J. Biol. Chem., 276:38870-38876, 2001). La DGAT-1 y la DGAT-2 no muestran una significativa coincidencia de secuencia de proteína. De forma importante, ratones con DGAT-1 anulada no se vuelven obesos cuando se  
30 les ofrece una dieta rica en grasas, por contraste con sus compañeros de camada de tipo salvaje (Smith, et al., Nature Genetics, 25:87-90, 2000). Los ratones con DGAT-1 anulada muestran menores niveles de glucosa plasmática postprandial y muestran mayor gasto de energía, pero tienen niveles normales de triglicéridos séricos (Smith, et al., 2000), probablemente debido a que mantienen la actividad DGAT-2. Puesto que la DGAT-1 se  
35 expresa en el intestino y en el tejido adiposo (Cases, et al., 1998), existen al menos dos

posibles mecanismos para explicar la resistencia de ratones con DGAT-1 anulada a la obesidad inducida por la dieta. En primer lugar, la supresión de la actividad DGAT-1 en el intestino puede bloquear la reformación y la exportación de triacilglicerol desde las células intestinales hacia la circulación a través de partículas de quilimicrones. En segundo lugar, la eliminación de la actividad DGAT-1 en los adipocitos puede disminuir el depósito de triacilglicerol en el WAT. El fenotipo del ratón con DGAT-1 anulada, junto con los resultados de los estudios de los inventores con inhibidores de DGAT-1 en ratones con obesidad inducida por la dieta ("obese diet-induced", DIO), indican que un inhibidor de DGAT-1 tiene utilidad para el tratamiento de la obesidad y de las complicaciones asociadas a la obesidad.

## 10 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de bifenil-4-ilcarbonilaminoácido, a composiciones y a procedimientos para el tratamiento y la prevención de la obesidad y enfermedades relacionadas.

15 Por consiguiente, una realización de la presente invención es proporcionar compuestos según se indican en las tablas y en los ejemplos.

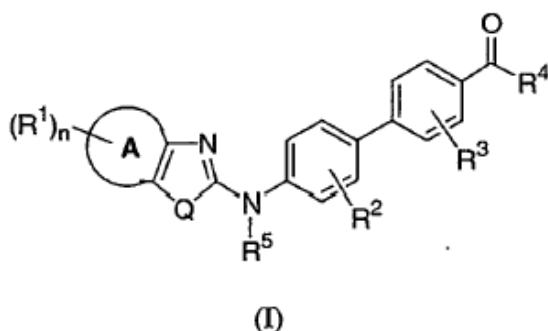
Otra realización de la presente invención es proporcionar composiciones para tratar o prevenir la obesidad y enfermedades relacionadas en un sujeto, que comprenden una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la invención.

20 Estos y otros objetos de la invención serán evidentes a la luz de la descripción detallada que aparece a continuación.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se refiere a derivados de bifenil-4-ilcarbonilaminoácido, y a sus ésteres y sales farmacéuticas, que tienen utilidad en la inhibición de la DGAT-1 (diacilglicerol O-aciltransferasa de tipo 1) y en el tratamiento de la obesidad y enfermedades relacionadas.

25 Una realización de la invención es un compuesto de fórmula (I)



en la que

Q es O, NR<sup>11</sup>, o S;



es un anillo condensado seleccionado de un anillo de 6 miembros aromático que contiene 0 ó 1 átomos de N;

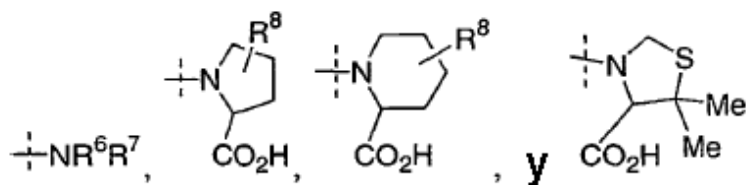
5  $R^1$  se selecciona independientemente de halógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ), nitro, ciano, haloalquilo( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi( $C_1-C_6$ ), aminocarbonilo, (alquil ( $C_1-C_6$ ))aminocarbonilo, bis[alquil ( $C_1-C_6$ )]aminocarbonilo, aminosulfonilo, (alquil ( $C_1-C_6$ ))aminosulfonilo, bis[alquil ( $C_1-C_6$ )]aminosulfonilo, (alquil ( $C_1-C_6$ ))carbonilamino, (alquil ( $C_1-C_6$ ))sulfonilo, (alquil ( $C_1-C_6$ ))sulfonilamino, hidroxialquil ( $C_2-C_6$ )aminocarbonilo, 1-morfolinilcarbonilo, y 1-piperidinilcarbonilo, y

10 cuando dos de dichos sustituyentes  $R^1$  son alquilo( $C_1-C_6$ ) y están unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo A, pueden juntarse para formar un anillo carbocíclico de 5-7 miembros;

n es 0, 1 ó 2;

15  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxil, alquilo( $C_1-C_6$ ), trifluorometilo, alcoxi( $C_1-C_6$ ), y trifluorometoxi;

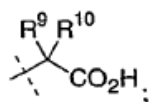
$R^4$  se selecciona de



en la que

$R^6$  es H o  $CH_3$ ; y

$R^7$  es



20 en la que

$R^9$  se selecciona de

alquilo( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de vinilo,  $CF_3$ , OH, metoxi,  $SCH_3$ ,  $NH_2$ ,  $-CO_2H$ , y  $-CONH_2$ ,

$(\text{CH}_2)_m$ fenilo, en el que  $m$  es 0 a 3, y en el que el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de halógeno, alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), OH, nitro, y ciano,

5 piperidinilo opcionalmente sustituido en C con halógeno, y opcionalmente sustituido en C o N con alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), nitro, o ciano,

tetrahidropiran-4-ilo;

$\text{R}^{10}$  es H o metilo; o

$\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$  pueden formar, junto con el carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros,

10  $\text{R}^8$  es hidrógeno, alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), hidroxilo, o metoxilo;

$\text{R}^5$  se selecciona de H, alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), e hidroxilo(alquilo( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ));

$\text{R}^{11}$  se selecciona de H, alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), e hidroxilo(alquilo( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ));

y sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables.

15 Los términos y expresiones identificados anteriormente tienen los siguientes significados en todo el documento.

El término "halógeno" significa F, Br, Cl y I.

20 Los términos "alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )", "alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )" y "alquilo( $\text{C}_2\text{-C}_6$ )" significan grupos hidrocarbonados saturados lineales o ramificados que tienen de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono, de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, o de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono, respectivamente. El grupo hidrocarbonado también puede incluir un fragmento alquilo cíclico como parte del grupo alquilo. Estos grupos incluyen, pero no se limitan a grupos metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo, y ciclopropilmetilo.

25 El término "alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )" significa un grupo hidrocarbonado saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, estando dicho grupo unido a un átomo de oxígeno. El átomo de oxígeno es el átomo a través del cual el sustituyente alcoxi se une al resto de la molécula. El grupo hidrocarbonado también puede incluir un fragmento alquilo cíclico como parte del grupo alquilo. Estos grupos incluyen, pero no se limitan a metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, isopropoxilo, *n*-butoxilo, *n*-hexiloxilo, 3,3-dimetilpropoxilo, ciclopropoxilo, ciclopropilmetoxilo, ciclopropilmetoxilo, y similares.

30 El término "haloalcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )" significa un grupo alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) sustituido en el carbono con un átomo de halógeno. Estos grupos incluyen, por ejemplo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo, 2,2-difluoroetoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 3-fluoropropoxilo, 2-cloroetoxilo, 3-cloropropoxilo, 1-fluoro-2,2-dicloroetoxilo, y similares.

El término “haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)” significa un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido en el carbono con un átomo de halógeno. Estos grupos incluyen, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo, difluoroetilo, 1-fluoro-2,2-dicloroetilo, 3-cloropropilo, 4-bromohexilo, y similares.

5 Los términos “aminocarbonilo”, “(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))aminocarbonilo” y “bis[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]aminocarbonilo” significan un grupo carbonilo [C(=O)] sustituido con un átomo de nitrógeno, en el que el átomo de nitrógeno no está sustituido, está sustituido con un solo grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o con dos grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), respectivamente. El grupo carbonilo es el punto de unión del sustituyente al resto de la molécula. Estos grupos incluyen, por ejemplo,  
 10 carboxamido [NH<sub>2</sub>C(=O)-], *N*-metilcarboxamido [CH<sub>3</sub>NHC(=O)], *N*-metil-*N*-propilcarboxamido [CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C(=O)-], *N,N*-dietilcarboxamido [(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NC(=O)-], y similares.

Las expresiones “anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros” y “anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros” significan un anillo saturado o parcialmente insaturado que contiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 átomos de carbono, y de aproximadamente 5 a  
 15 aproximadamente 7 átomos de carbono, respectivamente. Estos grupos incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y similares.

El término “hidroxi(alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>))” significa un grupo alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), estando dicho alquilo sustituido además con un grupo hidroxilo en cualquier átomo de carbono disponible.  
 20 Estos grupos incluyen, pero no se limitan a hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroxil-1-metiletilo, 5-hidroxipentilo, 3-hidroxibutilo, 3-hidroxil-2-etilpropilo, 6-hidroxihexilo, y similares.

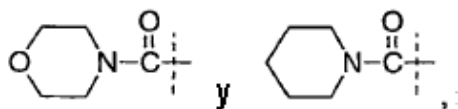
El término “hidroxil(alquilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>))aminocarbonilo” significa un grupo carbonilo [C(=O)] sustituido con un átomo de nitrógeno, en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con un solo grupo alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), estando dicho alquilo sustituido además con un grupo hidroxilo. Estos  
 25 grupos incluyen, por ejemplo, 2-hidroxietilamido, 3-hidroxipropilamido, 4-hidroxihexilamido, y similares.

Los términos “aminosulfonilo”, “(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))aminosulfonilo” y “bis[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]aminosulfonilo” significan un grupo S(=O)<sub>2</sub> sustituido con un átomo de nitrógeno, en el que  
 30 el átomo de nitrógeno no está sustituido, está sustituido con un solo grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o con dos grupos alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), respectivamente. El grupo S(=O)<sub>2</sub> es el punto de unión del sustituyente al resto de la molécula. Estos grupos incluyen, por ejemplo, aminosulfonilo [NH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>-], *N*-metilaminosulfonilo [CH<sub>3</sub>NHS(=O)<sub>2</sub>], *N*-metil-*N*-propilaminosulfonilo [CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)S(=O)<sub>2</sub>-], *N,N*-dietilaminosulfonilo [(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NS(=O)<sub>2</sub>-], y similares.

El término “(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))carbonilamino” significa un grupo amino en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con un grupo carbonilo, y dicho grupo carbonilo está sustituido además con un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). El átomo de nitrógeno es el punto de unión del sustituyente al resto de la molécula. Estos grupos incluyen, por ejemplo, grupos acetilamino [CH<sub>3</sub>C(=O)NH-], propanoilamino [CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)NH-], *i*-butanoilamino [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHC(=O)NH-], y similares.

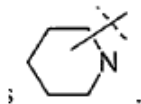
El término “(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilamino” significa un grupo amino en el que el átomo de nitrógeno está sustituido con un grupo sulfonilo [S(=O)<sub>2</sub>], y dicho grupo sulfonilo está sustituido además con un grupo alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). El átomo de nitrógeno es el punto de unión del sustituyente al resto de la molécula. Estos grupos incluyen, por ejemplo, grupos metilsulfonilamino [CH<sub>3</sub>S(=O)<sub>2</sub>NH-], propilsulfonilamino [CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>NH-], *i*-propilsulfonilamino [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHS(=O)<sub>2</sub>NH-], y similares.

Los términos “1-morfolinilcarbonilo” y “1-piperidinilcarbonilo” significan



respectivamente.

El término “piperidinilo” significa



El punto de unión de este sustituyente puede ser el átomo de N o cualquier átomo de C del anillo.

La expresión “opcionalmente sustituido” significa que el resto modificado puede tener de ninguno hasta al menos el número mayor de sustituyentes indicados. Cada sustituyente puede reemplazar a cualquier átomo de hidrógeno en el resto modificado, con la condición de que el reemplazamiento sea químicamente posible y químicamente estable. Cuando hay dos o más sustituyentes en cada resto, cada sustituyente se selecciona independientemente de cualquier otro sustituyente y, por consiguiente, pueden ser iguales o diferentes.

En las tablas que aparecen a continuación se emplean las abreviaturas de fragmentos de aminoácidos convencionales (por ejemplo, Val, Leu, Ile, Pro, y similares) para describir un fragmento de aminoácido bivalente. Debe entenderse que los puntos de unión del fragmento bivalente son a través del átomo de nitrógeno del fragmento y del átomo de carbono del grupo

carbonilo. Por ejemplo, en la tabla Ia, el fragmento se une a la molécula a través del átomo de nitrógeno y está sustituido en el C(=O) con un grupo OH. Como se indica en la tabla, el punto de unión al resto de la molécula se encuentra a la izquierda, y el grupo OH está a la derecha. También debe entenderse que cuando el fragmento se denomina "L", su configuración absoluta es la de los aminoácidos naturales, mientras que la denominación "D" es la configuración absoluta opuesta.

Los compuestos descritos en los ejemplos pretenden ser representativos de la invención, y se entenderá que el alcance de la invención no se limita al alcance de los ejemplos. Los expertos en la técnica reconocerán que la invención puede practicarse con variaciones en las estructuras, los materiales, las composiciones y los procedimientos descritos, y estas variaciones se consideran dentro del ámbito de la invención.

Las sales representativas de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales no tóxicas convencionales y las sales de amonio cuaternario que se forman, por ejemplo, con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos por medios muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, dichas sales de adición de ácidos incluyen las sales acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, cinnamato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietansulfonato, itaconato, lactato, maleato, mandelato, metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenolpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato, y undecanoato.

Las sales de bases incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales de potasio y sodio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, y sales de amonio con bases orgánicas, tales como sales de dicitclohexilamina y N-metil-D-glucamina. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo, y sulfatos de diamilo; haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de aralquilo, tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros.

Los ésteres en la presente invención son derivados de éster de los compuestos de fórmula (I) farmacéuticamente aceptables y no tóxicos. Pueden incluir, por ejemplo, derivados de éster preparados a partir del ácido acético, benzoico, mandélico, esteárico, láctico, salicílico, hidroxinaftoico, glucoheptónico y glucónico. Los compuestos de fórmula (I) pueden esterificarse mediante una diversidad de procedimientos convencionales muy conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la esterificación puede realizarse utilizando el ácido



carboxílico apropiado en presencia de anhídrido trifluoroacético y, opcionalmente, piridina, o en presencia de *N,N*-carbonildiimidazol con piridina. Los expertos en la técnica sabrán cómo realizar de modo satisfactorios éstos y otros procedimientos de esterificación. Puede que sea necesario proteger los grupos sensibles o reactivos en el compuesto de fórmula (I) durante cualquiera de los anteriores procedimientos para formar ésteres, y pueden añadirse grupos protectores y retirarse después mediante procedimientos convencionales muy conocidos en la técnica.

Se apreciará que a menudo serán posibles diastereómeros y enantiómeros de las estructuras ejemplificadas, y que los isómeros puros representan una realización de la invención. Se pretende que los estereoisómeros puros, y sus mezclas, estén dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de esta invención pueden estar presentes en forma de isómeros, porque tienen centros asimétricos o por una rotación restringida. Cualquier isómero puede estar presente en la configuración (*R*), (*S*) o (*R,S*), preferiblemente en la configuración (*R*) o (*S*), el que sea más activo.

Todos los isómeros, tanto en forma separada, pura, parcialmente pura o en mezclas racémicas, de los compuestos de esta invención están incluidos en el alcance de esta invención. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isómeras puede realizarse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Los isómeros geométricos, por los sustituyentes que estén alrededor de un doble enlace o un anillo, pueden estar presentes en forma *cis* (= *Z*) o *trans* (= *E*), y ambas formas isómeras se incluyen en el alcance de esta invención.

El proceso particular que se vaya a utilizar en la preparación de los compuestos de esta invención depende del compuesto específico deseado. Factores tales como la selección de restos específicos y los sustituyentes específicos sobre diversos restos, desempeñan un papel en la vía que se sigue para la preparación de los compuestos específicos de esta invención. Los expertos en la técnica pueden reconocer con facilidad estos factores.

Para la síntesis de cualquier compuesto particular, los expertos en la técnica reconocerán que puede ser necesario el uso de grupos protectores para la síntesis de compuestos que contengan ciertos sustituyentes. Una descripción de grupos protectores adecuados y de procedimientos apropiados para añadir y retirar dichos grupos puede encontrarse en la técnica (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Nueva York (1999)).

En los esquemas de reacción que aparecen a continuación, los expertos en la técnica reconocerán que los reactivos y disolventes que realmente se utilizan pueden seleccionarse de

varios reactivos y disolventes muy conocidos en la técnica por ser equivalentes eficaces. Por tanto, cuando se muestran reactivos o disolventes específicos en un esquema de reacción, pretenden ser ejemplos ilustrativos de condiciones deseables para la ejecución de ese esquema de reacción particular. Las abreviaturas no identificadas en el texto acompañante se listan más adelante bajo el encabezado de "Abreviaturas y acrónimos".

Otro objeto de esta invención es proporcionar procedimientos para preparar los compuestos de la invención. Los compuestos pueden prepararse a partir de materiales fácilmente disponibles mediante los procedimientos indicados en los esquemas de reacción y los ejemplos que aparecen a continuación, y mediante las modificaciones obvias que se puedan hacer.

### **Preparación general de los compuestos de la invención**

La preparación de los derivados de bifenil-4-ilcarbonilaminoácido de la presente invención que tienen la fórmula (I) puede realizarse mediante los procedimientos y los esquemas de reacción descritos a continuación. Los procedimientos para la preparación de compuestos específicos que tienen la fórmula (II), (III), (IV), (VI), (XI), (XII) y (XIII) también se describen en los procedimientos experimentales que siguen.

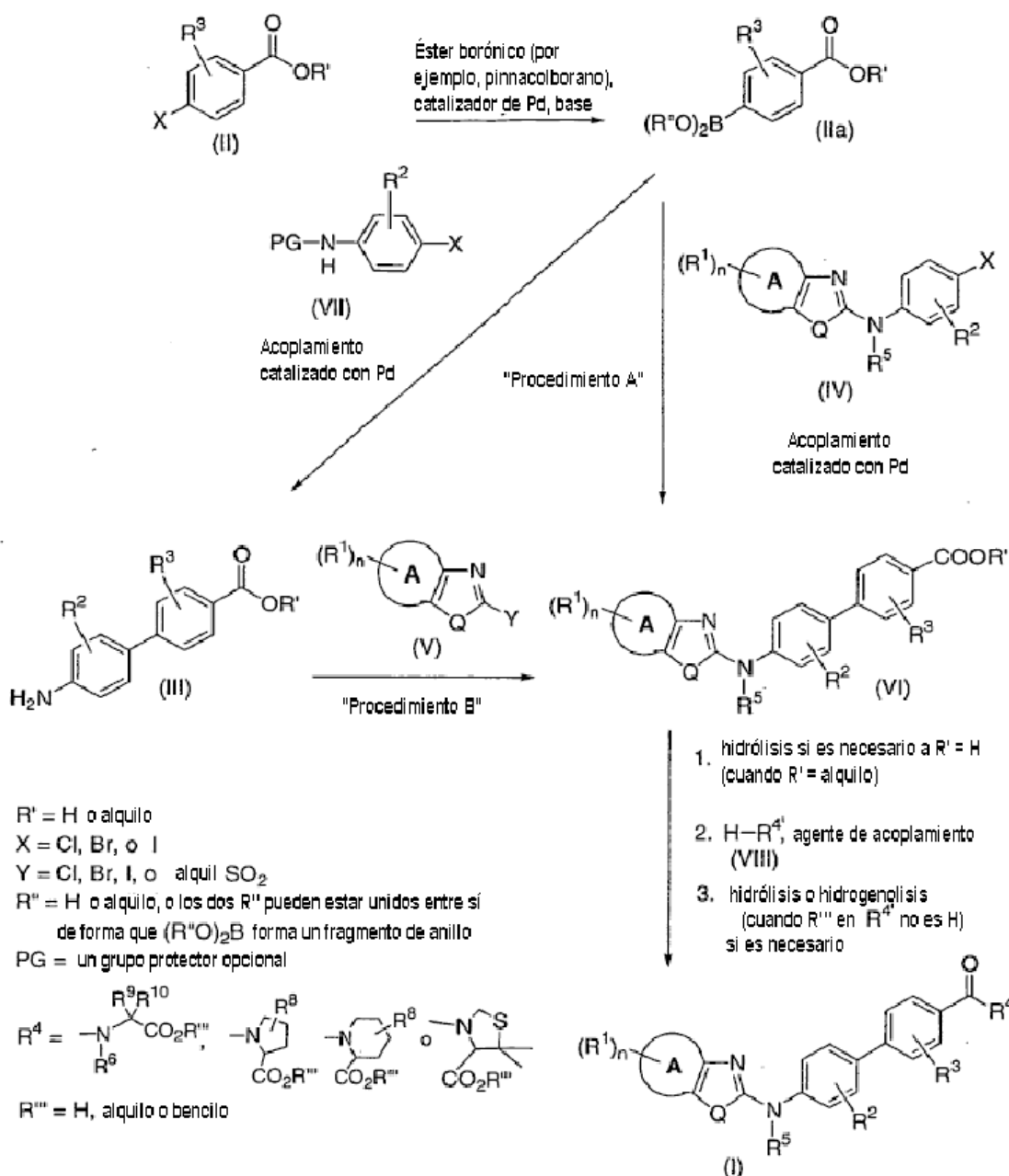
Los compuestos de fórmula (V), en la que "A" es un resto benzo, pueden prepararse mediante los procedimientos descritos en el documento PCT/US04/14036 y mediante otros procedimientos conocidos en la técnica, tales como los siguientes: (a) 2-cloro-5-cianobenzotiazol y 2-cloro-6-cianobenzotiazol (documento WO 2002/000633); (b) 5-acetamido-2-clorobenzotiazol (Sharpe, et al., J. Med. Chem., 15:523-529, 1972); (c) 6-acetamido-2-clorobenzotiazol (Katz, J. Am. Chem. Soc., 73:4007-4010, 1951); (d) 2-cloro-5-benzotiazolcarboxamida, 2-cloro-*N*-metil-6-benzotiazolcarboxamida, 2-cloro-*N*-etil-5-benzotiazolcarboxamida, 2-cloro-*N,N*-dimetil-5-benzotiazolcarboxamida, 2-cloro-*N,N*-dimetil-6-benzotiazolcarboxamida, 2-cloro-*N*-(2-hidroxietyl)-5-benzotiazolcarboxamida, 2-cloro-*N*-(2-hidroxietyl)-6-benzotiazolcarboxamida, y 2-cloro-7-morfolinocarbonilbenzotiazol (patente de EEUU nº 3.654.296); (e) 6-butoxi-2-cloro-benzotiazol (Bordi, et al., Farmaco, 49:153-166, 1994); (f) 2-cloro-6-isopropoxibenzotiazol, 2-cloro-5-cianobenzoxazol, y 5-ciano-2-metiltiobenzotiazol (solicitud de patente europea EP1308439A1); (g) 2-cloro-5-metilsulfonilbenzoxazol (Lok, et al., J. Org. Chem., 61:3289-3297, 1996); (h) 2-cloro-5-cianobenzoxazol (solicitud de patente europea EP1308439A1). Los compuestos de fórmula (V), en la que "A" es un resto heteroarilo, tal como un resto pirido o pirimido, pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica, como se describe para los siguientes compuestos e intermedios relacionados con la fórmula (V): (a) 2-cloro[1,3]tiazolo[4,5-*b*]piridina (Viviani, et al., Bull. Soc. Chim. Fr., 130:395-404, 1993); (b) 2-

cloro-5-metil[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina (patente de EEUU nº 5.496.816); (c) [1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-tiol (patente de EEUU nº 5.077.287); (d) [1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-tiol y [1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-tiol (documento WO 2003/039258); y (e) 6-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-tiol (documento WO 2003/006470).

5 A menos que se indique lo contrario, Q, A, y R<sup>1</sup>-R<sup>11</sup> tienen significados idénticos a los descritos anteriormente.

**Esquema de reacción 1**

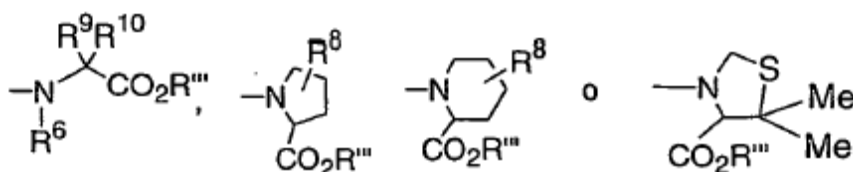
**Procedimientos A y B**



En el esquema de reacción 1, un derivado de éster borónico de fórmula (IIa) se prepara mediante una reacción del compuesto de fórmula (II), en la que X = halógeno, un catalizador de Pd, y un éster borónico (por ejemplo, pinacolborano). El compuesto de fórmula (VI) entonces puede prepararse mediante el “procedimiento A” mediante el acoplamiento del compuesto de fórmula (IIa) con el compuesto de fórmula (IV) en presencia de un catalizador de paladio y una base, tal como carbonato de potasio (condiciones de Suzuki).

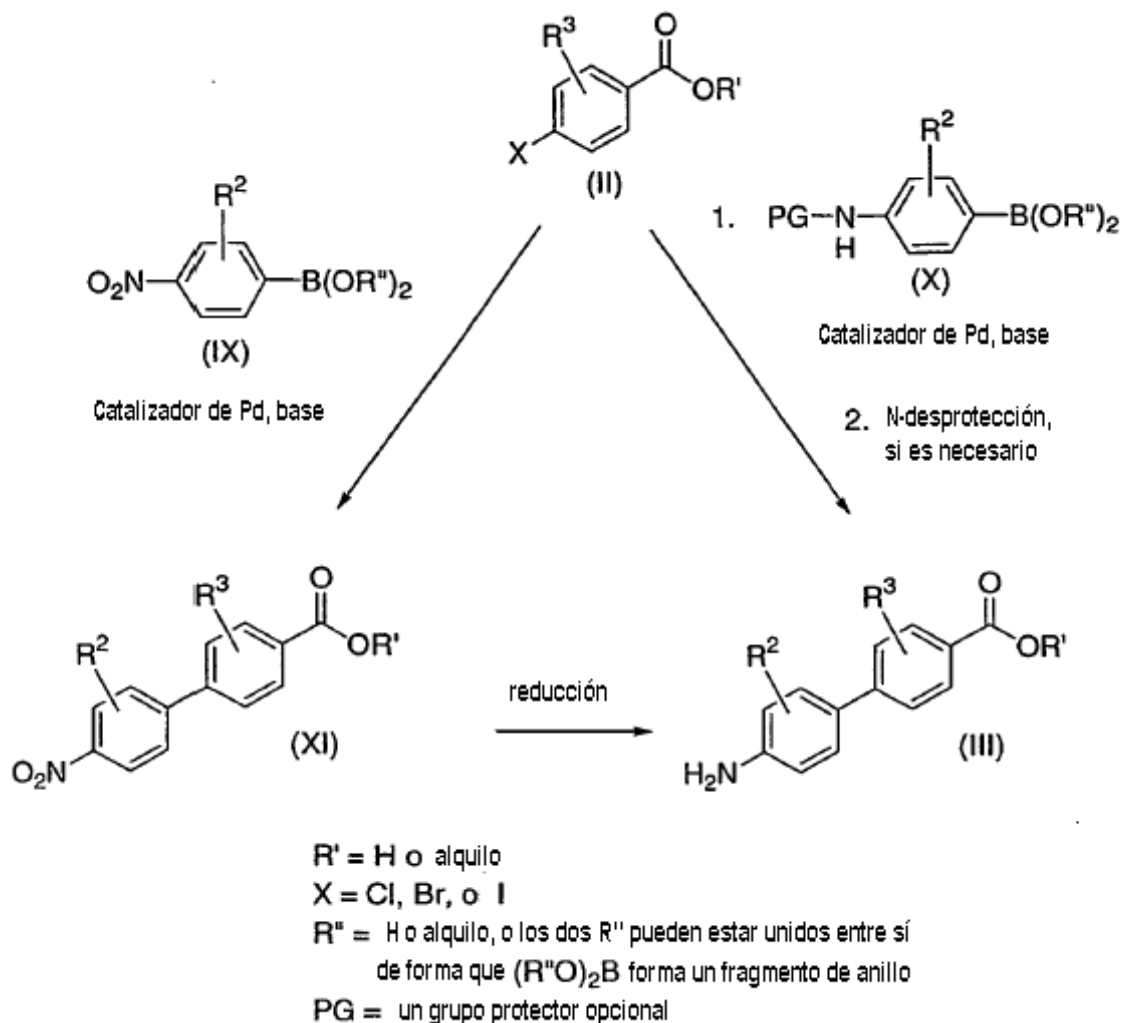
Como alternativa, el compuesto de fórmula (IIa) puede acoplarse con una anilina de fórmula (VII), también bajo condiciones de Suzuki, para proporcionar el compuesto de bifenilo de fórmula (III). El compuesto de fórmula (VI) entonces puede prepararse mediante el procedimiento B, mediante una reacción del compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (V), en presencia opcional de un catalizador ácido (por ejemplo, HCl).

La posterior reacción del compuesto de fórmula (VI), en la que R' es H, con un derivado de aminoácido de fórmula (VIII), en la que R<sup>4'</sup> es:



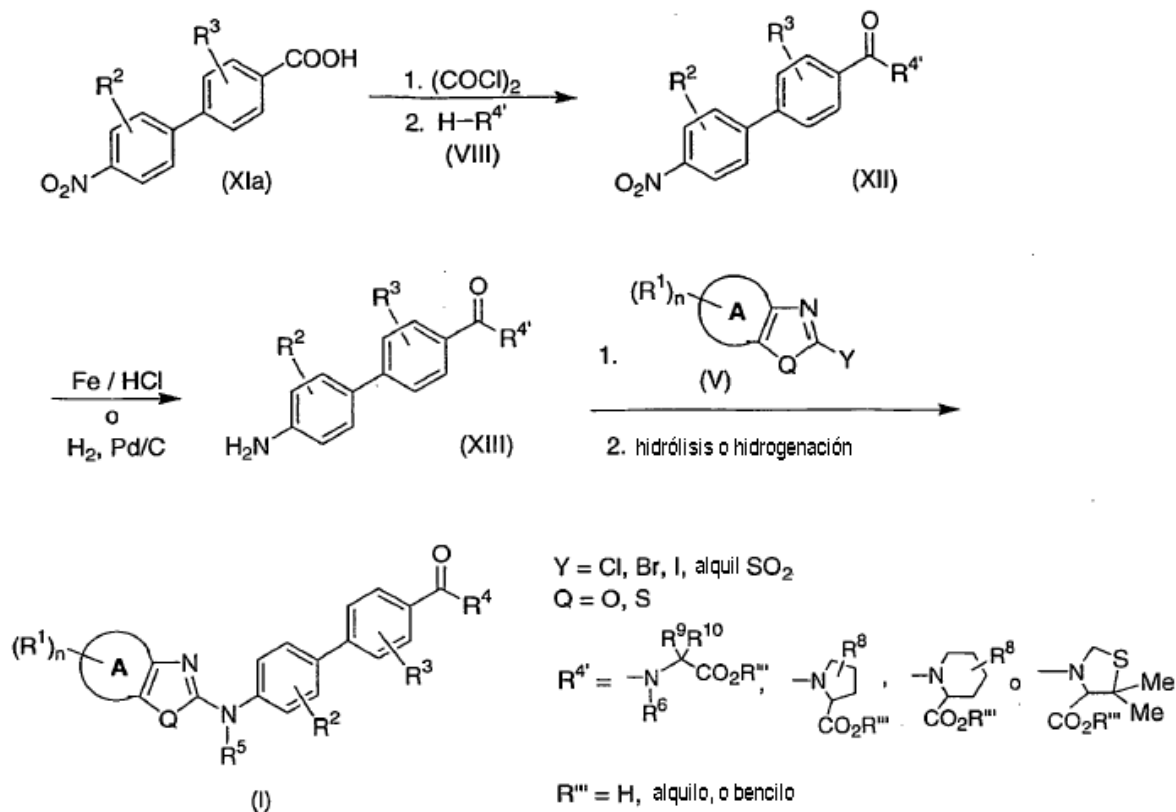
en la presencia opcional de un agente de acoplamiento, tal como *N,N'*-diisopropilcarbodiimida, proporciona un intermedio que se hidroliza (cuando R''' es alquilo) bajo condiciones básicas, tales como LiOH, THF, y agua, o se hidrogena (cuando R''' es bencilo) utilizando H<sub>2</sub> y un catalizador adecuado, para producir el compuesto de la invención de fórmula (I).

El intermedio de fórmula (III), utilizado en el procedimiento B, también puede prepararse mediante los procedimientos alternativos indicados en el esquema de reacción 2.

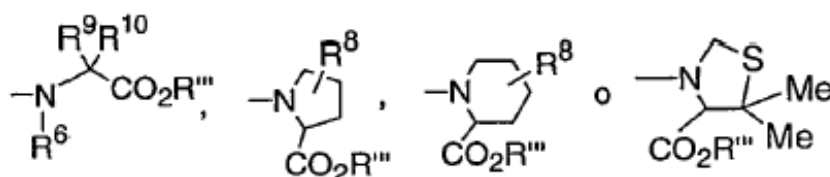
**Esquema de reacción 2****Procedimientos alternativos para la preparación de (III)**

Por ejemplo, el compuesto de fórmula (II) puede acoplarse con un derivado de ácido nitrofenilborónico de fórmula (IX) bajo condiciones de Suzuki (catalizador de Pd y base) para producir el compuesto de fórmula (XI). La reducción del intermedio de fórmula (XI) (por ejemplo,  $\text{H}_2$  y Pd/C o Fe/HCl) produce el compuesto de aminobifenilo de fórmula (III). Como alternativa, el compuesto de fórmula (II) puede acoplarse con un derivado de ácido aminoborónico protegido de fórmula (X) para producir, después de la retirada del grupo protector, el intermedio de fórmula (III).

La preparación de los compuestos de fórmula (I) también puede realizarse mediante el procedimiento C, como se ilustra en el esquema de reacción 3.

**Esquema de reacción 3****Procedimiento C**

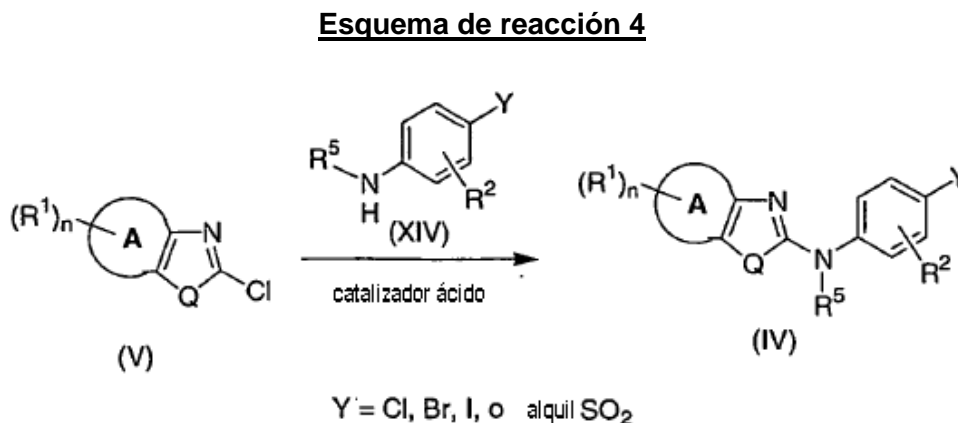
5 En esta vía, un compuesto de nitrobifenilo de fórmula (XIa) se convierte en el compuesto de fórmula (XII) mediante la conversión de (XIa) al correspondiente cloruro de ácido (por ejemplo, utilizando  $(COCl)_2$ ), seguido de un acoplamiento con el derivado de aminoácido de fórmula (VIII), en la que  $R^{4'}$  es



10 en la presencia opcional de una base. Como alternativa, el compuesto de fórmula (XII) puede prepararse haciendo reaccionar (XIa) y (VIII) en presencia de un agente de acoplamiento, tal como dicitohexilcarbodiimida u otros agentes de acoplamiento convencionales. El grupo nitro en el compuesto de fórmula (XII) entonces se reduce, por ejemplo con  $H_2$  y  $Pd/C$  o  $Fe/HCl$ , para producir el compuesto intermedio de fórmula (XIII). La reacción de (XIII) con el compuesto de fórmula (V) en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo,  $HCl$ ), seguido de una

hidrólisis o hidrogenación como en el esquema de reacción 1, produce el compuesto de la invención de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (IV) se preparan como se ilustra en el esquema de reacción 4, mediante la reacción de una anilina de fórmula (XIV) con el intermedio de fórmula (V), por ejemplo, bajo condiciones ácidas (por ejemplo, HCl en *n*-butanol) a 90 °C.



Pueden encontrarse realizaciones específicas de la invención en los ejemplos descritos a continuación y en las tablas 1-7. Los compuestos descritos en estos ejemplos y tablas pretenden ser representativos de la invención, y se entenderá que el alcance de la invención no está limitado por el alcance de los ejemplos. Los expertos en la técnica reconocerán que la invención puede practicarse con variaciones en las estructuras, los materiales, las composiciones y los procedimientos descritos, y estas variaciones se consideran dentro del ámbito de la invención.

## 15 **PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN**

### **Espectros de masas**

Los espectros de masas de ionización química (CI-MS) se obtuvieron con un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5989A equipado con un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5890 con una columna J & W DB-5 (revestimiento de 0,25 μm; 20 m x 0,25 mm). La fuente de iones se mantuvo a 250 °C y los espectros se barrieron desde 50-800 amu a 2 s por barrido.

Los datos de la cromatografía líquida-espectros de masas de electronebulización (LC-MS) se obtuvieron utilizando un Hewlett Packard 1100 HPLC equipado con una bomba cuaternaria, un detector de longitudes de onda variable ajustado a 254 nm, una columna YMC pro C-18 (2 x 23 mm, 120A) y un espectrómetro de masas de trampa de iones Finnigan LCQ con ionización de electronebulización. Los espectros se barrieron desde 120-1200 amu utilizando un tiempo iónico variable según el número de iones en la fuente. Los eluyentes

fueron A: acetonitrilo al 2% en agua con TFA al 0,02%, y B: agua al 2% en acetonitrilo con TFA al 0,018%. Se empleó un gradiente de elución desde B al 10% hasta B al 95% a lo largo de 3,5 minutos con un caudal de 1,0 ml/min, con una parada inicial de 0,5 minutos y una parada final de 0,5 minutos a B al 95%. El tiempo de ejecución total fue de 6,5 minutos. En los ejemplos y en las tablas que aparecen a continuación, los datos de LC-MS se ofrecen con los tiempos de retención de HPLC (tiempo de ret.).

### **Espectros de RMN**

Se realizó una espectroscopía unidimensional rutinaria a 300 MHz o 400 MHz.

Los espectrómetros fueron Varian Mercury-plus. Las muestras se disolvieron en disolventes deuterados obtenidos en Cambridge Isotope Labs, y se trasladaron a tubos de RMN Wilmad de 5 mm de DI. Los espectros se adquirieron a 20 °C. Los desplazamientos químicos se registraron en la escala de ppm y se referenciaron a las señales del disolvente apropiadas, tales como 2,49 ppm para DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1,93 ppm para CD<sub>3</sub>CN, 3,30 ppm para CD<sub>3</sub>OD, 5,32 ppm para CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y 7,26 ppm para CDCl<sub>3</sub> para los espectros de <sup>1</sup>H; y 39,5 ppm para DMSO-*d*<sub>6</sub>, 1,3 ppm para CD<sub>3</sub>CN, 49,0 ppm para CD<sub>3</sub>OD, 53,8 ppm para CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y 77,0 ppm para CDCl<sub>3</sub> para los espectros de <sup>13</sup>C.

### **Abreviaturas y acrónimos**

Cuando se emplean las siguientes abreviaturas a lo largo de esta descripción, éstas tienen el siguiente significado:

Ala: alanina

Biotage®: cromatografía en gel de sílice de presión media, utilizando un aparato de Biotage Inc./Dyax Corp.

CDCl<sub>3</sub>: cloroformo deuterado

Celite®: agente de filtro de tierra de diatomeas, obtenido en Celite Corp.

DCE: dicloroetano

DCM: diclorometano

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMSO: sulfóxido de dimetilo

ee: exceso enantiomérico

EI-MS: impacto de electrones-espectrometría de masas

h: hora(s)

HPLC: cromatografía líquida de alta presión

Ile: isoleucina

LC-MS: cromatografía líquida-espectroscopía de masas

Leu: leucina



min: minutos

MS: espectroscopía de masas

RMN: resonancia magnética nuclear

Phe: fenilalanina

5 p.o.: por vía oral

Pro: prolina

ta: temperatura ambiente

THF: tetrahidrofurano

TLC: cromatografía en capa fina

10 TFA: ácido trifluoroacético

Val: valina

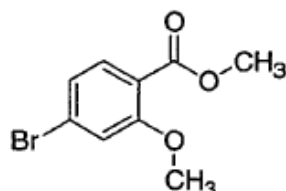
Utilizando los procedimientos descritos en la presente pueden prepararse los compuestos de la invención. Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar más a fondo la invención descrita en la presente, pero no deben considerarse limitantes del alcance de la invención de ninguna manera.

15

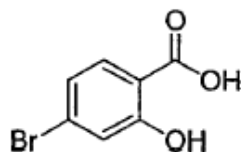
### **Preparación de intermedios**

#### **Compuestos de fórmula (II)**

##### **Intermedio II-1: 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo**



##### **Etapas 1. Preparación de ácido 4-bromo-2-hidroxibenzoico**

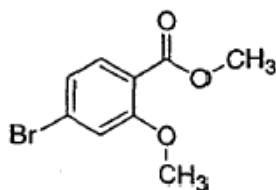


20 Se añadió nitrito de t-butilo (5,10 g, 49,5 mmol) a una suspensión de bromuro de cobre(II) (8,80 g, 39,4 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (50 ml), y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añadió ácido 4-aminosalicílico (5,00 g, 32,7 mmol) en pequeñas porciones a lo largo de 30 min. Se añadió más CH<sub>3</sub>CN (20 ml), y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en HCl al 20% (200 ml) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 200 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con HCl al 20% (2 x 100

25

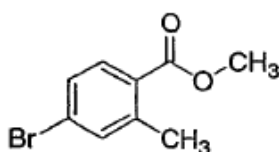
ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en  $\text{Et}_2\text{O}$  (300 ml) y se extrajo con  $\text{NaOH}$  al 15% (2 x 150 ml). Las capas acuosas reunidas se lavaron con  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml), se llevaron a un pH de aproximadamente 1 con  $\text{HCl}$  al 20%, y se extrajeron con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 200 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido resultante se trituró con  $\text{CHCl}_3$  y se recogió mediante filtración, produciendo 2,5 g (35%) del compuesto del título como un sólido cristalino. El material se utilizó sin más caracterización ni purificación.

**Etapa 2. Preparación de 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo**



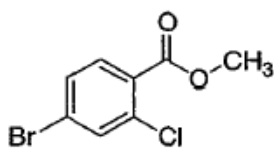
Se disolvió ácido 4-bromo-2-hidroxibenzoico (1,00 g, 4,61 mmol) en acetona (25 ml), y se añadieron yodometano (1,15 ml, 18,4 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,55 g, 18,4 mmol). La reacción se agitó a reflujo durante la noche. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (columna Biotage®; EtOAc al 10%/hexanos), produciendo 0,955 g (85%) del producto deseado como un aceite amarillo. LC/MS  $m/z$  245,0 ( $\text{MH}^+$ ); tiempo de retención 3,13 min. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  3,84 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,62 (d, 1H).

**Intermedio II-2: 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo**



Se añadió ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (2,00 g, 9,30 mmol) a una disolución de cloruro de acetilo (1,70 ml, 23,9 mmol) en metanol (30 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 días y después se concentró al vacío. Esto produjo 1,96 g (92%) del compuesto del título como un aceite de color marrón claro. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  2,61 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,78 (d, 1H).

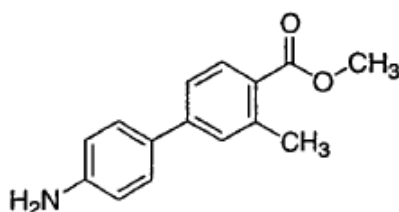
**Intermedio II-3: 4-bromo-2-clorobenzoato de metilo**



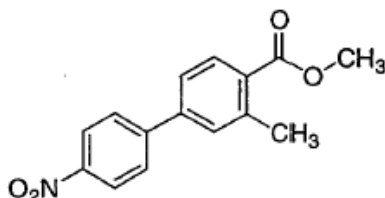
Se añadió ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (1,00 g, 4,25 mmol) a una disolución de cloruro de acetilo (1,70 ml, 23,9 mmol) en metanol (30 ml). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 días y después se concentró al vacío. Esto produjo 0,84 g (80%) del compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  3,85 (s, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

### Preparación de compuestos intermedios de fórmula (III)

#### Intermedio III-1: 4'-amino-3-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

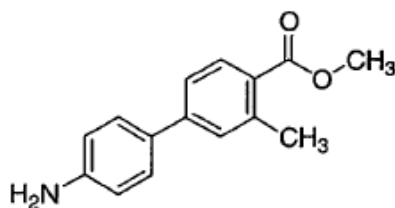


#### Etapas 1. Preparación de 3-metil-4'-nitrobifenil-4-carboxilato de metilo



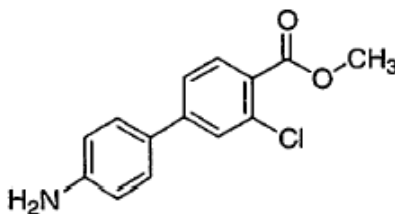
A una disolución de 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (1,00 g, 4,37 mmol) y ácido 4-nitrofenilborónico (2,91 g, 17,5 mmol) en tolueno (12 ml) se le añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3,70 g, 34,9 mmol), complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) con diclorometano (0,71 g, 0,87 mmol), 1,4-dioxano (6 ml), y agua (6 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, y la capa orgánica se aisló, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró al vacío. El material se purificó mediante una cromatografía en columna (EtOAc al 25% en hexanos), produciendo 1,32 g (89%) del compuesto del título. GC/MS  $m/z$  271 ( $\text{M}^+$ ); tiempo de retención 13,00 min. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  2,65 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,52 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 8,11 (d, 1H), 8,30-8,39 (m, 2H).

#### Etapas 2. Preparación de 4'-amino-3-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

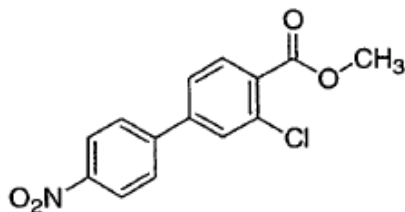


Se añadió polvo de hierro (1,04 g, 18,6 mmol) a una disolución de 3-metil-4'-nitrobifenil-4-carboxilato de metilo (0,63 g, 1,9 mmol) en etanol (20 ml). Se añadió HCl concentrado (0,93 ml, 1,9 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite®, y el filtrado se concentró al vacío. El material se purificó mediante una cromatografía en columna (EtOAc al 33% en hexanos), produciendo 0,338 g (75%) del compuesto del título. LC/MS  $m/z$  242,3 ( $MH^+$ ); tiempo de retención 2,27 min. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_2Cl_2$ )  $\delta$  2,81 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,83 (d, 2H), 7,41-7,51 (m, 4H), 7,85 (d, 1H).

#### Intermedio III-2: 4'-amino-3-clorobifenil-4-carboxilato de metilo

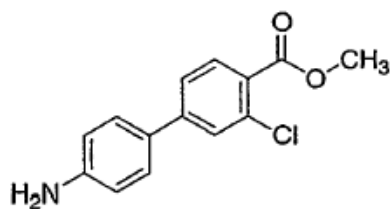


10 Etapa 1. Preparación de 3-cloro-4'-nitrobifenil-4-carboxilato de metilo



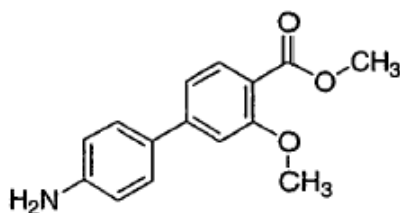
15 A una disolución de 4-bromo-2-clorobenzoato de metilo (0,40 g, 1,6 mmol) y ácido 4-nitrofenilborónico (0,67 g, 4,0 mmol) en tolueno (8 ml) se le añadió  $Na_2CO_3$  (1,02 g, 9,62 mmol), complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) con diclorometano (0,03 g, 0,03 mmol), 1,4-dioxano (4 ml), y agua (4 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, y la capa orgánica se aisló, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró al vacío. El material se purificó mediante una cromatografía en columna (EtOAc al 25% en hexanos), produciendo 0,275 g (59%) del compuesto del título. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_2Cl_2$ )  $\delta$  3,98 (s, 3H), 7,58 (d, 2H), 7,68-7,82 (m, 3H), 7,97 (d, 1H), 8,33 (d, 1H).

20 Etapa 2. Preparación de 4'-amino-3-clorobifenil-4-carboxilato de metilo

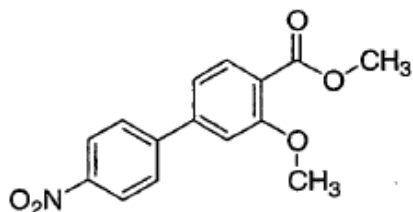


5 Se añadió polvo de hierro (0,99 g, 17,7 mmol) a una disolución de 3-cloro-4'-nitrobifenil-4-carboxilato de metilo (0,64 g, 1,8 mmol) en etanol (15 ml). Se añadió HCl concentrado (0,88 ml, 1,8 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite®, y el filtrado se concentró al vacío. El material se purificó mediante una cromatografía en columna (EtOAc al 33% en hexanos), produciendo 0,453 g (98%) del compuesto del título. LC/MS  $m/z$  262,4 ( $MH^+$ ); tiempo de retención 2,39 min. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_2Cl_2$ )  $\delta$  3,99 (s, 3H), 6,78 (d, 2H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,88 (d, 1H).

**Intermedio III-3: 4'-amino-3-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo**

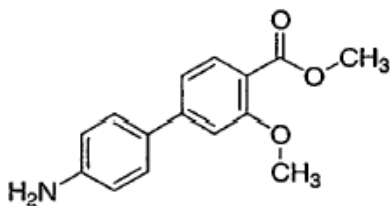


10 **Etapas 1. Preparación de 3-metoxi-4'-nitrobifenil-4-carboxilato de metilo**



15 A una disolución de 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (0,95 g, 3,9 mmol) y ácido 4-nitrofenilborónico (1,29 g, 7,75 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió  $Na_2CO_3$  (1,85 g, 17,4 mmol), complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) con diclorometano (0,06 g, 0,08 mmol), 1,4-dioxano (5 ml), y agua (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua, y la capa orgánica se aisló, se secó sobre  $MgSO_4$ , y se concentró al vacío. El material se purificó mediante una cromatografía en columna (EtOAc al 25% en hexanos), produciendo 0,675 g (61%) del compuesto del título. LC/MS  $m/z$  287,9 ( $MH^+$ ); tiempo de retención 3,14 min.

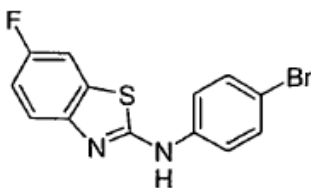
**Etapas 2. Preparación de 4'-amino-3-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo**



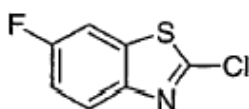
Se añadió polvo de hierro (0,58 g, 10 mmol) a una disolución de 3-metoxi-4'-nitrobifenil-4-carboxilato de metilo (0,38 g, 1,0 mmol) en etanol (10 ml). Se añadió HCl concentrado (0,52 ml, 1,0 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite®, y el filtrado se concentró al vacío. El material se purificó mediante una cromatografía en columna (EtOAc al 33% en hexanos), produciendo 0,279 g (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título. LC/MS  $m/z$  258,3 ( $MH^+$ ); tiempo de retención 1,65 min. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_2Cl_2$ )  $\delta$  3,81 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,78 (d, 2H), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,80 (d, 1H).

#### **Preparación de los compuestos intermedios de fórmula (IV)**

#### **10 Intermedio IV-1: N-(4-bromofenil)-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina**

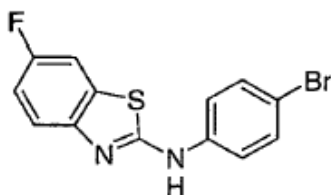


#### **Etapas 1. Preparación de 2-cloro-6-fluorobenzotiazol**



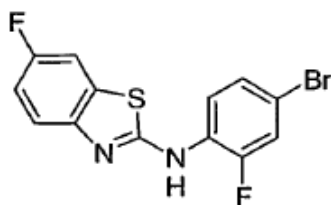
Se trató 6-fluoro-benzotiazol-2-tiol con cloruro de sulfurilo mediante el procedimiento descrito en el documento PCT/US04/14036 para producir el producto deseado, que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación. EI-MS  $m/z$  187 ( $M^+$ ); RMN de  $^1H$  ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,00 (m, 2H), 7,40 (m, 1H).

#### **Etapas 2. Preparación de N-(4-bromofenil)-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina**



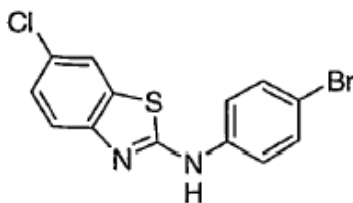
5 Una mezcla de 2-cloro-6-fluorobenzotiazol (0,65 g, 3,5 mmol) y 4-bromoanilina (0,61 g, 3,5 mmol) en n-butanol (6 ml) se calentó a 60-70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno para obtener una disolución, a la cual se le añadió lentamente gota a gota HCl 4 M en dioxano (0,43 ml, 1,73 mmol). La mezcla de reacción entonces se calentó a 90 °C durante 18 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido resultante se trituró con etanol y se recogió mediante filtración. Esto produjo 0,98 g (88%) del compuesto del título. LC/MS  $m/z$  323,0 ( $MH^+$ ); tiempo de retención 3,74 min. RMN de  $^1H$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,10-7,30 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,58-7,61 (m, 3H).

**Intermedio IV-2: N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina**



10 De una manera similar al procedimiento descrito anteriormente para la preparación de N-(4-bromofenil)-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina, se hicieron reaccionar 2-cloro-6-fluorobenzotiazol y 2-fluoro-4-bromoanilina para proporcionar N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina como un sólido. RMN de  $^1H$  ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,50 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (m, 1H).

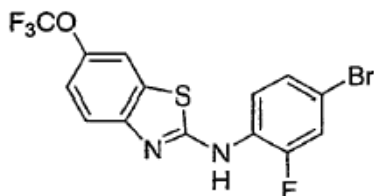
15 **Intermedio IV-3: N-(4-bromofenil)-6-cloro-1,3-benzotiazol-2-amina**



Una mezcla de 2,6-diclorobenzotiazol (0,71 g, 3,5 mmol) y 4-bromoanilina (0,61 g, 3,5 mmol) en n-butanol (6 ml) se calentó a 60-70 °C bajo una atmósfera de nitrógeno para obtener una disolución, a la cual se le añadió lentamente gota a gota HCl 4 M en dioxano (0,43 ml, 1,73 mmol). La mezcla de reacción entonces se calentó a 90 °C durante 18 h. Tras enfriar hasta la

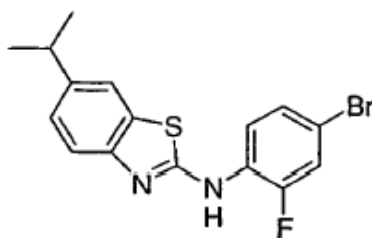
temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido resultante se trituró con etanol y se recogió mediante filtración. Esto produjo 1,09 g (93%) del compuesto del título. LC/MS  $m/z$  339 ( $MH^+$ ); tiempo de retención 3,98 min. RMN de  $^1H$  ( $CD_3OD$ )  $\delta$  7,31 (d, 1H), 7,42-7,58 (m, 5H), 7,61 (d, 1H).

5 **Intermedio IV-4: N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-amina**



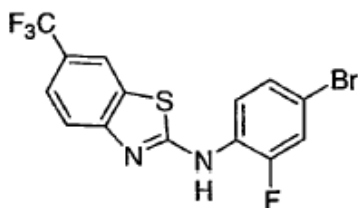
La preparación de este intermedio se describe en el documento US 2004/0224997.

**Intermedio IV-5: N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-amina**



La preparación de este intermedio se describe en el documento US 2004/0224997.

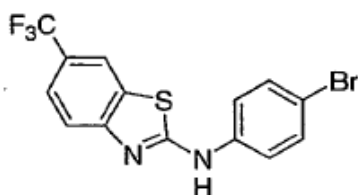
**Intermedio IV-6: N-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-amina**



10 La preparación de este intermedio se describe en el documento US 2004/0224997.

**Intermedio IV-7: N-(4-bromofenil)-6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-amina**

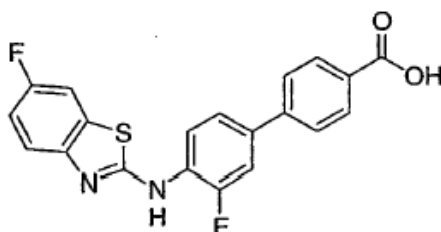




Este intermedio se preparó mediante los procedimientos descritos en el documento US 2004/0224997.

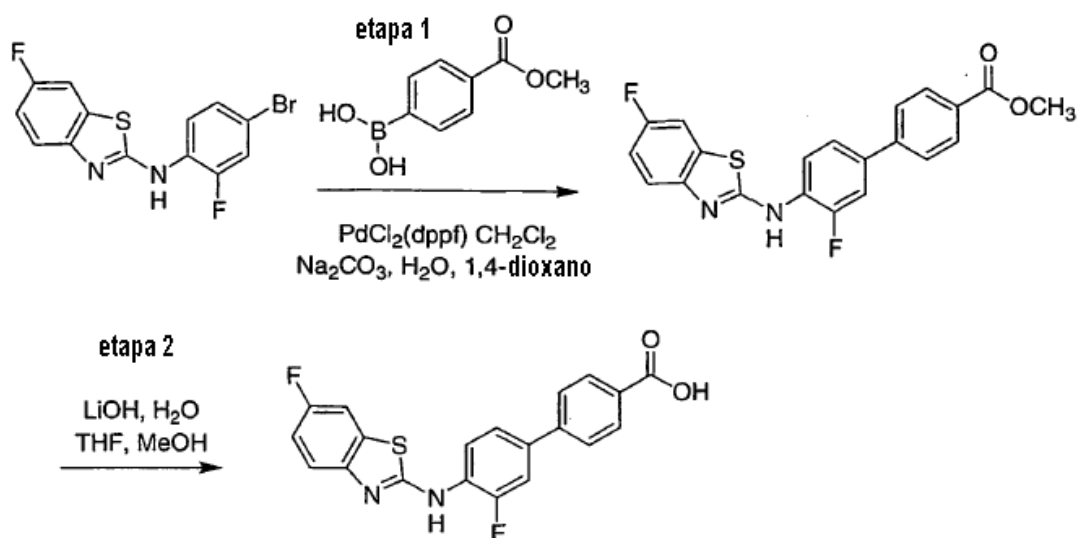
**Preparación de compuestos intermedios de fórmula (VI) mediante el procedimiento A**

5 **Intermedio VI-1: Ácido 3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-carboxílico**



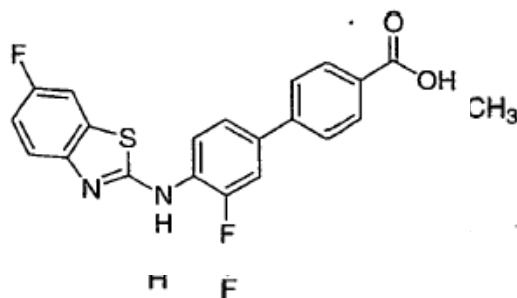
La preparación del ácido 3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-carboxílico se describe a continuación en el esquema de reacción 5.

**Esquema de reacción 5**



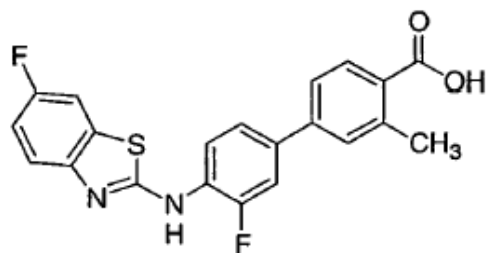
Etapa 1. Preparación de 3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-carboxilato de metilo

5 Tal como se muestra en el esquema de reacción 5, a una mezcla de *N*-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina (1,00 g, 2,93 mmol) y ácido 4-(metoxycarbonilfenil)borónico (0,79 g, 4,40 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,40 g, 13,2 mmol), complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) con diclorometano (0,05 g, 0,06 mmol), 1,4-dioxano (5 ml), y agua (5 ml). Esta mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró, y el sólido se lavó con agua (2 x 30 ml) y metanol (2 x 30 ml). El sólido recristalizó en acetona/MeOH (2:1). Esto produjo 0,641 g (55%) del producto deseado como un sólido blancuzco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,82 (s, 3H), 7,20 (t, 1H), 7,59-8,02 (m, 8H), 8,70 (t, 1H), 10,50 (sa, 1H).

Etapa 2. Preparación de ácido 3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-carboxílico

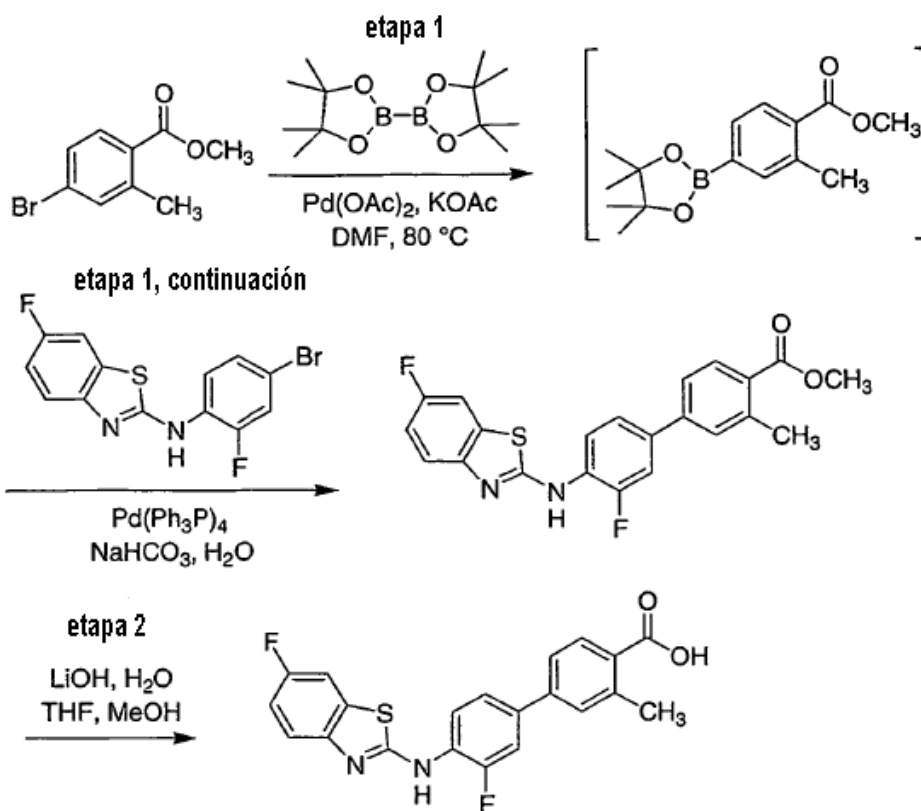
15 Tal como se muestra en el esquema de reacción 5, se suspendió 3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-carboxilato de metilo (0,64 g, 1,6 mmol) en THF (10 ml), MeOH (10 ml) y agua (5 ml), y se añadió LiOH (0,39 g, 16,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C hasta que se logró la disolución, y después la mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se llevó a pH 4 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. Esto produjo 0,518 g (84%) del producto deseado como un sólido blancuzco. LC/MS *m/z* 383,3 (MH<sup>+</sup>), tiempo de retención 3,83 min. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,18 (t, 1H), 7,59-8,00 (m, 8H), 8,70 (t, 1H), 10,50 (sa, 1H), 12,95 (sa, 1H).

25 Intermedio VI-2: Ácido 3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-carboxílico

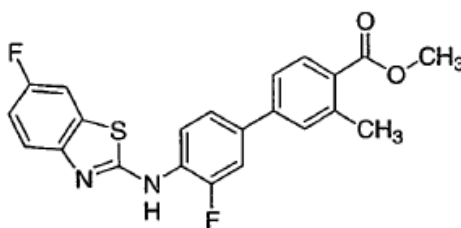


La preparación del ácido 3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-carboxílico se describe a continuación en el esquema de reacción 6.

### Esquema de reacción 6

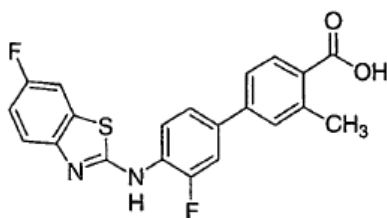


- 5 Etapa 1. Preparación de 3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-carboxilato de metilo



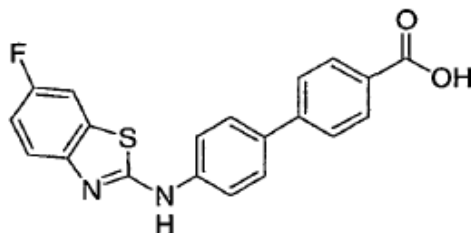
5 Tal como se muestra en el esquema de reacción 6, una mezcla de bis(pinacolato)de diboro (0,55 g, 2,2 mmol), 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (0,50 g, 2,2 mmol), acetato de paladio(II) (0,01 g, 0,07 mmol), y KOAc (0,64 g, 6,6 mmol) en DMF (7,5 ml) se desgasificó con argón durante 30 min a temperatura ambiente. Después la mezcla se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, se añadió *N*-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina (0,74 g, 2,2 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,08 g, 0,07 mmol), y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (5 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron al vacío y se purificaron mediante una cromatografía en columna (EtOAc al 20% en hexanos). Esto produjo 0,345 g (39%) del compuesto del título. LC/MS *m/z* 411,3 (MH<sup>+</sup>); tiempo de retención 4,15 min. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 2,62 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,10 (t, 1H), 7,39-7,53 (m, 5H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,58 (t, 1H).

15 Etapa 2. Preparación de ácido 3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-carboxílico

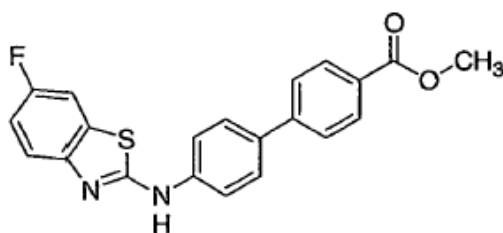


20 Tal como se muestra en el esquema de reacción 6, se suspendió 3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (0,38 g, 0,67 mmol) en THF (5 ml), MeOH (5 ml), y agua (2,5 ml), y se añadió NaOH (0,27 g, 6,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C for 3 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se acidificó con HCl 2 N, y el sólido resultante se recogió mediante filtración. Esto produjo 0,33 g (cuantitativo) del compuesto del título. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2,62 (s, 3H), 7,10 (t, 1H), 7,49-7,58 (m, 5H), 7,65-7,75 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,58 (t, 1H), 10,85 (a, 1H).

25 Intermedio VI-3: Ácido 4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-carboxílico

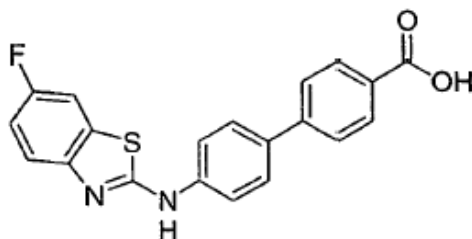


Etapa 1. Preparación de 4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-carboxilato de metilo



Una mezcla de bis(pinacolato)de diboro (0,35 g, 1,4 mmol), 4-bromobenzoato de metilo (0,30 g, 1,4 mmol), acetato de paladio(II) (0,01 g, 0,04 mmol), y KOAc (0,41 g, 4,2 mmol) en DMF (7,5 ml) se desgasificó con argón durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla entonces se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, se añadió *N*-(4-bromofenil)-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina (0,45 g, 1,4 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,05 g, 0,04 mmol), y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (5 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante la noche. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se separaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron al vacío. Una purificación mediante una cromatografía en columna (EtOAc al 25% en hexanos) produjo 0,094 g (18%) del compuesto del título. LC/MS *m/z* 379,3 (MH<sup>+</sup>); tiempo de retención 3,87 min. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,93 (s, 3H), 7,05 (t, 1H), 7,39-7,81 (m, 8H), 8,03 (d, 2H).

Etapa 2. Preparación de ácido 4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-carboxílico

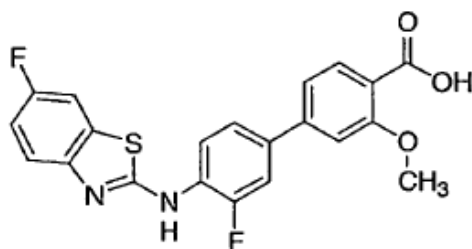


Se suspendió 4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-carboxilato de metilo (94 mg, 0,25 mmol) en THF (3 ml), MeOH (3 ml), y agua (1,5 ml), y se añadió NaOH (0,10 g, 2,5

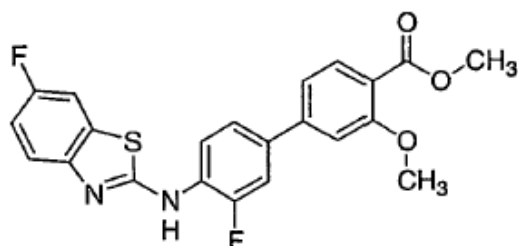
mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se acidificó con HCl 2 N, y el sólido resultante se recogió mediante filtración. Esto produjo 90 mg (99%) del compuesto del título. LC/MS  $m/z$  365,2 ( $MH^+$ ), tiempo de retención 3,46 min. RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,08 (t, 1H), 7,49-7,80 (m, 6H), 7,82-8,01 (m, 4H), 10,75 (a, 1H).

5

**Intermedio VI-4: Ácido 3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-carboxílico**



**Etapa 1. Preparación de 3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo**



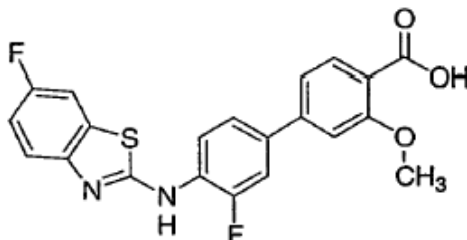
10

Una mezcla de bis(pinacolato) de diboro (1,40 g, 5,51 mmol), 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo (1,35 g, 5,51 mmol), acetato de paladio(II) (0,04 g, 0,17 mmol), y KOAc (1,62 g, 16,5 mmol) en DMF (10 ml) se desgasificó con argón durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla entonces se calentó a 80 °C durante 4 h. Después de enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, se añadió *N*-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina (1,88 g, 5,51 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,19 g, 0,17 mmol), y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (5 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron al vacío y se purificaron mediante una cromatografía en columna (EtOAc al 25% en hexanos). Esto produjo 0,431 g (18%) del compuesto del título. LC/MS  $m/z$  427,3 ( $MH^+$ ), tiempo de retención 3,82 min. RMN de  $^1H$  (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  3,81 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 7,19-7,23 (m, 3H), 7,41-7,64 (m, 4H), 7,82 (d, 1H), 8,31 (t, 1H).

15

20

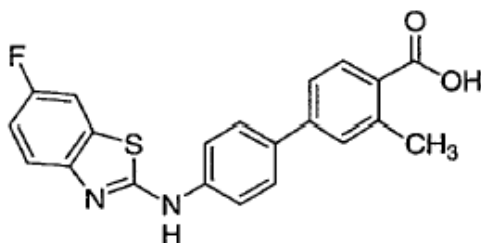
Etapa 2. Preparación de ácido 3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-carboxílico



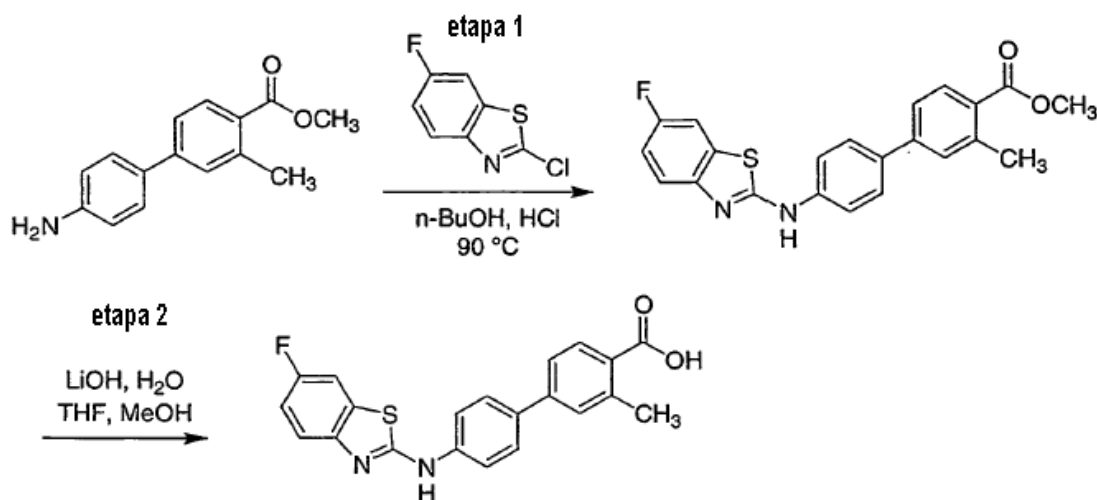
Se suspendió 3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo (0,43 g, 1,01 mmol) en THF (10 ml), MeOH (5 ml) y agua (5 ml), y se añadió NaOH (0,40 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se acidificó con HCl 2 N, y el sólido resultante se recogió mediante filtración. Esto produjo 0,41 g (99%) del compuesto del título como un sólido de color marrón claro. LC/MS  $m/z$  413,3 ( $MH^+$ ), tiempo de retención 3,44 min. RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,91 (s, 3H), 7,17 (t, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,58-7,78 (m, 5H), 8,63 (t, 1H), 10,45 (a, 1H).

**Preparación de compuestos intermedios de fórmula (VI) mediante el procedimiento B**

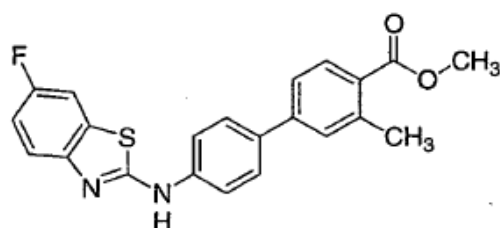
**Intermedio VI-5: Ácido 4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-carboxílico**



La preparación del ácido 4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-carboxílico se describe a continuación en el esquema de reacción 7.

**Esquema de reacción 7**

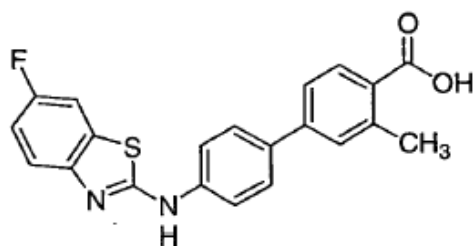
Etapa 1. Preparación de 4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-carboxilato de metilo



Tal como se muestra en el esquema de reacción 7, una mezcla de 4'-amino-3-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (0,34 g, 1,40 mmol) y 2-cloro-6-fluoro-1,3-benzotiazol (0,26 g, 1,40 mmol) en  $n$ -butanol (4 ml) se calentó hasta  $60\text{-}70\text{ }^\circ\text{C}$ , y después se añadió gota a gota con agitación  $\text{HCl}$  4 N en 1,4-dioxano (0,16 ml, 0,63 mmol). La mezcla de reacción se calentó a  $90\text{ }^\circ\text{C}$  durante 18 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se trituró con etanol y se recogió mediante filtración, produciendo 0,32 g (58%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. LC/MS  $m/z$  393,3 ( $\text{MH}^+$ ), tiempo de retención 4,02 min. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  2,62 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 7,05 (t, 1H), 7,39-7,60 (m, 4H), 7,65 (s, 4H), 7,96 (d, 1H).

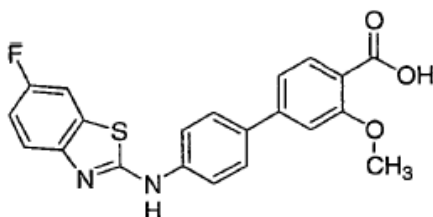
Etapa 2. Preparación de ácido 4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-carboxílico





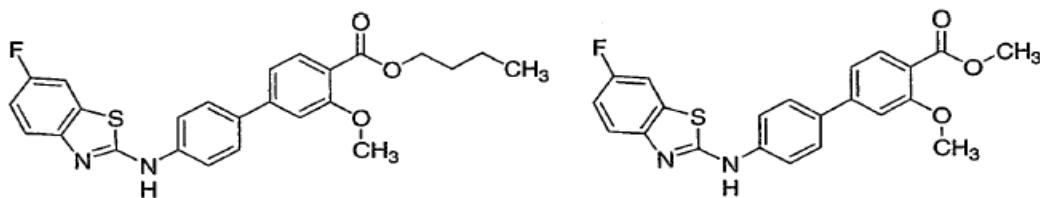
5 Tal como se muestra en el esquema de reacción 7, se suspendió 4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (0,25 g, 0,65 mmol) en THF (5 ml), MeOH (5 ml) y agua (2,5 ml), y se añadió NaOH (0,26 g, 6,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se acidificó con HCl 2 N, y el sólido resultante se recogió mediante filtración. Esto produjo 0,25 g (cuantitativo) del compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,62 (s, 3H), 7,05 (t, 1H), 7,57-7,90 (m, 9H), 10,62 (a, 1H).

10 **Intermedio VI-6: Ácido 4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-carboxílico**



Etapas 1. Preparación de 4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-carboxilato de butilo y 4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo

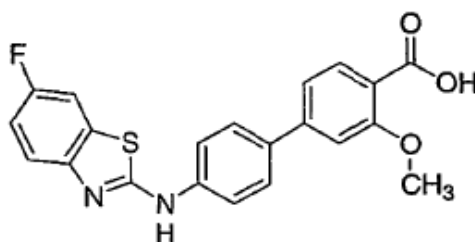
Una mezcla de 4'-amino-3-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo (0,27 g, 1,06 mmol) y 2-



15 cloro-6-fluoro-1,3-benzotiazol (0,20 g, 1,06 mmol) en n-butanol (8 ml) se calentó hasta 60-70 °C, y después se añadió gota a gota con agitación HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,12 ml, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se

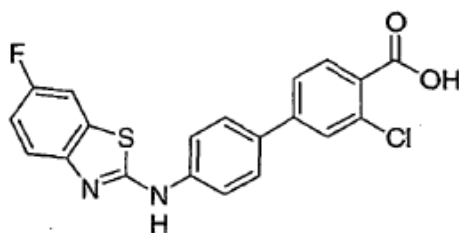
purificó mediante una cromatografía en columna (EtOAc al 25% en hexanos), produciendo 0,209 g (44%) de 4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-carboxilato de butilo, y 0,132 g (30%) de 4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo. LC/MS  $m/z$  409,3 ( $MH^+$ ), tiempo de retención = 3,67 min,  $m/z$  451,3 ( $MH^+$ ), tiempo de retención = 4,25 min. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_2Cl_2$ )  $\delta$  3,85 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 7,05-7,26 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,76 (s, 4H), 7,90 (d, 1H).

**Etapa 2. Preparación de ácido 4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-carboxílico**

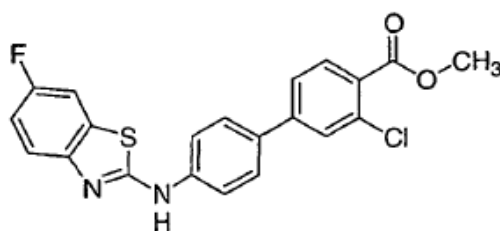


Se reunieron 4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-carboxilato de butilo (0,30 g, 0,43 mmol) y 4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo (0,13 g, 0,25 mmol) en THF (6 ml), MeOH (6 ml) y agua (3 ml), y después se añadió NaOH (0,09 g, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se acidificó, y el sólido resultante se recogió mediante filtración. Esto produjo 0,286 g (87%) del compuesto del título. LC/MS  $m/z$  395,2 ( $MH^+$ ), tiempo de retención 3,30 min. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  3,90 (s, 3H), 7,12-7,33 (m, 3H), 7,61-7,90 (m, 7H), 10,62 (a, 1H).

**Intermedio VI-7: Ácido 4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-clorobifenil-4-carboxílico**

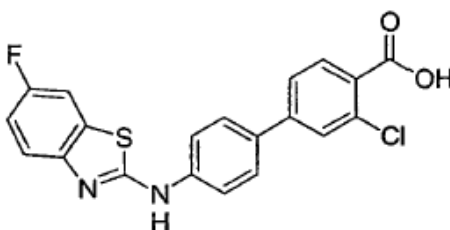


**Etapa 1. Preparación de 4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-clorobifenil-4-carboxilato de metilo**



Una mezcla de 4'-amino-3-clorobifenil-4-carboxilato de metilo (0,45 g, 1,7 mmol) y 2-cloro-6-fluoro-1,3-benzotiazol (0,32 g, 1,7 mmol) en n-butanol (8 ml) se calentó hasta 60-70 °C, y después se añadió gota a gota con agitación HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,19 ml, 0,77 mmol).  
 5 La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con etanol, y el sólido se recogió mediante filtración. Esto produjo 0,399 g (56%) del compuesto del título como un sólido de color beige. LC/MS  $m/z$  411 ( $MH^+$ ), tiempo de retención 4,03 min. RMN de  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,85 (s, 3H), 7,12 (t, 1H), 7,67-7,87 (m, 9H), 10,62 (a, 1H).

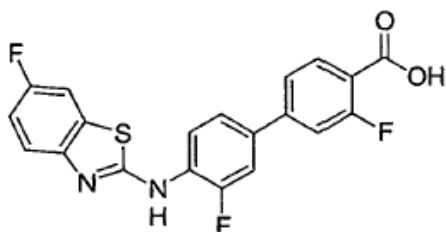
10 Etapa 2. Preparación de ácido 4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-clorobifenil-4-carboxílico



Se suspendió 4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-clorobifenil-4-carboxilato de metilo (0,30 g, 0,71 mmol) en THF (5 ml), MeOH (5 ml) y agua (2,5 ml), y después se añadió NaOH (0,28 g, 7,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se acidificó, y el sólido resultante se recogió mediante filtración. Esto produjo 0,34 g (cuantitativo) del compuesto del título. LC/MS  $m/z$  399,2 ( $MH^+$ ), tiempo de retención 3,53 min.

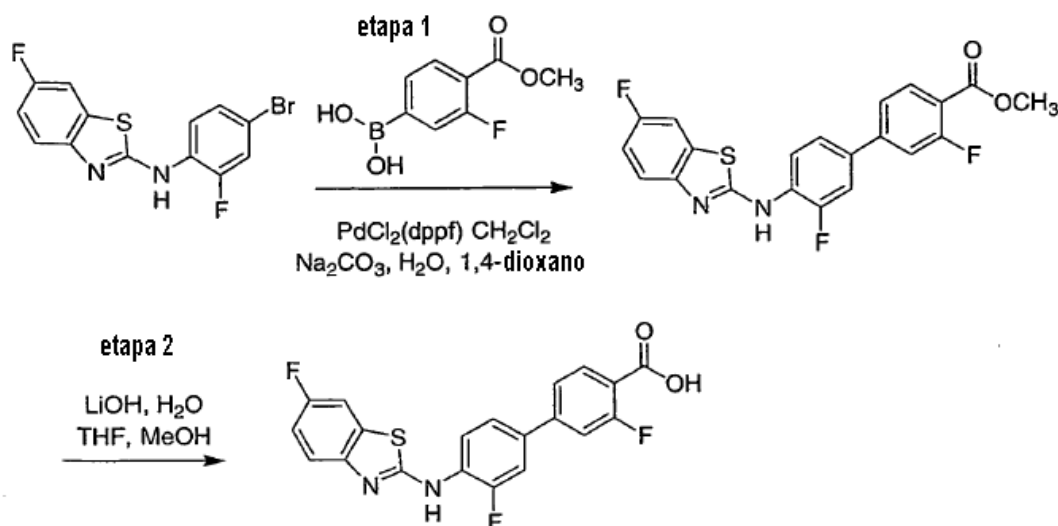
**Preparación de compuestos intermedios de fórmula (VI) mediante el procedimiento A**

20 **Intermedio VI-8: Ácido 3,3'-difluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-carboxílico**



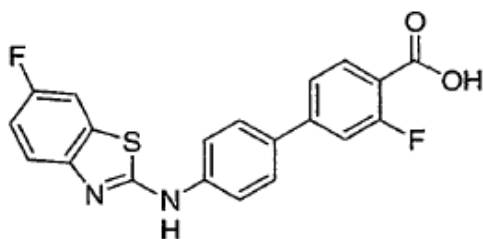
La preparación del ácido 3,3'-difluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-carboxílico se describe a continuación en el esquema de reacción 8.

### Esquema de reacción 8



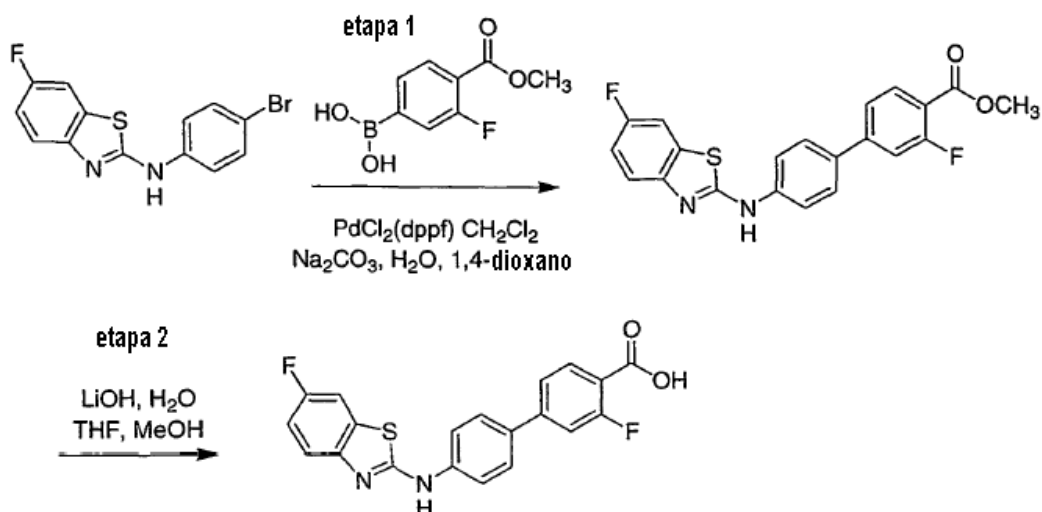
5 Tal como se muestra en el esquema de reacción 8, se preparó el intermedio VI-8 (ácido 3,3'-difluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-carboxílico) utilizando un procedimiento similar al empleado en la preparación del intermedio VI-1 utilizando *N*-(4-bromo-2-fluorofenil)-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina y el ácido [3-fluoro-4-(metoxycarbonil)fenil]borónico, disponible en el mercado, como materiales de partida.

10 **Intermedio VI-9: Ácido 3-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-carboxílico**



La preparación del ácido 3-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-carboxílico se describe a continuación en el esquema de reacción 9.

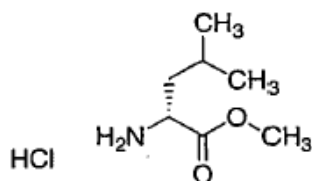
### Esquema de reacción 9



5 Tal como se muestra en el esquema de reacción 9, el intermedio VI-9 (ácido 3-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-carboxílico) se preparó utilizando un procedimiento similar al empleado en la preparación del intermedio VI-1 utilizando N-(4-bromofenil)-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-amina y el ácido [3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]borónico, disponible en el mercado, como materiales de partida.

### 10 Preparación de compuestos de fórmula (VII)

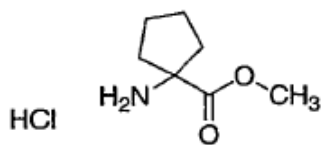
#### Intermedio VIII-1: Hidrocloruro de D-leucinato de metilo



Se añadió D-leucina (3,00 g, 22,9 mmol) a una disolución de cloruro de acetilo (1,70 ml, 23,9 mmol) en metanol (30 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 h y después se concentró a presión reducida. Esto produjo 3,8 g (91%) del compuesto del título.

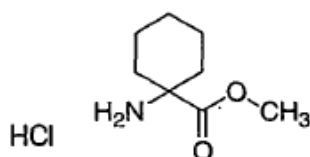
15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,99 (dd, 6H), 1,63-1,87 (m, 3H), 4,10 (dd, 1H), 3,81 (s, 3H).

#### Intermedio VIII-2: Hidrocloruro de 1-aminociclopentancarboxilato de metilo



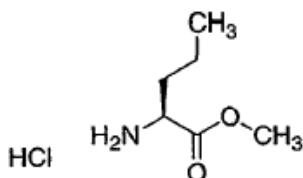
5 Se añadió ácido 1-aminociclopentancarboxílico (1,00 g, 7,74 mmol) a una disolución de cloruro de acetilo (0,60 ml, 8,44 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 h y después se concentró a presión reducida. Esto produjo 1,35 g (97%) del compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,80-2,00 (m, 6H), 2,34-2,39 (m, 2H), 3,82 (s, 3H).

#### **Intermedio VIII-3: Hidrocloruro de 1-aminociclohexancarboxilato de metilo**



10 Se añadió ácido 1-aminociclohexancarboxílico (1,00 g, 6,98 mmol) a una disolución de cloruro de acetilo (0,60 ml, 8,44 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 h y después se concentró a presión reducida. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,42-1,82 (m, 8H), 2,08-2,20 (m, 2H), 3,82 (s, 3H).

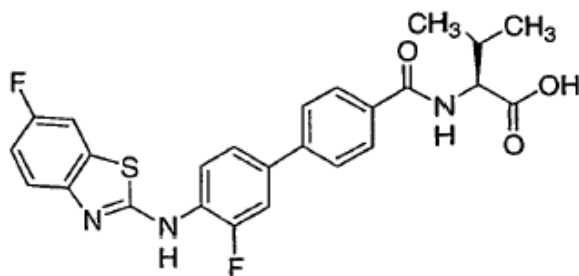
#### **Intermedio VIII-4: Hidrocloruro de L-norvalinato de metilo**



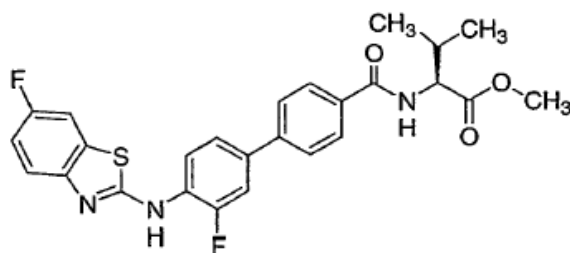
15 Se añadió L-norvalina (0,82 g, 6,98 mmol) a una disolución de cloruro de acetilo (0,60 ml, 8,44 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 h y después se concentró a presión reducida. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,0 (t, 3H), 1,35-1,50 (m, 2H), 1,80-2,00 (m, 2H), 3,82 (s, 3H).

#### **Preparación de compuestos de fórmula (I)**

**Ejemplo 1: N-({3'-fluro-4'-[(6-fluro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-valina**

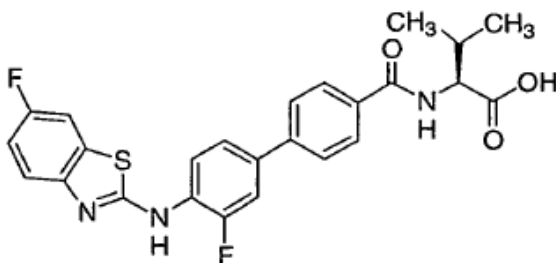


Etapa 1. Preparación de *N*-((3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-yl)amino]biphenil-4-il)carbonyl)-L-valinato de metilo



Se suspendieron ácido 3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-yl)amino]biphenil-4-carboxílico (0,084 g, 0,22 mmol) e hidroclicuro del éster metílico de la L-valina (0,044 g, 0,26 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), y se añadieron trietilamina (0,04 ml, 0,26 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,0296 g, 0,22 mmol), y *N,N*-diisopropilcarbodiimida (0,030 ml, 0,22 mmol). Se añadió DMF (2,0 ml) para lograr la disolución, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (sistema Biotage®; gradiente de EtOAc al 30-40%/hexanos). Esto produjo 90,4 mg (83%) del producto deseado como un sólido blanco.

Etapa 2. Preparación de *N*-((3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-yl)amino]biphenil-4-il)carbonyl)-L-valina



Se suspendió *N*-((3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-yl)amino]biphenil-4-il)carbonyl)-L-valinato de metilo (84,2 mg, 0,17 mmol) en THF (2,5 ml), MeOH (2,5 ml) y agua (1 ml), y se

añadió LiOH (40,7 mg, 1,70 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se llevó a pH 3 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. Esto produjo 72,3 mg (88%) del compuesto del título como un sólido blanco. LC/MS *m/z* 482,3 (MH<sup>+</sup>), tiempo de retención 3,46 min. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 0,99 (dd, 6H), 2,19-2,24 (m, 1H), 4,30 (dd, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,60-7,84 (m, 6H), 7,88 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,66 (t, 1H), 10,42 (s, 1H).

Utilizando los procedimientos descritos anteriormente y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon de forma similar los compuestos de fórmula (I) listados en la tabla 1a, a continuación.

**Tabla 1a. Ejemplos preparativos de compuestos de fórmula (I)**

Ej. nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Tiempo de ret. LC-MS (min.)	LC-MS [M+H <sup>+</sup> ]	Proc.
1	6-F	F	H	L-Val-OH	3,46	482,3	A
2	6-F	H	H	L-Ala-OH	3,50	436,3	A
3	6-F	F	H	L-Ala-OH	3,55	454,3	A
4	6-F	H	H	L-Val-OH	3,72	464,3	A
5	6-F	H	Cl	L-Val-OH	3,46	498,2	B
6	6-F	F	CH <sub>3</sub>	L-Val-OH	3,47	496,2	A
7	6-F	F	OMe	L-Val-OH	3,60	512,4	A
8	6-F	H	H	L-Leu-OH	3,86	478,3	A
9	6-F	F	H	L-Leu-OH	3,93	496,3	A
10	6-F	H	OMe	L-Leu-OH	3,64	508,2	B
11	6-F	F	OMe	L-Leu-OH	3,75	526,4	A
12	6-F	H	Cl	L-Leu-OH	3,62	512,2	B



13	6-F	H	CH <sub>3</sub>	L-Leu-OH	3,55	492,2	B
14	6-F	F	CH <sub>3</sub>	L-Leu-OH	3,60	510,4	A
15	6-F	H	H	D-Leu-OH	3,48	478,2	A
16	6-F	F	H	D-Leu-OH	3,58	496,2	A
17	6-F	H	H	L-Ile-OH	3,52	478,2	A
18	6-F	F	H	L-Ile-OH	3,64	496,4	A
19	6-F	F	OMe	L-Ile-OH	3,75	526,4	A
20	6-F	H	H	L-Phe-OH	3,85	512,3	A
21	6-F	F	H	L-Phe-OH	3,93	530,2	A
22	6-F	H	OMe	L-Phe-OH	3,63	508,2	B
23	6-F	H	CH <sub>3</sub>	L-Phe-OH	3,51	526,2	A
24	6-F	F	CH <sub>3</sub>	L-Phe-OH	3,61	544,3	A
25	6-F	H	Cl	L-Phe-OH	3,60	546,1	B
26	6-F	H	H	L-Pro-OH	3,52	462,2	A
27	6-F	F	H	L-Pro-OH	3,58	480,2	A
28	6-F	H	OMe	L-Pro-OH	3,20	492,1	B
29	6-F	H	Cl	L-Pro-OH	3,32	496,1	B
30	6-F	H	CH <sub>3</sub>	L-Pro-OH	3,52	476,1	B
31	6-F	F	CH <sub>3</sub>	L-Pro-OH	3,31	494,3	A

**Tabla 1b. Nombres IUPAC para los compuestos de la tabla 1a**

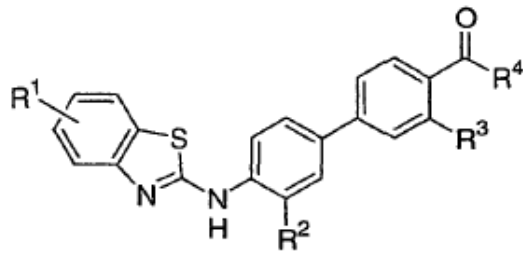
Ej. nº	Nombre IUPAC
1	<i>N</i> -({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-valina
2	<i>N</i> -({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-alanina
3	<i>N</i> -({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-alanina
4	<i>N</i> -({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-valina
5	<i>N</i> -({3-cloro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-valina
6	<i>N</i> -({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-valina
7	<i>N</i> -({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-valina
8	<i>N</i> -({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-leucina
9	<i>N</i> -({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-leucina
10	<i>N</i> -({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-leucina

11	<i>N</i> -({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-leucina
12	<i>N</i> -({3-cloro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)anfino]bifenil-4-il}carbonil)-L-leucina
13	<i>N</i> -({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-leucina
14	<i>N</i> -({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-leucina
15	<i>N</i> -({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-D-leucina
16	<i>N</i> -({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-D-leucina
17	<i>N</i> -({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-isoleucina
18	<i>N</i> -({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-isoleucina
19	<i>N</i> -({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il-4-il}carbonil)-L-isoleucina
20	<i>N</i> -({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-fenilalanina
21	<i>N</i> -({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-fenilalanina
22	<i>N</i> -({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-fenilalanina
23	<i>N</i> -({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-fenilalanina
24	<i>N</i> -({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-fenilalanina
25	<i>N</i> -({3-cloro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-fenilalanina
26	1-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-prolina
27	1-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-prolina
28	1-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-prolina
29	1-({3-cloro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-prolina
30	1-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-prolina
31	1-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-prolina

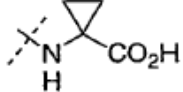
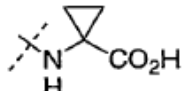
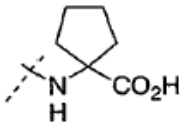
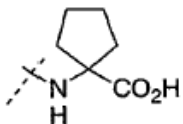
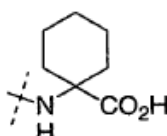
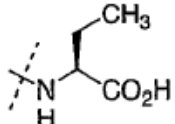
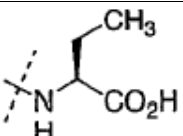
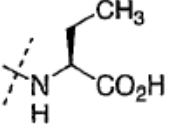
Utilizando los procedimientos descritos anteriormente y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon de forma similar los compuestos de fórmula (I) listados en la tabla 2a a continuación.

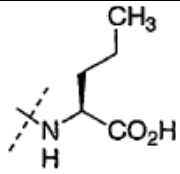
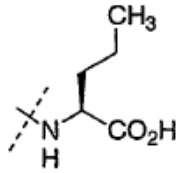
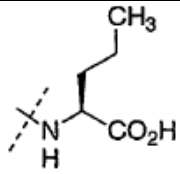
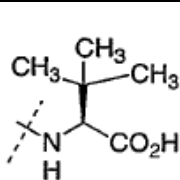
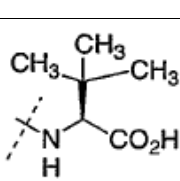
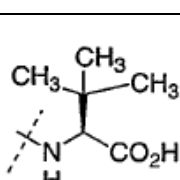
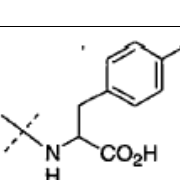
5

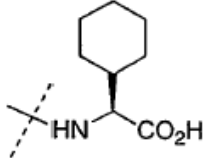
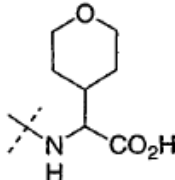
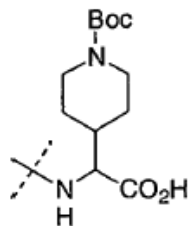
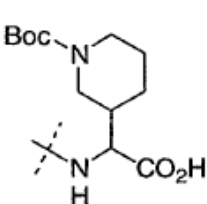
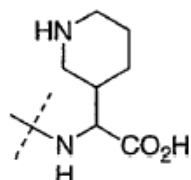
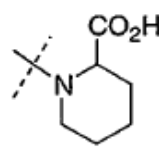
**Tabla 2a. Ejemplos preparativos de compuestos de fórmula (I)**



Ej. nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Tiempo de ret. LC-MS (min.)	LC-MS [M+H <sup>+</sup> ]	Proc.
32	6-F	H	H		3,57	450,2	A
33	6-F	F	H		3,64	468,2	A
34	6-F	H	OCH <sub>3</sub>		3,35	480,1	B
35	6-F	H	Cl		3,30	484,1	B
36	6-F	H	CH <sub>3</sub>		3,24	464,2	B
37	6-F	F	CH <sub>3</sub>		3,28	482,3	A
38	6-F	H	H		3,48	448,2	A

39	6-F	F	H		3,23	466,3	A
40	6-F	F	OCH <sub>3</sub>		3,34	496,3	A
41	6-F	H	H		3,74	476,3	A
42	6-F	F	H		3,49	494,3	A
43	6-F	H	H		3,87	490,3	A
44	6-F	H	H		3,25	450,1	A
45	6-F	F	H		3,37	468,3	A
46	6-F	F	OCH <sub>3</sub>		3,56	498,4	A

47	6-F	H	H		3,76	464,3	A
48	6-F	F	H		3,55	482,4	A
49	6-F	F	OCH <sub>3</sub>		3,63	512,3	A
50	6-F	H	H		3,52	478,2	A
51	6-F	F	H		3,63	496,3	A
52	6-F	F	OCH <sub>3</sub>		3,73	526,4	A
53	6-F	H	H		3,68	546,1	A

54	6-F	H	H		3,68	504,2	A
55	6-F	H	H		3,15	506,2	A
56	6-F	H	H		3,60	605,0	A
57	6-F	H	H		3,65	605,1	A
58	6-F	H	H		2,98	505,2	A
59	6-F	F	H		3,80	494,2	A

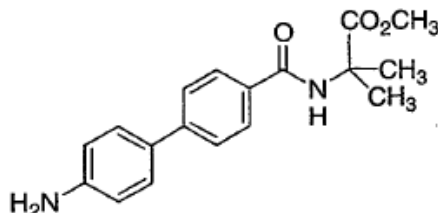
**Tabla 2b. Nombres IUPAC para los compuestos de la tabla 2a**

Ej. nº	Nombre IUPAC
--------	--------------

<b>32</b>	<i>N</i> -({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-2-metilalanina
<b>33</b>	<i>N</i> -({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-2-metilalanina
<b>34</b>	<i>N</i> -({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-2-metilalanina
<b>35</b>	<i>N</i> -({3-cloro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-2-metilalanina
<b>36</b>	<i>N</i> -({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-2-metilalanina
<b>37</b>	<i>N</i> -({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-2-metilalanina
<b>38</b>	ácido 1-[({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]ciclopropancarboxílico
<b>39</b>	ácido 1-[({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]ciclopropancarboxílico
<b>40</b>	ácido 1-[({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)amino]ciclopropancarboxílico
<b>41</b>	ácido 1-[({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]ciclopentancarboxílico
<b>42</b>	ácido 1-[({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]ciclopentancarboxílico
<b>43</b>	ácido 1-[({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]ciclohexancarboxílico
<b>44</b>	ácido (2S)-2-[({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]butanoico
<b>45</b>	ácido (2S)-2-[({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]butanoico
<b>46</b>	ácido (2S)-2-[({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)amino]butanoico
<b>47</b>	<i>N</i> -({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-norvalina
<b>48</b>	<i>N</i> -({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-norvalina
<b>49</b>	<i>N</i> -({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-norvalina
<b>50</b>	<i>N</i> -({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-3-metil-L-valina
<b>51</b>	<i>N</i> -({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-3-metil-L-

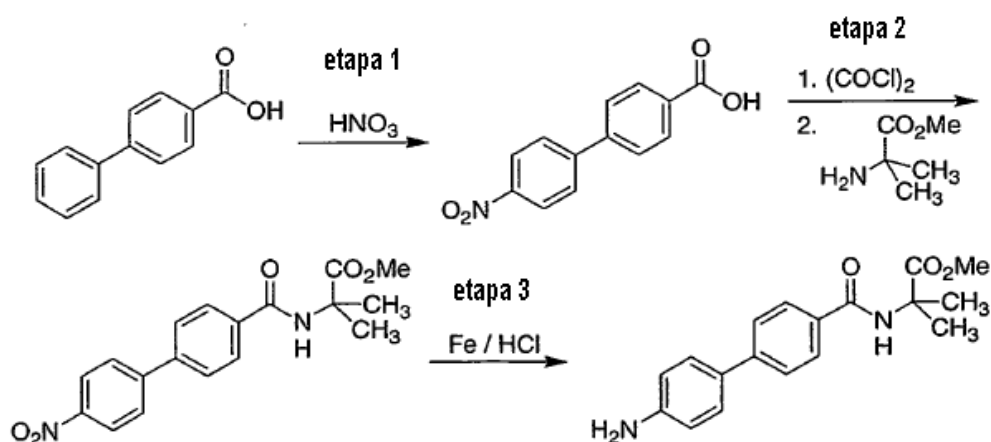
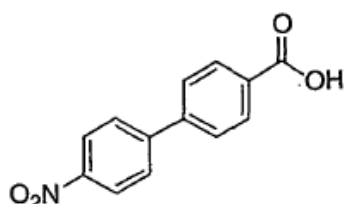
	valina
52	<i>N</i> -({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-3-metil-L-valina
53	4-cloro- <i>N</i> -({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)fenilalanina
54	ácido (2 <i>S</i> )-ciclohexil-[(4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-amino]acético
55	ácido [(4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)acético
56	ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-[(4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]acético
57	ácido [1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il)-[(4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]acético
58	ácido [(4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]-(piperidin-3-il)acético
59	ácido 1-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)piperidin-2-carboxílico

**Preparación de compuestos intermedios de fórmula (XIII) mediante el procedimiento C**  
**Intermedio XIII-1: *N*-[(4'-aminobifenil-4-il)carbonil]-2-metilalaninato de metilo**

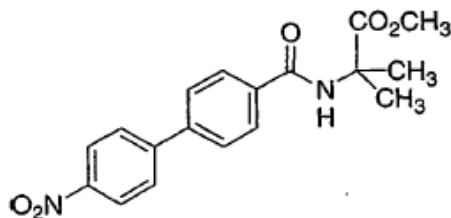


5 La preparación de *N*-[(4'-aminobifenil-4-il)carbonil]-2-metilalaninato de metilo se describe a continuación en el esquema de reacción 10.



**Esquema de reacción 10****Etapa 1. Preparación de ácido 4'-nitro-1,1'-bifenil-4-carboxílico**

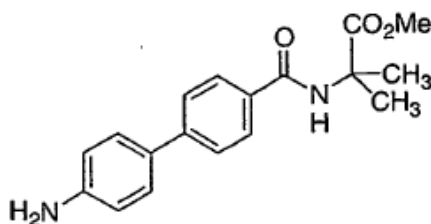
5 Tal como se muestra en el esquema de reacción 10, al ácido nítrico enfriado en hielo se le añadió ácido 4-bifenilcarboxílico (9,4 g, 20,0 mmol), y la mezcla resultante se agitó con enfriamiento en un baño de agua helada durante 1 h. La mezcla se vertió en agua helada y se filtró. El sólido recogido se suspendió en etanol y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se filtró en caliente, se lavó con etanol y se secó bajo un vacío elevado para producir el ácido 4'-nitro-1,1'-bifenil-4-carboxílico (2,3 g, 47%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,89 (d, 2H), 8,01 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,31 (d, 2H), 13,12 (d, 2H).

**10 Etapa 2. Preparación de 2-metil-N-[(4'-nitrobifenil-4-il)carbonil]alaninato de metilo**

Tal como se muestra en el esquema de reacción 10, el ácido 4'-nitro-1,1'-bifenil-4-carboxílico (4,66 g, 19,2 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (110 ml), y después se añadió cloruro de oxalilo (2,51 ml, 28,7 mmol), seguido de 3 gotas de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, se concentró a presión

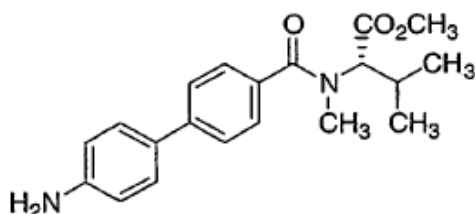
reducida, y después se secó al vacío durante 30 min. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (75 ml) y se añadió gota a gota a una mezcla enfriada en hielo de hidrocloreuro de 2-metilalaninato de metilo (3,83 g, 24,9 mmol), cloruro de metileno (75 ml), y trietilamina (6,68 ml, 47,9 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después a 55 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y después se lavó con una disolución acuosa de HCl 1 N (5 ml) y agua (2 x 20 ml). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (sistema Biotage®, hexanos/EtOAc 4:1) para producir 2-metil-*N*-[(4'-nitrobifenil-4-il)carbonil]alaninato de metilo (6,21 g, 95%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8,173 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 6,89 (s ancho, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,31 (d, 2H); LC-MS *m/z* 342,9 (MH<sup>+</sup>), tiempo de retención 2,98 minutos.

**Etapa 3. Preparación de *N*-[(4'-aminobifenil-4-il)carbonil]-2-metilalaninato de metilo**

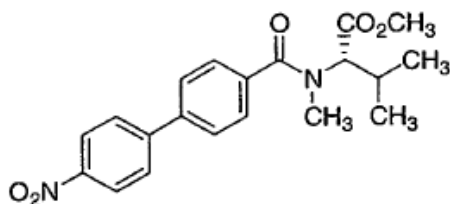


Tal como se muestra en el esquema de reacción 10, a una disolución de 2-metil-*N*-[(4'-nitrobifenil-4-il)carbonil]alaninato de metilo (1,59 g, 4,6 mmol) en etanol al 85% (50 ml) se le añadió polvo de hierro (2,59 g, 46,4 mmol) y una disolución acuosa de HCl 2 M (2,32 ml, 4,6 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla entonces se filtró a través de un lecho corto de Celite® y se concentró a presión reducida para producir *N*-[(4'-aminobifenil-4-il)carbonil]-2-metilalaninato como un sólido de color amarillo (2,48 g, 99%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,44 (s, 6H), 3,57 (s, 3H), 5,33 (s ancho, 2H), 6,61 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,54 (s ancho, 1H); LC-MS *m/z* 313,2 (MH<sup>+</sup>), tiempo de retención 1,54 minutos.

**Intermedio XIII-2: *N*-[(4'-aminobifenil-4-il)carbonil]-*N*-metil-L-valinato de metilo**

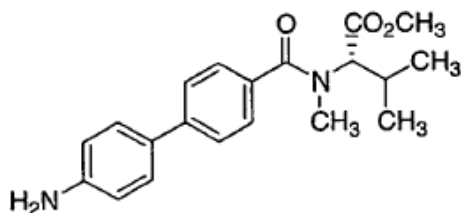


**Etapa 1. Preparación de *N*-metil-*N*-[(4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-valinato de metilo**

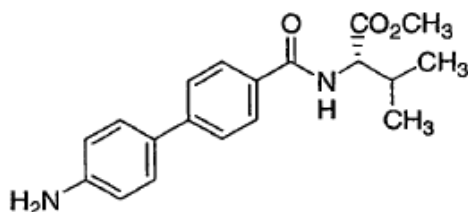
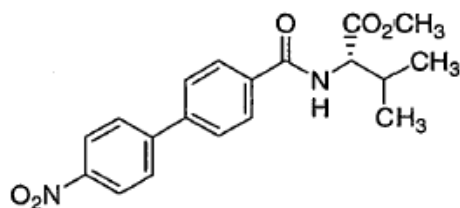


Se disolvió ácido 4'-nitro-1,1'-bifenil-4-carboxílico (0,50 g, 2,0 mmol) en cloruro de metileno (25 ml), y después se añadió cloruro de oxalilo (0,27 ml, 3,1 mmol), seguido de una gota de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 1 h, se concentró a presión reducida, y después se secó al vacío durante 30 min. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (20 ml) y se añadió gota a gota a una mezcla enfriada en hielo de hidrocloreuro de *N*-metil-L-valinato de metilo (0,48 g, 2,6 mmol), cloruro de metileno (50 ml), y trietilamina (1,44 ml, 10,2 mmol). La disolución resultante se agitó en hielo durante 1 h y después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con una disolución acuosa de HCl 1 *N* y salmuera. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (sistema Biotage®, hexanos/EtOAc 3:1) para producir *N*-metil-*N*-[(4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-valinato de metilo (0,70 g, 92%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,85 (dd, 3H), 1,06 (dd, 3H), 2,31 (m, 1H), 3,02 (d, 3H), 3,77 (d, 3H), 3,94 (d, 0,5H), 4,98 (d, 0,5H), 7,52 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,72 (t, 2H), 8,27 (d, 2H); LC-MS *m/z* 371,2 (MH<sup>+</sup>), tiempo de retención 3,27 minutos.

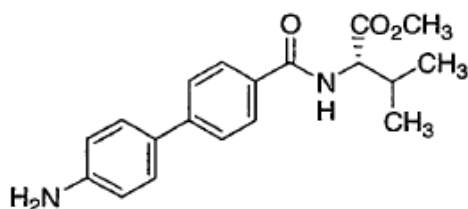
Etapas 2. Preparación de *N*-[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-*N*-metil-L-valinato de metilo



A una disolución de *N*-metil-*N*-[(4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-valinato de metilo (0,70 g, 1,9 mmol) en etanol al 85% (20 ml) se le añadió polvo de hierro (1,05 g, 18,9 mmol) y una disolución acuosa de HCl 2 *N* (0,41 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla entonces se filtró a través de un lecho corto de Celite® y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para producir *N*-[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-*N*-metil-L-valinato de metilo (0,49 g, 76%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,85 (dd, 3H), 1,06 (dd, 3H), 2,35 (m, 1H), 3,02 (d, 3H), 3,75 (d, 3H), 4,05 (d, 0,5H), 4,78 (d, 0,5H), 6,78 (d, 2H), 7,42 (m, 4H), 7,63 (d, 2H); LC-MS *m/z* 341,2 (MH<sup>+</sup>), tiempo de retención 2,37 minutos.

**Intermedio XIII-3: *N*-[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-valinato de metilo****Etapas 1. Preparación de *N*-[(4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-valinato de metilo**

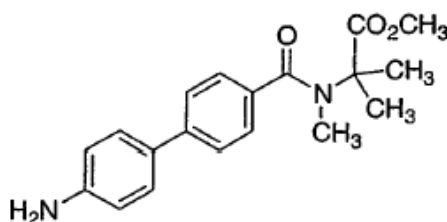
Se disolvió ácido 4-nitro-1,1'-bifenil-4-carboxílico (0,60 g, 2,4 mmol) en cloruro de metileno (25 ml), y después se añadió cloruro de oxalilo (0,32 ml, 3,7 mmol), seguido de una gota de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 1 h, se concentró a presión reducida, y después se secó al vacío durante 30 min. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (20 ml) y se añadió gota a gota a una mezcla enfriada en hielo de hidrocloreto de L-valinato de metilo (0,54 mg, 3,2 mmol), cloruro de metileno (25 ml), y trietilamina (1,74 ml, 12,3 mmol). La disolución resultante se agitó en hielo durante 1 h y después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con una disolución acuosa de HCl 1 *N* y salmuera. La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (sistema Biotage®, hexanos/EtOAc 2:1) para producir *N*-[(4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-valinato de metilo (0,70 g, 80%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,06 (dd, 6H), 2,38 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,52 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 8,33 (d, 2H); LC-MS *m/z* 357,1 (MH<sup>+</sup>), tiempo de retención 3,07 minutos.

**Etapas 2. Preparación de *N*-[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-valinato de metilo**

A una disolución de *N*-[(4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-valinato de metilo (0,70 g, 1,9 mmol) en etanol al 85% (20 ml) se le añadió polvo de hierro (1,09 g, 19,6 mmol) y una

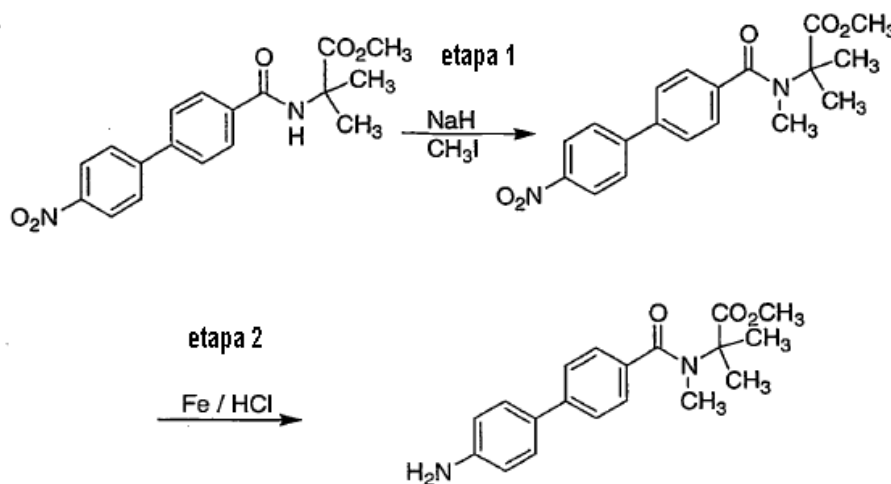
disolución acuosa de HCl 2 N (1,0 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla entonces se filtró a través de un lecho corto de Celite® y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se concentró a presión reducida para producir *N*-[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-L-valinato de metilo (0,58 g, 90%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,03 (dd, 6H), 2,26 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,48 (d, 1H), 6,77 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,83 (d, 2H); LC-MS *m/z* 327,1 (MH<sup>+</sup>), tiempo de retención 2,27 minutos.

**Intermedio XIII-4: *N*-[(4'-aminobifenil-4-il)carbonil]-*N*,2-dimetilalaninato de metilo**

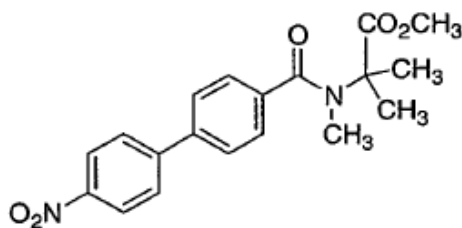


La preparación de *N*-[(4'-aminobifenil-4-il)carbonil]-*N*,2-dimetilalaninato de metilo se describe a continuación en el esquema de reacción 11.

**Esquema de reacción 11**

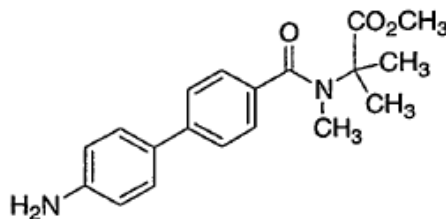


**Etapa 1. Preparación de *N*,2-dimetil-*N*-[(4'-nitrobifenil-4-il)carbonil]alaninato de metilo**



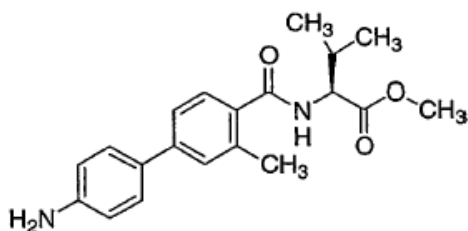
Tal como se muestra en el esquema de reacción 11, una mezcla de 2-metil-*N*-[(4'-nitrobifenil-4-il)carbonil]alaninato de metilo (1,32 g, 3,9 mmol), hidruro de sodio (117 mg, 4,6 mmol), y *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió yodometano (0,48 ml, 7,7 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua (30 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los extractos reunidos se evaporaron hasta la sequedad, y el producto bruto se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida (Biotage®, hexanos/EtOAc 4:1) para producir *N*,2-dimetil-*N*-[(4'-nitrobifenil-4-il)carbonil]alaninato de metilo como un sólido blancuzco (1,29 g, 94%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,47 (s, 6H), 2,93 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 7,52 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,98 (d, 2H), 8,30 (d, 2H); LC-MS  $m/z$  356,9 ( $\text{MH}^+$ ), tiempo de retención 2,98 minutos.

Etapa 2. Preparación de *N*-[(4'-aminobifenil-4-il)carbonil]-*N*,2-dimetilalaninato de metilo

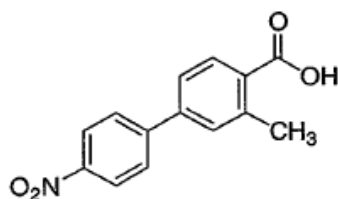


Tal como se muestra en el esquema de reacción 11, a una disolución de *N*,2-dimetil-*N*-[(4'-nitrobifenil-4-il)carbonil]alaninato de metilo (1,92 g, 5,4 mmol) en etanol al 85% (50 ml) se le añadió polvo de hierro (3,01 g, 53,88 mmol) y una disolución acuosa de HCl 2 M (2,69 ml, 5,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2,5 h. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite® y se concentró a presión reducida para producir *N*-[(4'-aminobifenil-4-il)carbonil]-*N*,2-dimetilalaninato de metilo como un sólido amarillo (1,44 g, 82%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,42 (s, 6H), 2,94 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 5,30 (s ancho, 2H), 6,61 (d, 2H), 7,31-7,40 (m, 4H), 7,58 (d, 2H); LC-MS  $m/z$  327,2 ( $\text{MH}^+$ ), tiempo de retención 1,84 minutos.

Intermedio XIII-5: *N*-[(4'-amino-3-metilbifenil-4-il)carbonil]-*L*-valinato de metilo



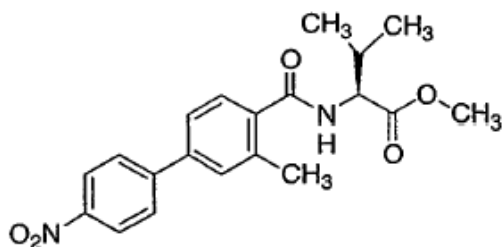
Etapa 1. Preparación de ácido 3-metil-4'-nitrobifenil-4-carboxílico



Se suspendió 3-metil-4'-nitrobifenil-4-carboxilato de metilo (0,70 g, 2,1 mmol) se suspendió en THF (5 ml), MeOH (5 ml) y agua (2,5 ml), y se añadió NaOH (0,41 g, 10,3 mmol).

- 5 La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase inversa para producir 0,498 g (94%) del compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,62 (s, 3H), 7,62-7,68 (m, 2H), 7,91-8,05 (m 3H), 7,18 (t, 1H), 8,31 (d, 1H).

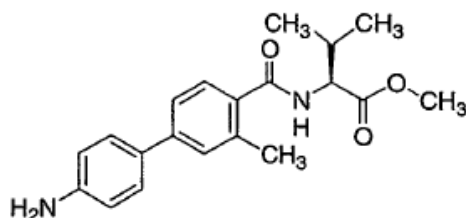
Etapa 2. Preparación de N-[(3-metil-4'-nitrobifenil-4-il)carbonil]-L-valinato de metilo



- 10 Se disolvió ácido 3-metil-4'-nitrobifenil-4-carboxílico (0,50 g, 1,0 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), y después se añadió cloruro de oxalilo (0,25 ml, 0,29 mmol), seguido de una gota de DMF. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 45 min y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se añadió gota a gota a una mezcla enfriada en hielo de hidrocloreto del éster metílico de la L-valina (0,39 g, 2,3
- 15 mmol), cloruro de metileno (10 ml), y trietilamina (1,08 ml, 7,75 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (EtOAc al 50% en hexanos). Esto produjo 0,653 g (91%) del compuesto del título. LC/MS  $m/z$  370,9 ( $\text{MH}^+$ ), tiempo de retención

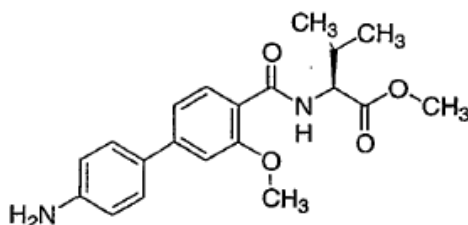
3,29 min. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  1,06 (dd, 6H), 2,32-2,39 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,71-4,78 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,42-7,52 (m, 3H), 7,82 (d, 2H), 8,26 (d, 2H).

**Etapa 3. Preparación de *N*-[(4'-amino-3-metilbifenil-4-il)carbonil]-L-valinato de metilo**

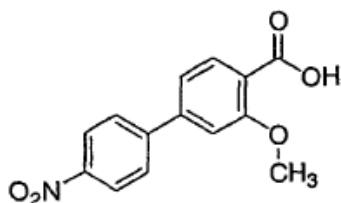


Se añadió polvo de hierro (0,79 g, 14 mmol) a una disolución de *N*-[(3-metil-4'-nitrobifenil-4-il)carbonil]-L-valinato de metilo (0,65 g, 1,4 mmol) en etanol (20 ml). Se añadió HCl concentrado (0,71 ml, 1,4 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite®, y el filtrado se concentró al vacío. El material se purificó mediante una cromatografía en columna (EtOAc al 33% en hexanos), produciendo 0,50 g (cuantitativo) del compuesto del título. LC/MS  $m/z$  341,1 ( $\text{MH}^+$ ), tiempo de retención 2,19 min. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  1,06 (dd, 6H), 2,32-2,39 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,71-4,78 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 7,38-7,44 (m, 5H).

**Intermedio XIII-6: *N*-[(4'-amino-3-metoxibifenil-4-il)carbonil]-L-valinato de metilo**



**Etapa 1. Preparación de ácido 3-metoxi-4'-nitrobifenil-4-carboxílico**

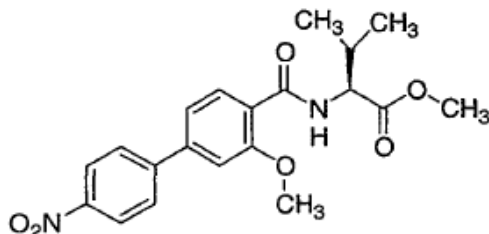


Se suspendió 3-metoxi-4'-nitrobifenil-4-carboxilato de metilo (0,35 g, 0,97 mmol) en THF (6 ml), MeOH (6 ml) y agua (3 ml), y se añadió NaOH (0,19 g, 4,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se acidificó con HCl 2 N. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó en una estufa de vacío a 40 °C, produciendo 0,28 g



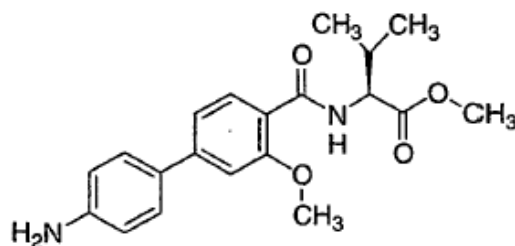
(cuantitativo) del compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  3,90 (s, 3H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 8,36 (d, 2H).

Etapa 2. Preparación de *N*-[(3-metoxi-4'-nitrobifenil-4-il)carbonil]-L-valinato de metilo



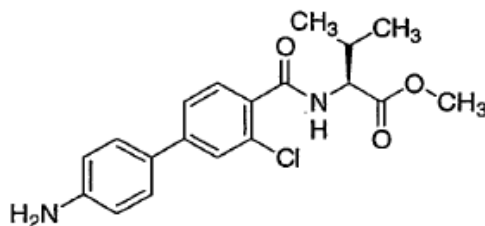
Se disolvió ácido 3-metoxi-4'-nitrobifenil-4-carboxílico (0,28 g, 1,0 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), y después se añadió cloruro de oxalilo (0,13 ml, 1,51 mmol), seguido de una gota de DMF. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 45 min y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se añadió gota a gota a una mezcla enfriada en hielo de hidrocloreto de éster metílico de la L-valina (0,21 g, 1,2 mmol), cloruro de metileno (10 ml), y trietilamina (0,57 ml, 4,1 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (EtOAc al 33% en hexanos). LC/MS  $m/z$  387,0 ( $\text{MH}^+$ ), tiempo de retención 3,40 min. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  1,05 (t, 6H), 2,32-2,39 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,10 (s, 3H), 4,71-4,78 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,22-8,37 (m, 4H).

15 Etapa 3. Preparación de *N*-[(4'-amino-3-metoxibifenil-4-il)carbonil]-L-valinato de metilo

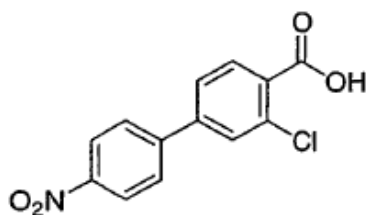


Se añadió polvo de hierro (0,35 g, 6,2 mmol) a una disolución de *N*-[(3-metoxi-4'-nitrobifenil-4-il)carbonil]-L-valinato de metilo (0,30 g, 0,62 mmol) en etanol (10 ml). Se añadió HCl concentrado (0,31 ml, 0,62 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite®, y el filtrado se concentró al vacío. El material se purificó mediante una cromatografía en columna (EtOAc al 33% en hexanos), produciendo 0,296 g (cuantitativo) del compuesto del título. LC/MS  $m/z$  357,2 ( $\text{MH}^+$ ), tiempo de retención 2,34 min.

Intermedio XIII-7: *N*-[(4'-amino-3-clorobifenil-4-il)carbonil]-L-valinato de metilo

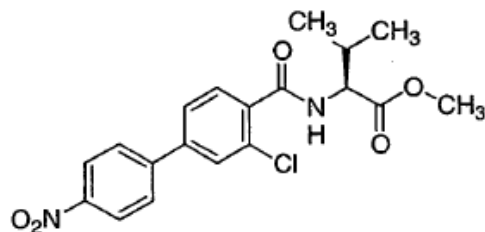


Etapa 1. Preparación de ácido 3-cloro-4'-nitrobifenil-4-carboxílico



Se suspendió 3-cloro-4'-nitrobifenil-4-carboxilato de metilo (0,50 g, 1,4 mmol) en THF (6 ml), MeOH (6 ml) y agua (3 ml), y se añadió NaOH (0,27 g, 6,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C for 3 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se acidificó con HCl 2 N. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó en una estufa de vacío a 40 °C, produciendo 0,315 g (83%) del compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,81-8,10 (m, 5H), 8,21-8,38 (m, 2H).

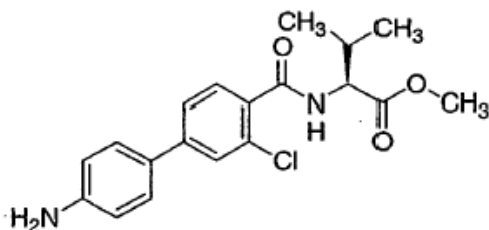
Etapa 2. Preparación de *N*-[(3-cloro-4'-nitrobifenil-4-il)carbonil]-*L*-valinato de metilo



Se disolvió ácido 3-cloro-4'-nitrobifenil-4-carboxílico (0,31 g, 1,12 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), y después se añadió cloruro de oxalilo (0,15 ml, 1,7 mmol), seguido de una gota de DMF. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 45 min y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se añadió gota a gota a una mezcla enfriada en hielo de hidrocloreuro del éster metílico de la *L*-valina (0,22 g, 1,3 mmol), cloruro de metileno (10 ml), y trietilamina (0,62 ml, 4,5 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en EtOAc, se hizo pasar a través de un lecho corto de gel de sílice y se concentró a presión reducida. Esto produjo 0,305 g (70%) del compuesto del título. LC/MS  $m/z$  390,9 ( $\text{MH}^+$ ), tiempo de retención 3,30 min. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  1,06 (dd, 6H),

2,32-2,39 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,71-4,78 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,76 (d, 2H), 7,58-7,80 (m, 5H), 8,35 (d, 2H).

Etapa 3. Preparación de *N*-[(4'-amino-3-clorobifenil-4-il)carbonil]-L-valinato de metilo

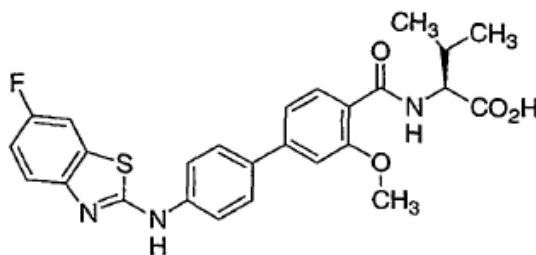


5 Se añadió polvo de hierro (0,44 g, 7,8 mmol) a una disolución de *N*-[(3-cloro-4'-nitrobifenil-4-il)carbonil]-L-valinato de metilo (0,30 g, 0,78 mmol) en etanol (10 ml). Se añadió HCl concentrado (0,39 ml, 0,78 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite®, y el filtrado se concentró al vacío. El material se purificó mediante una cromatografía en columna (EtOAc al 33% en hexanos), produciendo 0,25 g (89%) del compuesto del título. LC/MS *m/z* 361,2 (MH<sup>+</sup>), tiempo de retención 2,36 min. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 1,06 (dd, 6H), 2,32-2,39 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,71-4,78 (m, 1H), 6,82 (d, 3H), 7,40-7,74 (m, 5H).

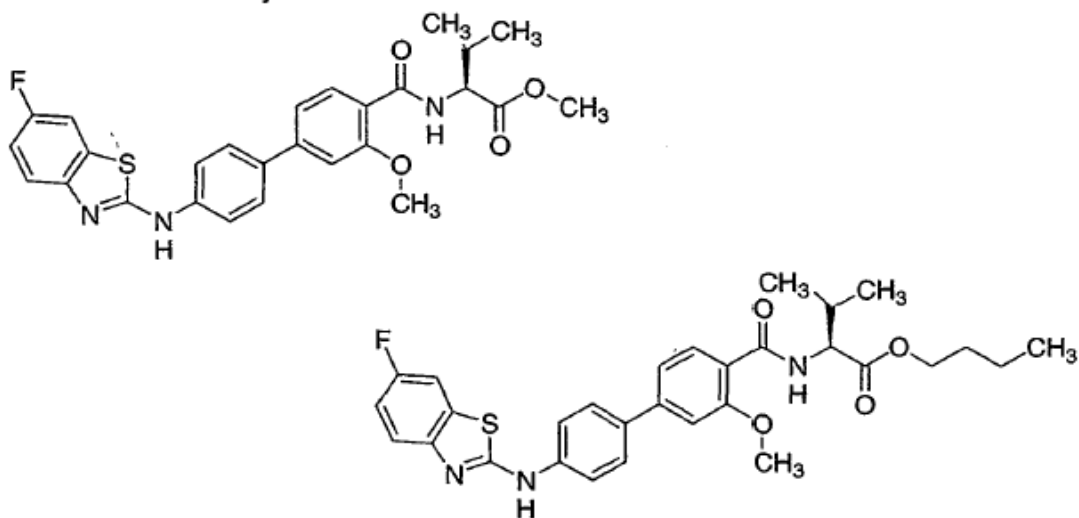
10

**Preparación de compuestos de fórmula (I) mediante el procedimiento C**

**Ejemplo 60: *N*-[4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il]carbonil]-L-valina**

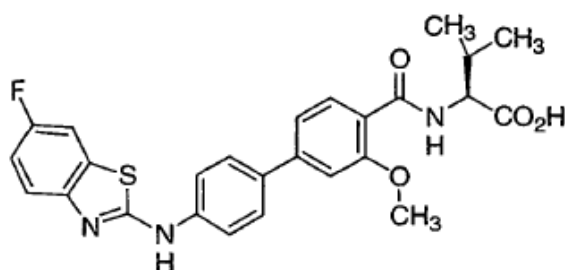


15 Etapa 1. Preparación de *N*-[4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il]carbonil]-L-valinato de metilo y *N*-[4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il]carbonil]-L-valinato de butilo



Una mezcla de *N*-[(4'-amino-3-metoxibifenil-4-il)carbonil]-*L*-valinato de metilo (0,05 g, 0,14 mmol), 2-cloro-6-fluorobenzotiazol (0,03 g, 0,14 mmol), y 1-butanol (1,5 ml) se calentó hasta 60-70 °C, y después se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,02 ml, 0,07 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC (gradiente de CH<sub>3</sub>CN al 40-90% en H<sub>2</sub>O/TFA al 0,1%). Esto produjo 7 mg (10%) de *N*-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-*L*-valinato de metilo y 39 mg (51%) de *N*-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-*L*-valinato de butilo.

10 Etapa 2. Preparación de *N*-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-*L*-valina

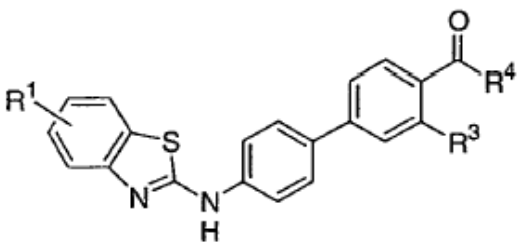


Se suspendió *N*-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-*L*-valinato de butilo (0,02 g, 0,03 mmol) en THF (1 ml), MeOH (1 ml) y agua (0,5 ml), y después se añadió LiOH (0,01 g, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se acidificó con HCl 2 N. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se purificó mediante HPLC (gradiente de CH<sub>3</sub>CN al 15-80% en H<sub>2</sub>O/TFA al 0,1%), produciendo 19

mg (91%) del compuesto del título. LC/MS  $m/z$  494,1 ( $MH^+$ ), tiempo de retención 3,47 min. RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,06 (d, 6H), 2,32-2,39 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,60 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,35-7,58 (m, 4H), 7,60 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,05 (d, 1H).

5 Utilizando los procedimientos descritos anteriormente y sustituyendo los materiales de partida apropiados se prepararon de modo similar los compuestos de fórmula (I) listados en la tabla 3a a continuación.

**Tabla 3a. Ejemplos preparativos de compuestos de fórmula (I) mediante el procedimiento C**

					
Ej. nº	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Tiempo de retención LC-MS (min)	LC-MS [M+H] <sup>+</sup>
60	6-F	OCH <sub>3</sub>	L-Val-OH	3,50	494,1
61	6-F	CH <sub>3</sub>	L-Val-OH	3,39	478,2
62	6-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	L-Val-OH	3,21	490,2
63	H	CH <sub>3</sub>	L-Val-OH	3,24	460,2
64	6-i-Pr	CH <sub>3</sub>	L-Val-OH	3,65	502,2
65	6-Cl	CH <sub>3</sub>	L-Val-OH	3,59	494,2
66	7-F	CH <sub>3</sub>	L-Val-OH	3,47	478,2
67	7-Cl	CH <sub>3</sub>	L-Val-OH	3,62	494,2
68	H	OCH <sub>3</sub>	L-Val-OH	3,37	476,1
69	H	H	L-Val-OH	3,39	446,2
70	H	H	D-Val-OH	3,21	446,2
71	6-Cl	OCH <sub>3</sub>	L-Val-OH	3,71	510,2
72	7-F	OCH <sub>3</sub>	L-Val-OH	3,56	494,2
73	7-Cl	OCH <sub>3</sub>	L-Val-OH	3,71	510,1
74	6-i-Pr	OCH <sub>3</sub>	L-Val-OH	3,77	518,2
75	H	Cl	L-Val-OH	3,36	480,2
76	6-i-Pr	Cl	L-Val-OH	3,73	522,2

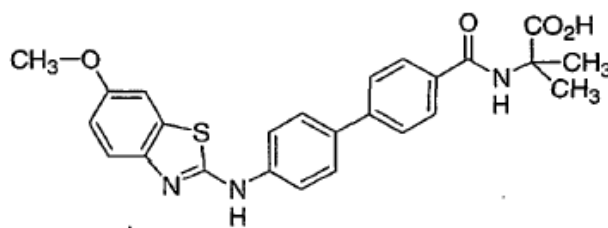
77	6-Cl	Cl	L-Val-OH	3,67	550,9
78	7-F	Cl	L-Val-OH	3,53	498,1
79	7-Cl	Cl	L-Val-OH	3,68	514,1
80	H	OCH <sub>3</sub>	L-Leu-OH	3,87	490,3
81	6-OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	L-Leu-OH	3,85	520,3
82	6-Cl	OCH <sub>3</sub>	L-Leu-OH	4,19	524,3
83	4-Cl, 6-F	OCH <sub>3</sub>	L-Leu-OH	4,21	542,1
84	6-NO <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	L-Leu-OH	3,98	535,0
85	6-(CH <sub>3</sub> )SO <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	L-Leu-OH	3,54	568,2
86	6-i-Pr	OCH <sub>3</sub>	L-Leu-OH	4,24	532,3

**Tabla 3b. Nombres IUPAC para los compuestos de la tabla 3a**

Ej. nº	Nombre IUPAC
60	<i>N</i> -({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-valina
61	<i>N</i> -({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-valina
62	<i>N</i> -({4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-valina
63	<i>N</i> -{[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-3-metilbifenil-il]carbonil}-L-valina
64	<i>N</i> -({4'-[(6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-valina
65	<i>N</i> -({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-valina
66	<i>N</i> -({4'-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-valina
67	<i>N</i> -({4'-[(7-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-valina
68	<i>N</i> -{[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-3-metoxibifenil-4-il]carbonil}-L-valina
69	<i>N</i> -{[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)bifenil-4-il]carbonil}-L-valina
70	<i>N</i> -{[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)bifenil-4-il]carbonil}-D-valina
71	<i>N</i> -({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-valina
72	<i>N</i> -({4'-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-valina
73	<i>N</i> -{[4'-[(7-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il]carbonil}-L-valina
74	<i>N</i> -({4'-[(6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-valina
75	<i>N</i> -{[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-3-clorobifenil-4-il]carbonil}-L-valina
76	<i>N</i> -({3-cloro-4'-[(6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-valina
77	<i>N</i> -({3-cloro-4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-valina
78	<i>N</i> -({3-cloro-4'-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-valina
79	<i>N</i> -({3-cloro-4'-[(7-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-valina
80	<i>N</i> -{[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-3-metoxibifenil-4-il]carbonil}-L-leucina

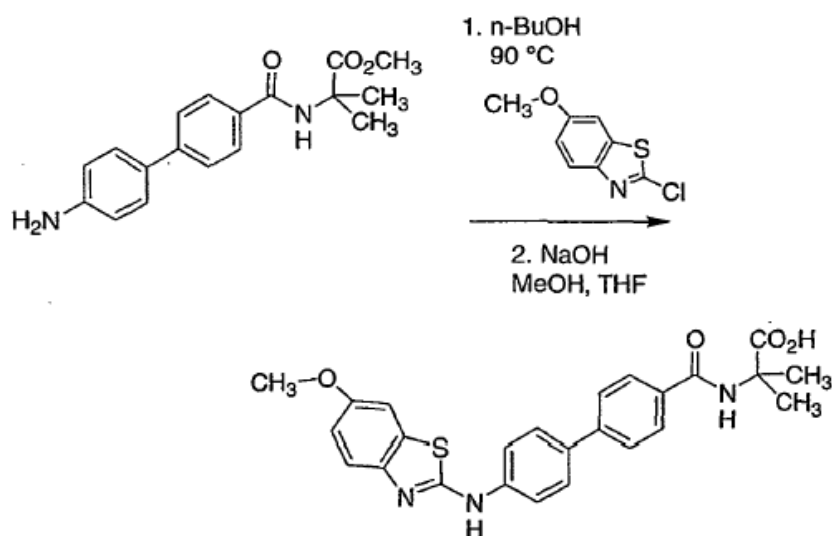
<b>81</b>	<i>N</i> -((3-metoxi-4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il)carbonil)-L-leucina
<b>82</b>	<i>N</i> -({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-leucina
<b>83</b>	<i>N</i> -({4'-[(4-cloro-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-leucina
<b>84</b>	<i>N</i> -((3-metoxi-4'-[(6-nitro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il)carbonil)-L-leucina
<b>85</b>	<i>N</i> -[(3-metoxi-4'-{6-(metilsulfonil)-1,3-benzotiazol-2-il}amino)bifenil-4-il]carbonil]-L-leucina
<b>86</b>	<i>N</i> -({4'-[(6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-leucina

**Ejemplo 87: *N*-({4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-2-metilalanina**



5 La preparación de *N*-({4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-2-metilalanina se describe a continuación en el esquema de reacción 12.

**Esquema de reacción 12**

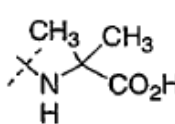


Tal como se muestra en el esquema de reacción 12, una mezcla de *N*-[(4'-aminobifenil-4-il)carbonil]-2-metilalaninato de metilo (100 mg, 0,32 mmol), 2-cloro-6-metoxibenzotiazol (83 mg, 0,42 mmol, disponible en el mercado), y 1-butanol (4,0 ml) se calentó a 90 °C durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir *N*-({4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-2-metilalaninato de metilo bruto; LC-MS *m/z* 476,2 (MH<sup>+</sup>), tiempo de retención 3,25 minutos.

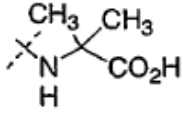
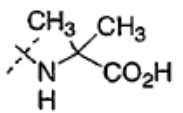
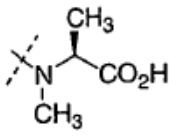
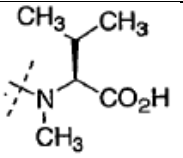
El intermedio de aminobenzotiazol se disolvió en metanol (0,4 ml) y tetrahidrofurano (0,4 ml). Se añadió una disolución acuosa de NaOH (2 N, 0,64 ml, 1,28 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se purificó mediante una HPLC preparativa en fase inversa (gradiente de agua/acetonitrilo, que contiene TFA al 0,1%) para producir *N*-({4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-2-metilalanina (58 mg, 39%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 1,47 (s, 6H), 3,78 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,72-7,78 (m, 4H), 7,88 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 8,47 (s, 1H), 10,27 (s, 1H); LC-MS *m/z* 462,5 (MH<sup>+</sup>), tiempo de retención 2,94 minutos.

Utilizando los procedimientos descritos anteriormente y sustituyendo los materiales de partida adecuados, se preparan de forma similar los compuestos de fórmula (I) listados en la tabla 4a a continuación.

**Tabla 4a. Ejemplos preparativos de compuestos de fórmula (I) mediante el procedimiento C**

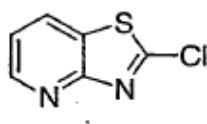
Ej. nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Tiempo de ret. LC-MS (min.)	LC-MS [M+H <sup>+</sup> ]
87	6-OMe	H	H		2,94	462,4



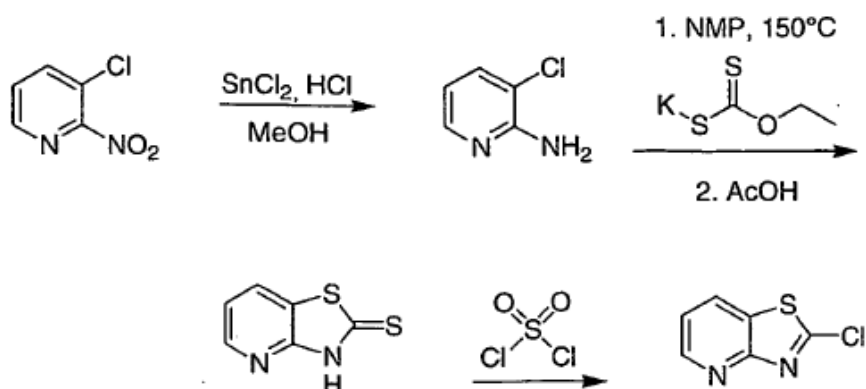
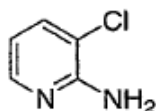
88	H	H	H		2,98	432,2
89	6-Cl	H	H		3,31	466,5
90	H	H	H		3,09	432,2
91	H	H	H		3,33	460,2

**Tabla 4b. Nombres IUPAC para los compuestos de la tabla 4a**

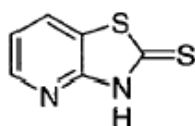
Ej. nº	Nombres IUPAC
87	<i>N</i> -({4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-2-metilalanina
88	<i>N</i> -{[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)bifenil-4-il]carbonil}-2-metilalanina
89	<i>N</i> -({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-2-metilalanina
90	<i>N</i> -{[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)bifenil-4-il]carbonil}- <i>N</i> -metil-L-alanina
91	<i>N</i> -{[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)bifenil-4-il]carbonil}- <i>N</i> -metil-L-valina

**Preparación del intermedio V-1: 2-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina**

- 5 La preparación de 2-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina se describe a continuación en el esquema de reacción 13.

**Esquema de reacción 13**Etapa 1. Preparación de 2-amino-3-cloropiridina

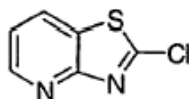
Una muestra de 3-cloro-2-nitropiridina (1,00 g, 6,31 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se trató con cloruro de estaño(II) (5,98 g, 31,54 mmol), seguido de HCl concentrado (2,63 ml, 31,54 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. La disolución entonces se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución de NaOH 1 N solution. La fase orgánica entonces se lavó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub> concentrado y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Una concentración al vacío produjo el compuesto del título (510,0 mg, 63%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 6,80 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,12 (d, 1H).

Etapa 2. Preparación de [1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2(3H)-tiona

El intermedio de 2-amino-3-cloropiridina (510 mg, 3,97 mmol) se disolvió en 1-metil-2-pirrolidinona (7 ml) y se trató con xantato de etilo del potasio (953,9 mg, 5,95 mmol). La disolución se calentó a 150 °C durante la noche. La disolución entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se trató con ácido acético glacial (1 ml) y se diluyó con agua (150 ml). El precipitado resultante se retiró mediante filtración y se trituró con una disolución de agua/etanol 1:1. La torta del filtro entonces se suspendió en EtOAc. Una concentración al vacío

produjo el compuesto del título (650,0 mg, 97%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,25 (m, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,35 (d, 1H).

Etapa 3. Preparación de 2-cloro[1,3]tiazolo[4,5-b]piridina



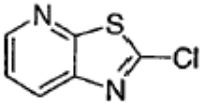
5 El intermedio de [1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2(3H)-tione (644,0 mg, 3,83 mmol, polvo seco) se trató con cloruro de sulfurilo puro (3,08 ml, 38,28 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N, seguido de salmuera, y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Una concentración al vacío produjo el compuesto del título (260,0 mg, 40%). LC/MS  $m/z$  171,2 ( $\text{MH}^+$ ); tiempo de retención 1,55 min. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,58 (m, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,78 (d, 1H).

10

Los siguientes intermedios de fórmula (V) se prepararon utilizando el anterior procedimiento y el material de partida apropiado, cloronitropiridina, disponible en el mercado.

**Tabla 5. Ejemplos de compuestos de fórmula (V)**

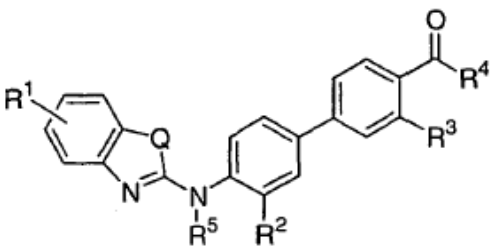
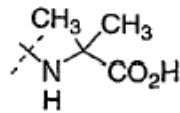
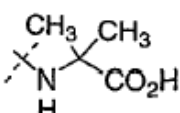
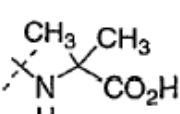
Ejemplo	Estructura	LC/MS $m/z$ ( $\text{MH}^+$ )	Tiempo de ret. (min)
Intermedio V-2		205,2	2,24
Intermedio V-3		239,4	2,64
Intermedio V-4		171,2	1,15

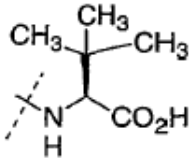
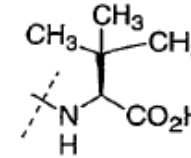
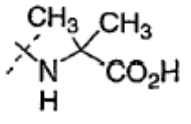
<b>Intermedio V-5</b>		171,2	2,13
-----------------------	---	-------	------

Utilizando los procedimientos descritos en los procedimientos proporcionados en la presente y sustituyendo los materiales de partida apropiados, pueden prepararse de modo similar los compuestos de fórmula (I), listados en la tabla 6.

5

**Table 6. Ejemplos de compuestos de fórmula (I)**

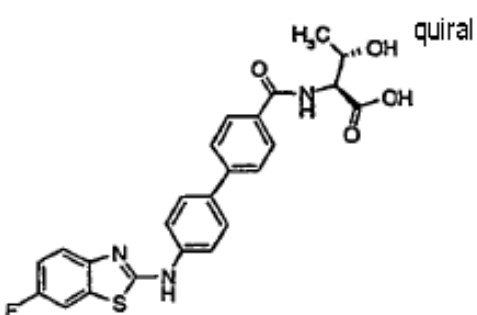
						
Ej. nº	Q	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
92	NH	H	H	H		H
93	NH	6-F	F	H		H
94	O	6-F	F	H		H

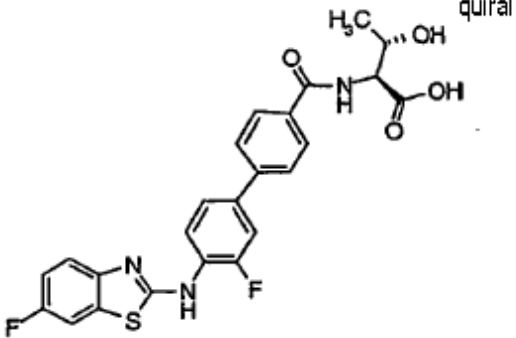
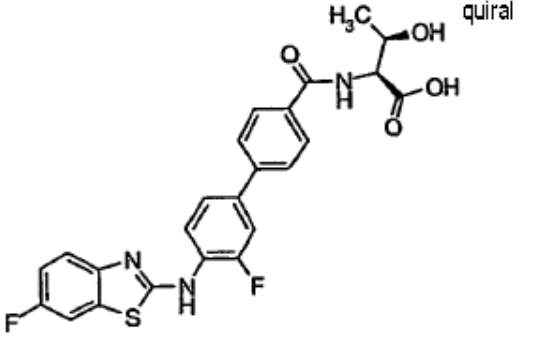
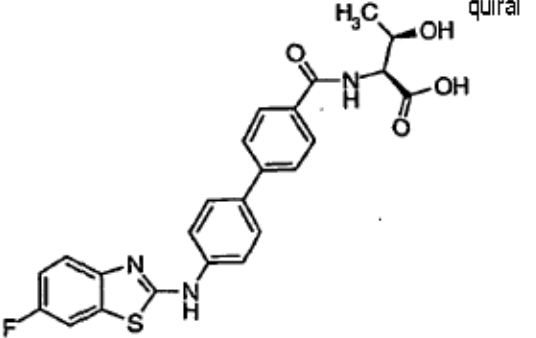
95	S	6-OMe	H	CH <sub>3</sub>		CH <sub>3</sub>
96	O	6-CF <sub>3</sub>	F	H	L-Leu-OH	CH <sub>3</sub>
97	O	5-CH <sub>3</sub>	F	H	L-Val-OH	
98	O	5-Cl	H	Cl		CH <sub>3</sub>
99	S	6-F	F	H		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH

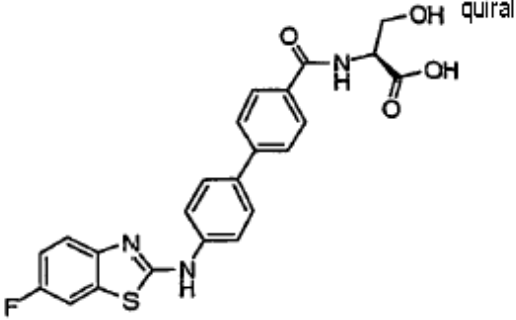
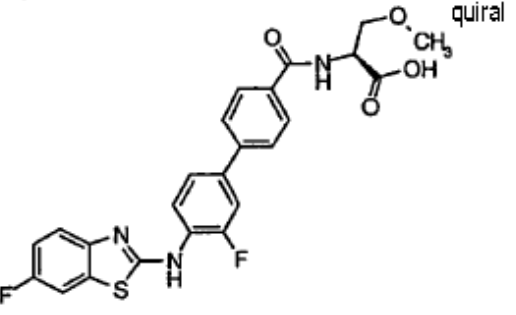
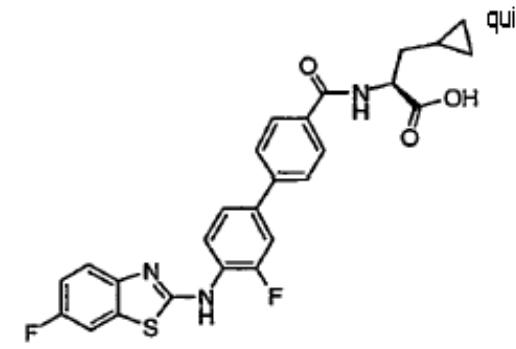
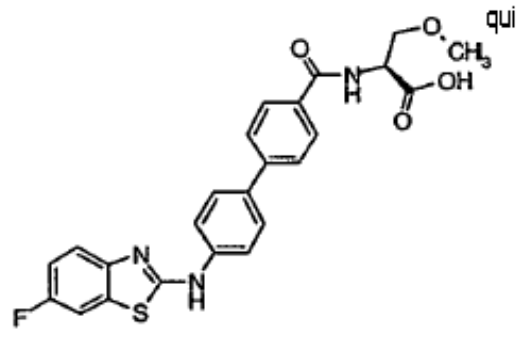
Utilizando los procedimientos descritos en los procedimientos proporcionados en la presente y sustituyendo los materiales de partida apropiados, se prepararon los compuestos de fórmula (I) listados en la tabla 7.

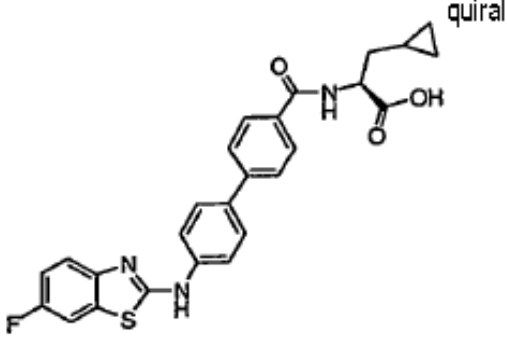
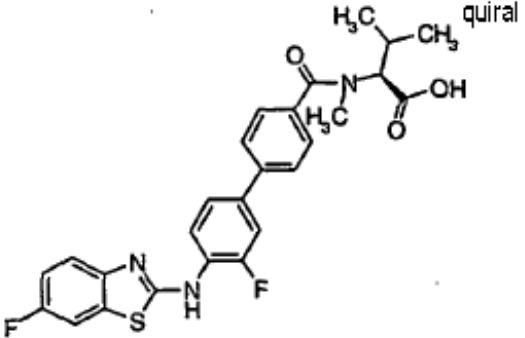
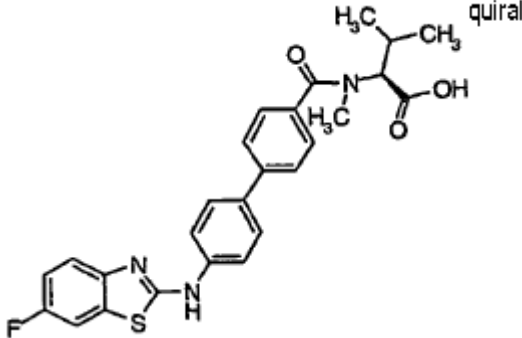
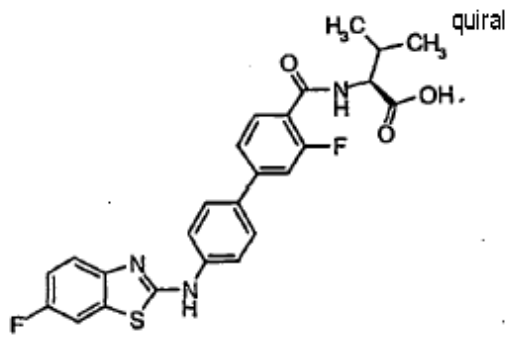
5

**Tabla 7a. Ejemplos de compuestos**

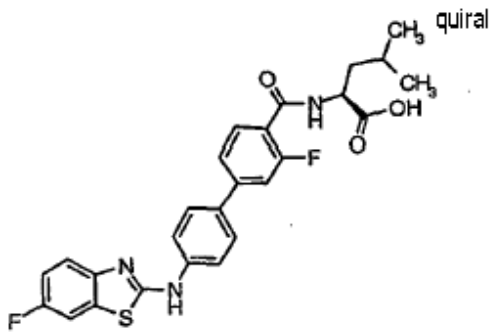
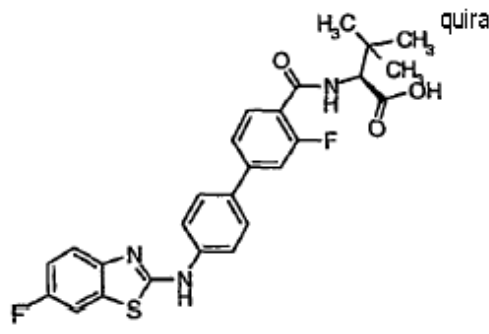
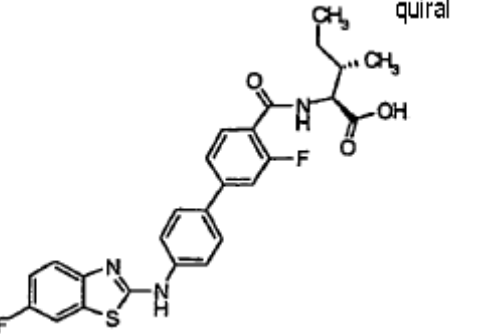
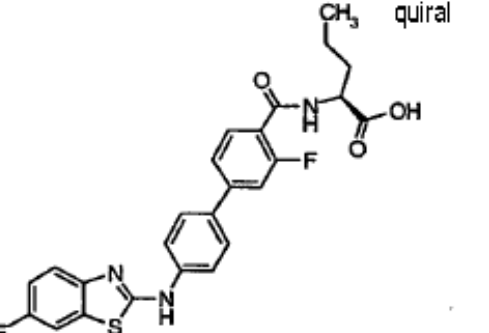
Ej. nº	Estructura	Tiempo de ret. LC-MS (min)	LC-MS [M+H] <sup>+</sup>	Proc.
100		2,97	466,1	A

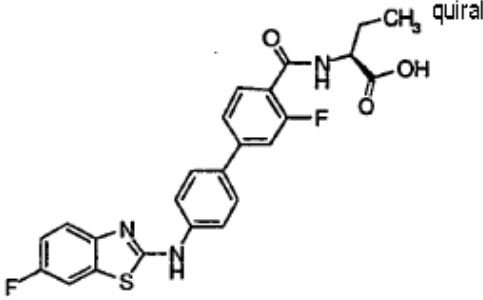
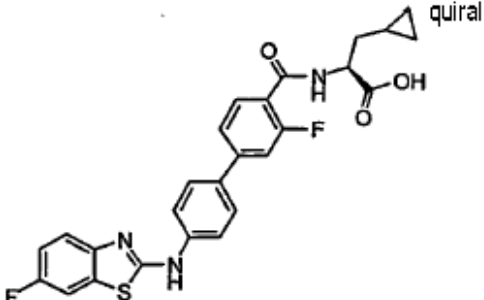
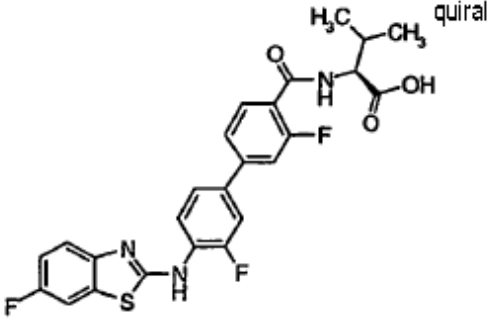
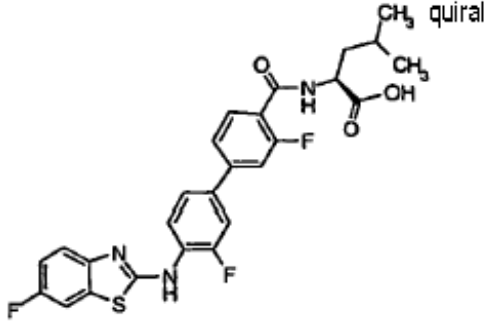
101		3,04	484,1	A
102		3,03	484,1	A
103		2,97	466,1	A

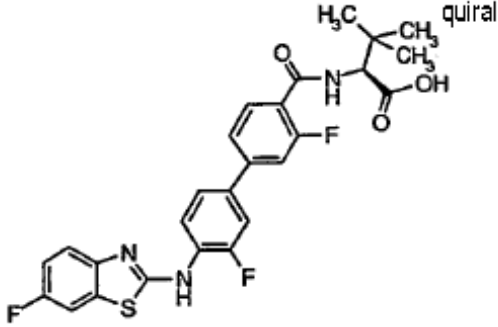
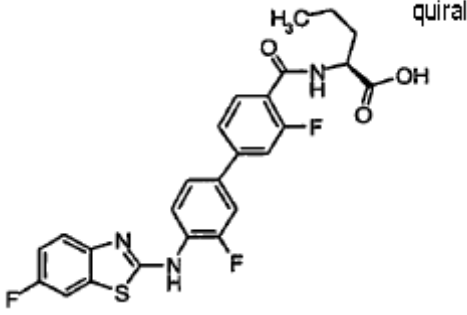
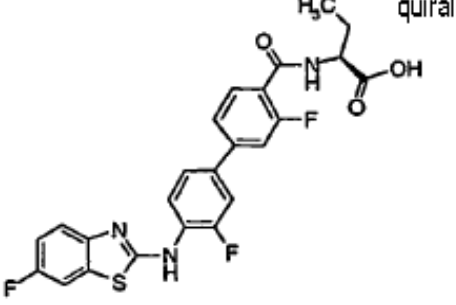
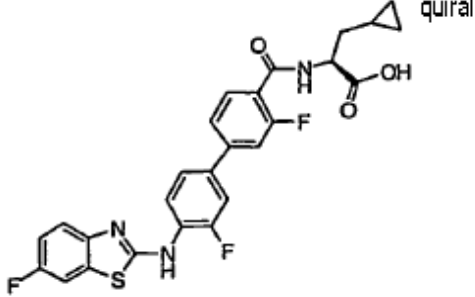
104		2,88	452,1	A
105		3,19	484,1	A
106		3,48	494,1	A
107		3,14	466,1	A

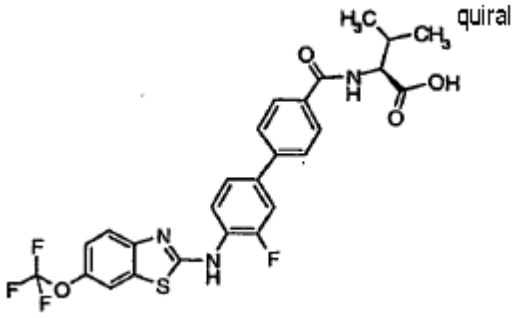
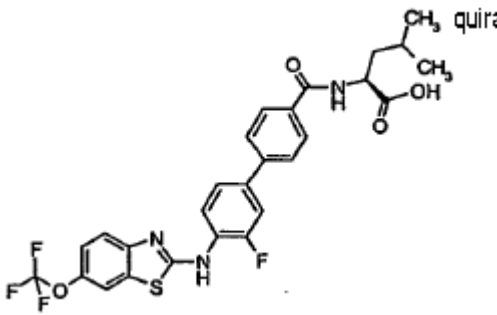
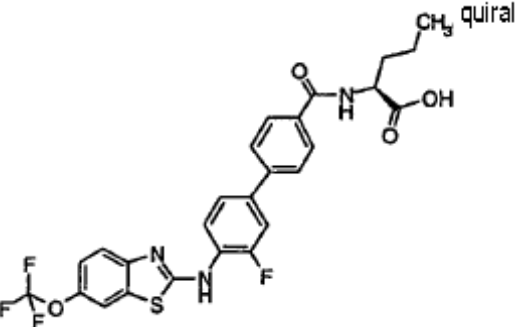
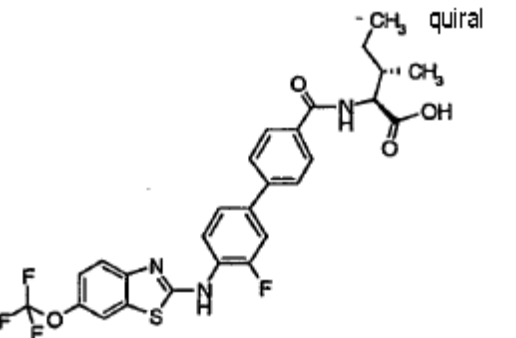
108		3,41	476,2	A
109		3,53	496,1	A
110		3,43	478,2	A
111		3,52	482,2	A

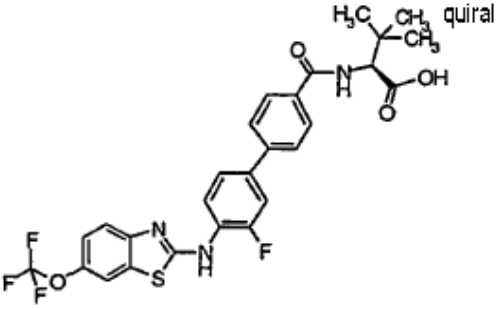
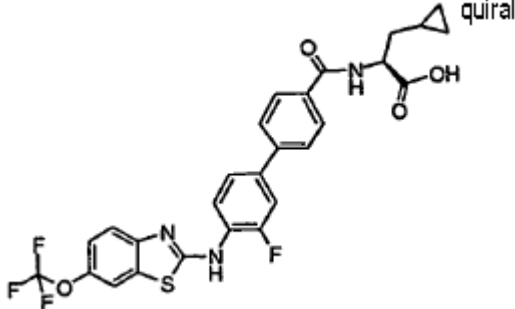
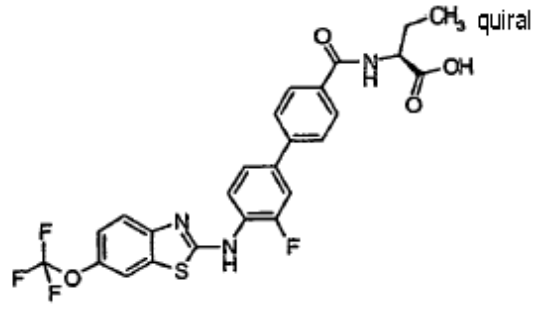
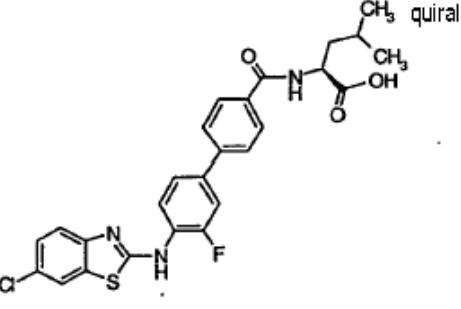


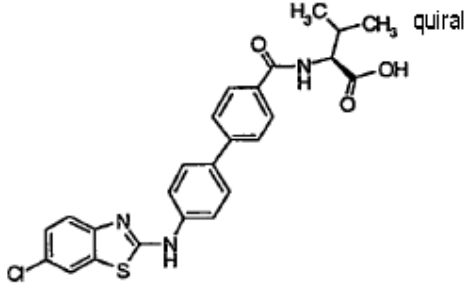
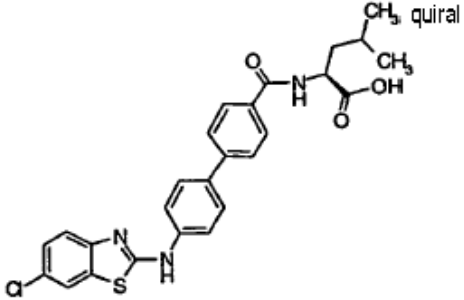
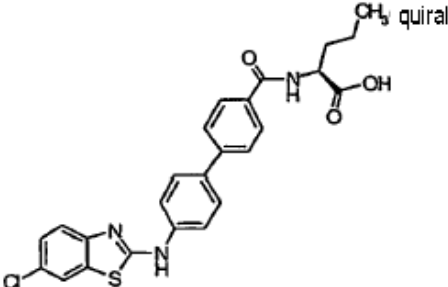
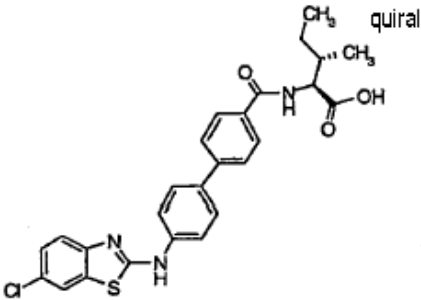
112		3,66	496,2	A
113		3,66	496,2	A
114		3,67	496,2	A
115		3,53	482,2	A

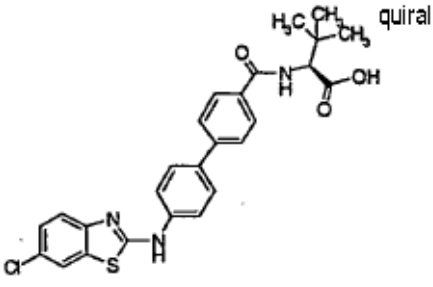
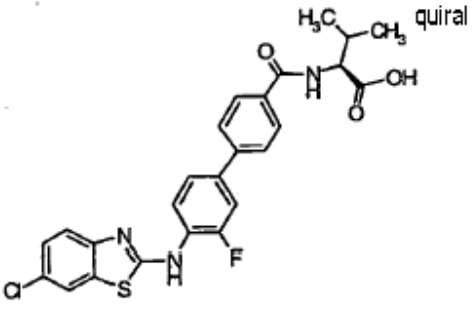
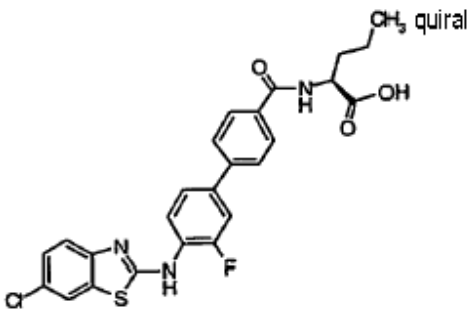
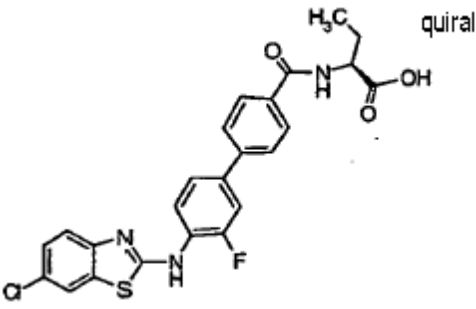
116		3,39	468,2	A
117		3,56	494,2	A
118		3,6	500,2	A
119		3,72	514,2	A

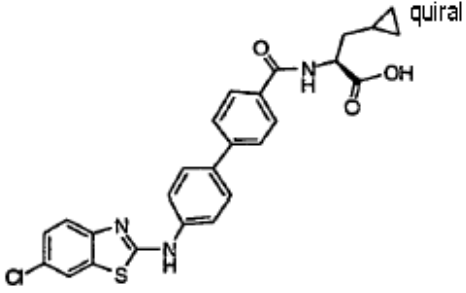
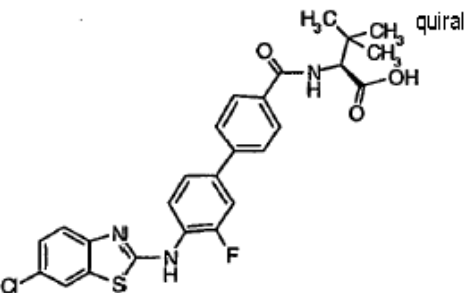
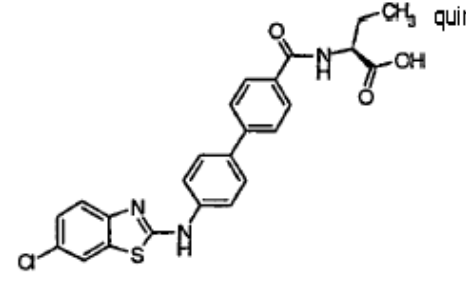
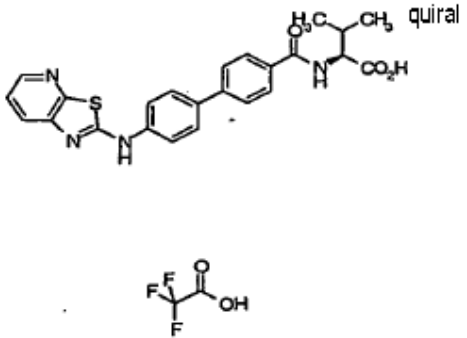
120		3,74	514,2	A
121		3,61	500,1	A
122		3,47	485,1	A
123		3,64	512,1	A

124		4,27	548,2	A
125		4,56	562,2	A
126		4,23	562,1	A
127		4,56	562,1	A

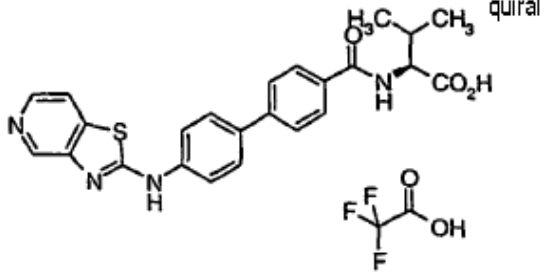
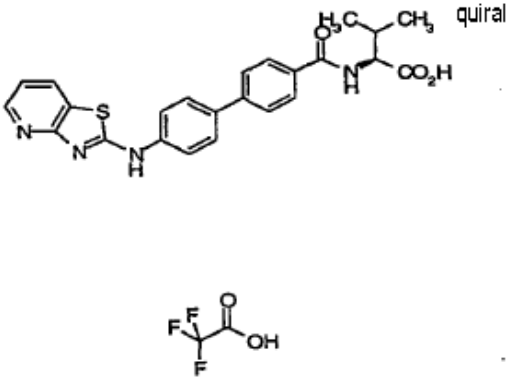
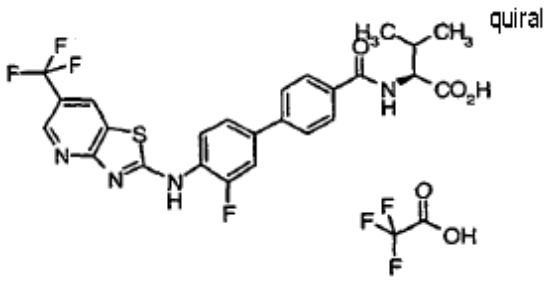
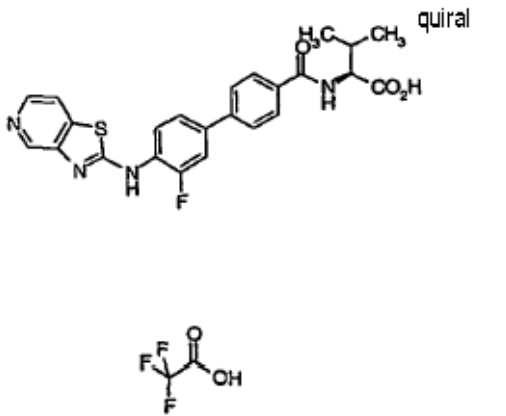
128		4,45	562,2	A
129		4,47	560,2	A
130		4,28	534,1	A
131		3,79	512,1	A

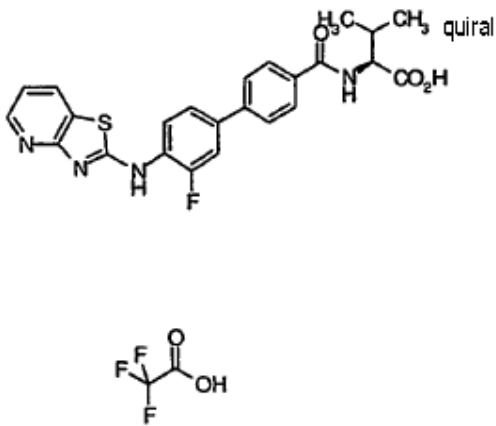
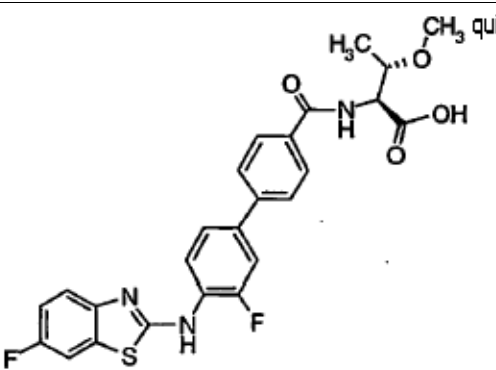
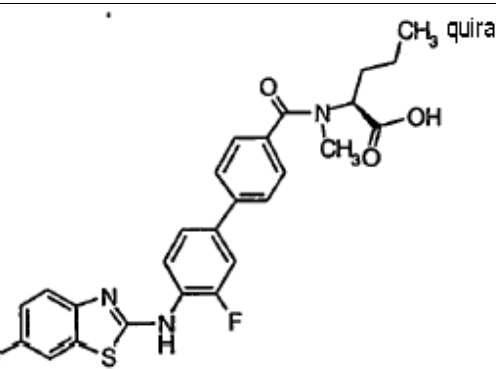
132	 <chem>CC(C)C[C@@H](C(=O)Nc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)Nc3nc4ccc(Cl)cc4s3)C(=O)O</chem>	3,57	480,1	A
133	 <chem>CC(C)[C@@H](C(=O)Nc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)Nc3nc4ccc(Cl)cc4s3)C(=O)O</chem>	3,71	494,1	A
134	 <chem>CCC[C@@H](C(=O)Nc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)Nc3nc4ccc(Cl)cc4s3)C(=O)O</chem>	3,59	480,1	A
135	 <chem>CC(C)[C@@H](C(=O)Nc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)Nc3nc4ccc(Cl)cc4s3)C(=O)O</chem>	3,71	494,1	A

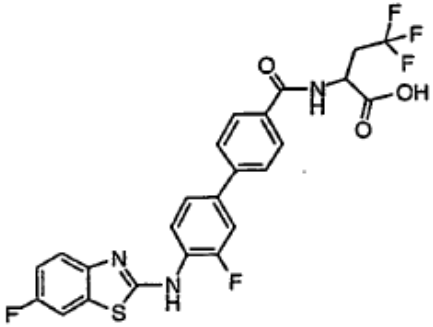
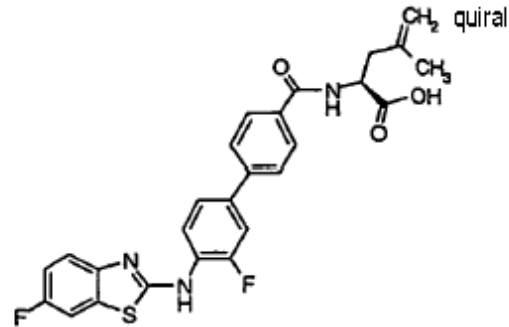
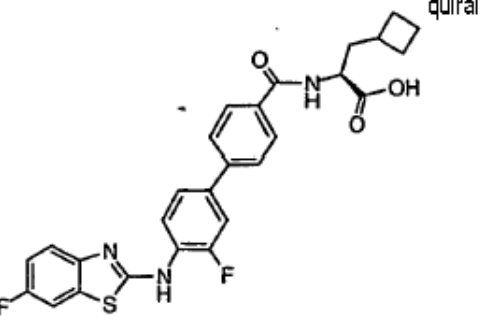
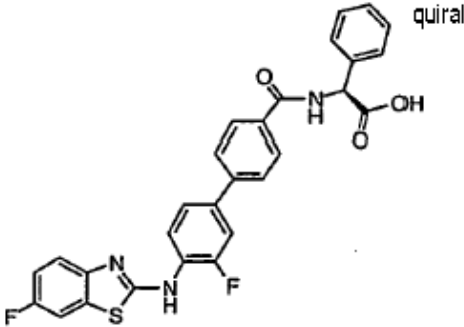
136	 <p>Chemical structure 136: A benzothiazole ring with a chlorine atom at the 6-position and a 4-((4-((4-((S)-2-hydroxybutanoic acid)amido)phenyl)phenyl)phenyl)amino group at the 2-position. The chiral auxiliary is labeled "quiral".</p>	3,7	494,1	A
137	 <p>Chemical structure 137: A benzothiazole ring with a chlorine atom at the 6-position and a 4-((4-((4-((S)-2-hydroxybutanoic acid)amido)phenyl)phenyl)phenyl)amino group at the 2-position, with a fluorine atom at the 3-position of the phenyl ring. The chiral auxiliary is labeled "quiral".</p>	3,63	498,1	A
138	 <p>Chemical structure 138: A benzothiazole ring with a chlorine atom at the 6-position and a 4-((4-((4-((S)-2-hydroxybutanoic acid)amido)phenyl)phenyl)phenyl)amino group at the 2-position, with a fluorine atom at the 3-position of the phenyl ring. The chiral auxiliary is labeled "quiral".</p>	3,65	498,1	A
139	 <p>Chemical structure 139: A benzothiazole ring with a chlorine atom at the 6-position and a 4-((4-((4-((S)-2-hydroxybutanoic acid)amido)phenyl)phenyl)phenyl)amino group at the 2-position, with a fluorine atom at the 3-position of the phenyl ring. The chiral auxiliary is labeled "quiral".</p>	3,51	484,1	A

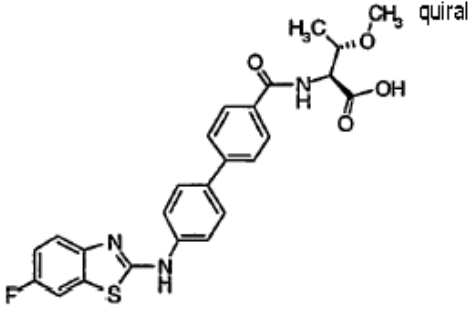
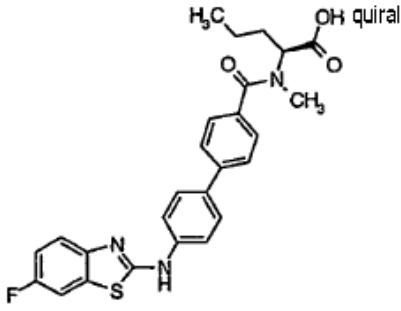
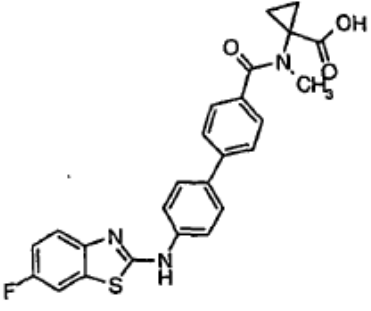
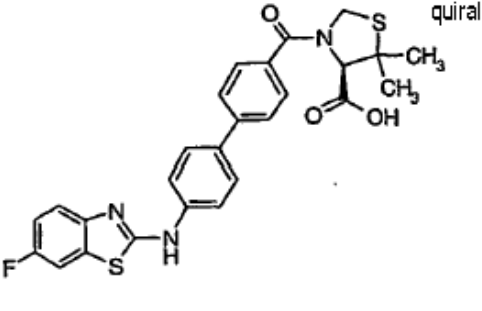
140		3,61	492,1	A
141		3,78	512,1	A
142		3,44	466,1	A
143		2,95	447,2	C

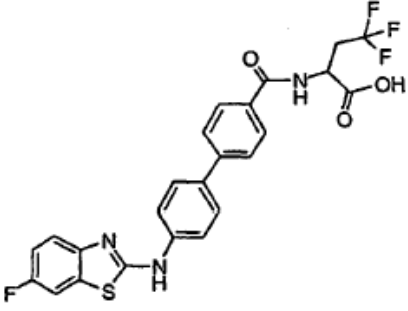
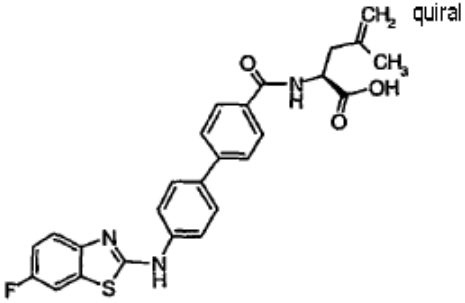
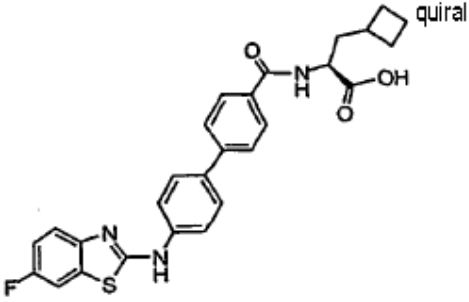
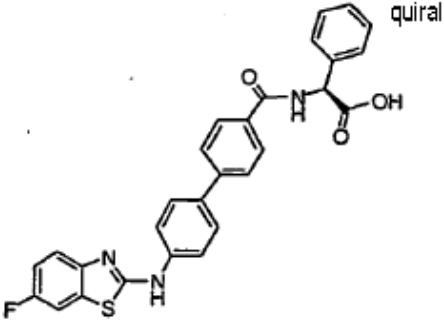


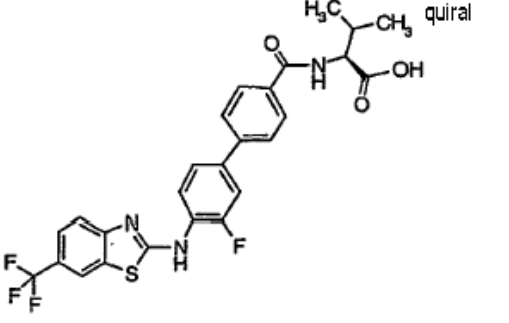
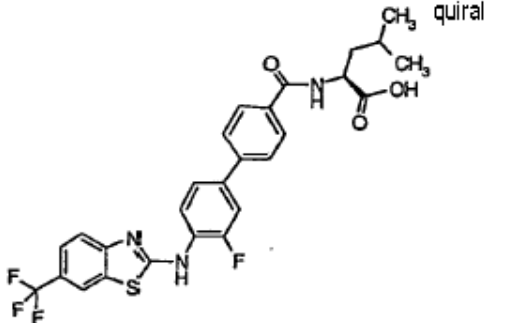
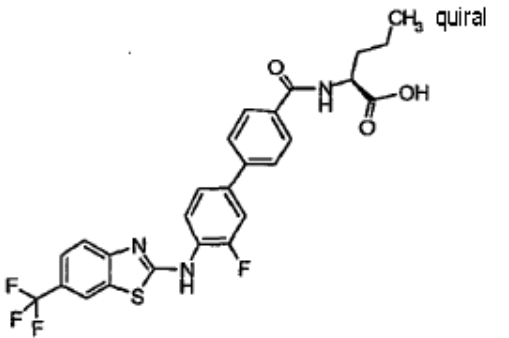
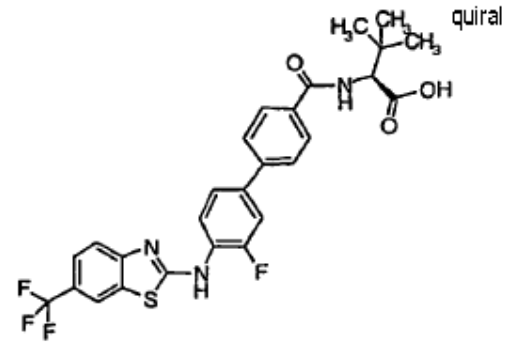
144		2,23	447,2	C
145		2,35	44,72	C
146		3,32	533,2	C
147		2,25	465,2	C

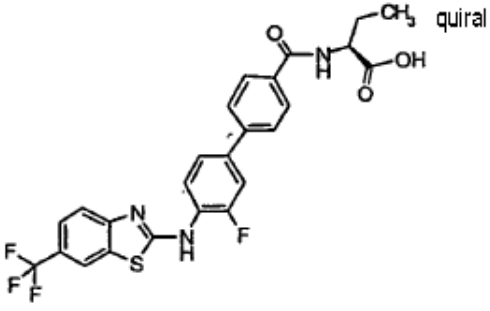
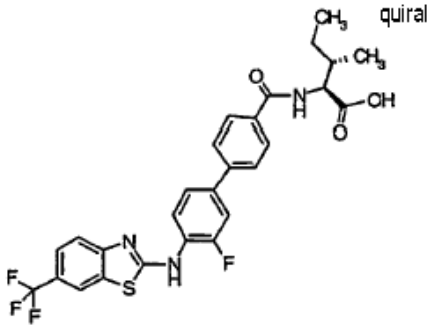
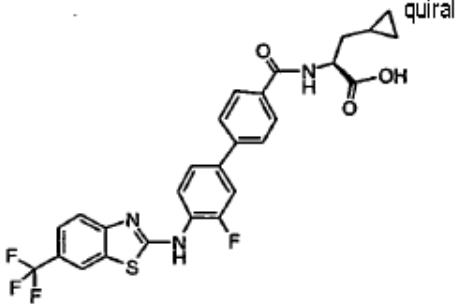
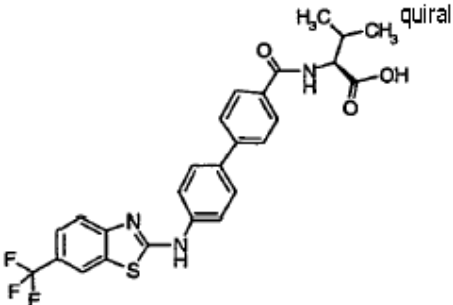
148		2,42	465,2	C
149		3,27	498,1	A
150		3,53	496,1	A

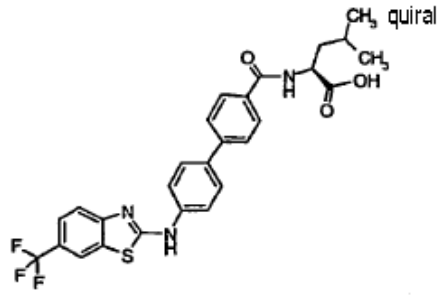
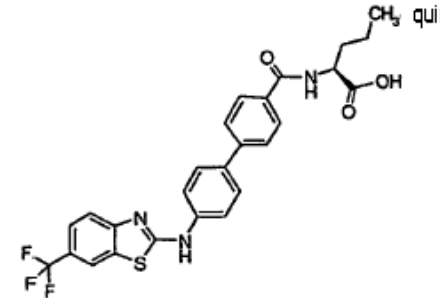
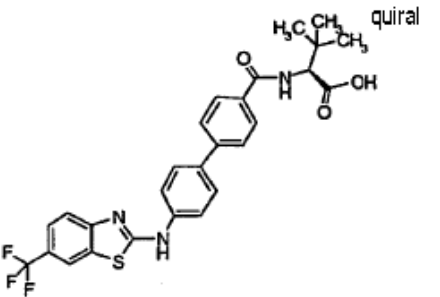
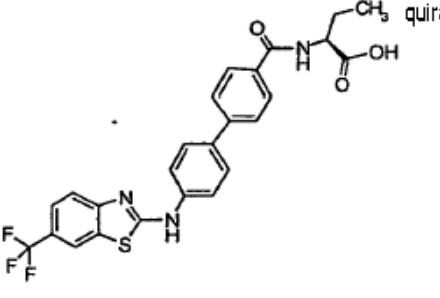
151		3,49	522,2	A
152		3,51	494,1	A
153		3,67	508,2	A
154		3,54	516,1	A

155		3,24	480,2	A
156		3,46	478,2	A
157		3,16	462,1	A
158		3,55	508,1	A

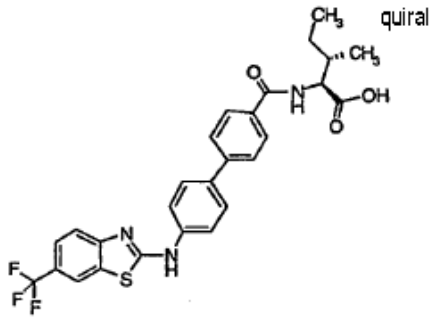
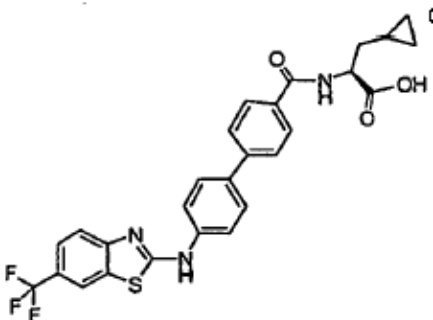
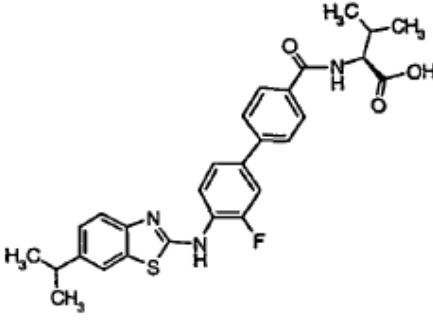
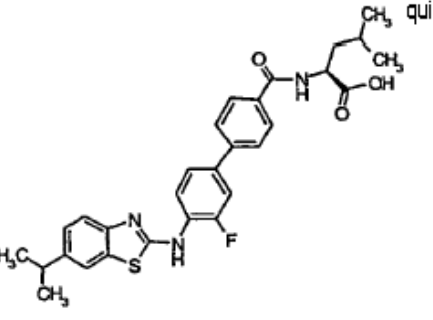
159		3,41	504,1	A
160		3,42	476,2	A
161		3,59	490,2	A
162		3,47	498,2	A

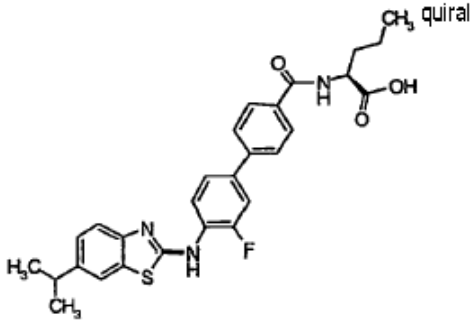
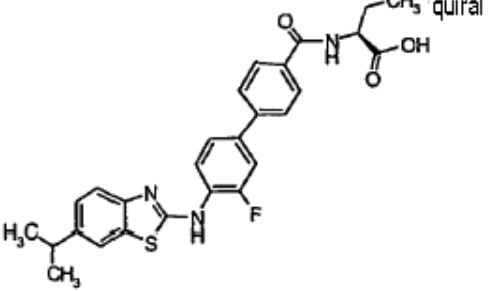
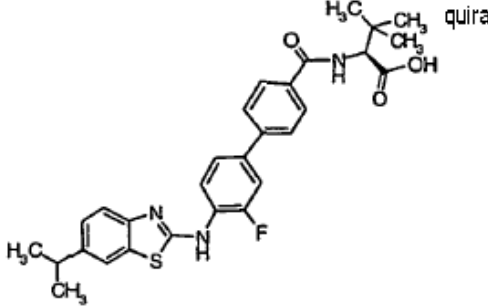
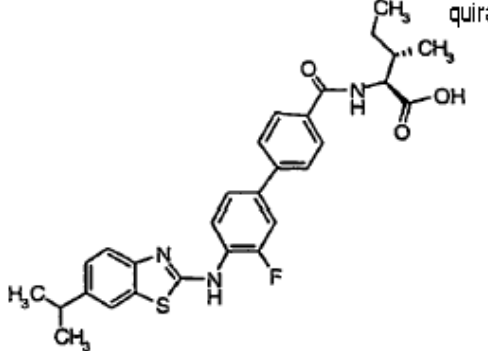
163		3,72	532,2	A
164		3,87	546,2	A
165		3,74	532,2	A
166		3,84	546,2	A

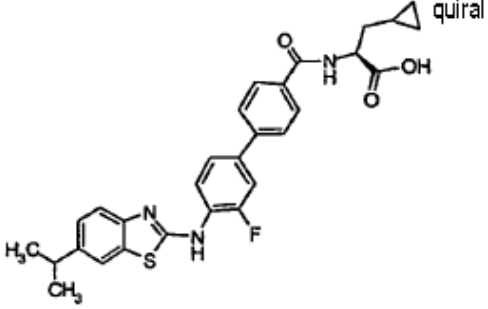
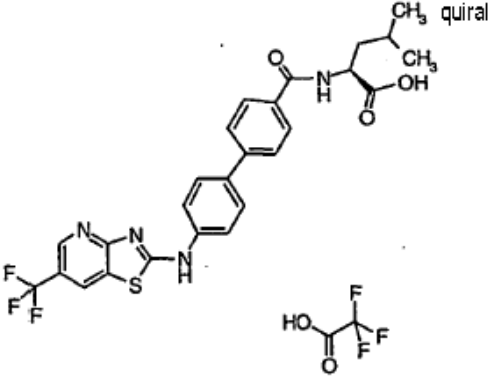
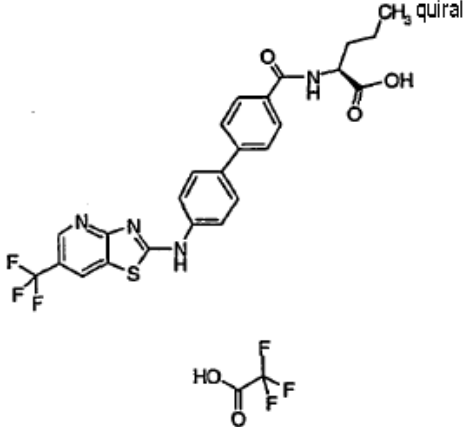
167		3,6	518,2	A
168		3,86	546,2	A
169		3,74	544,2	A
170		3,66	514,2	A

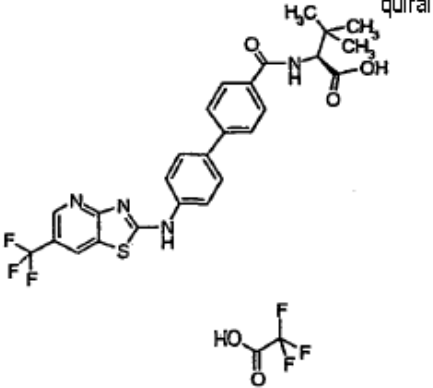
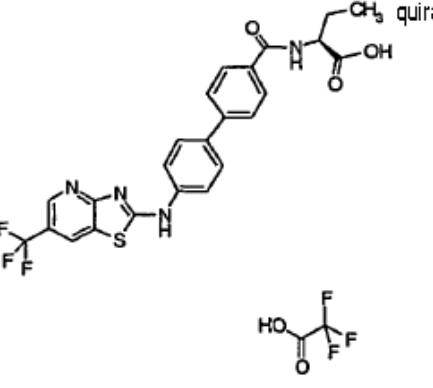
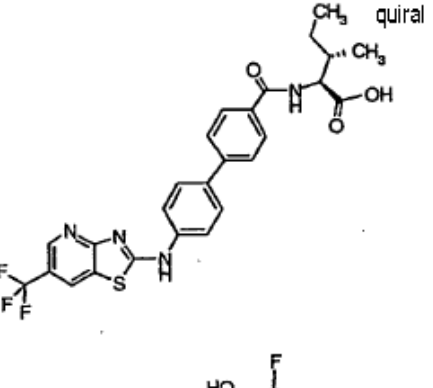
171		3,79	528,2	A
172		3,68	514,2	A
173		3,77	528,2	A
174		3,54	500,2	A

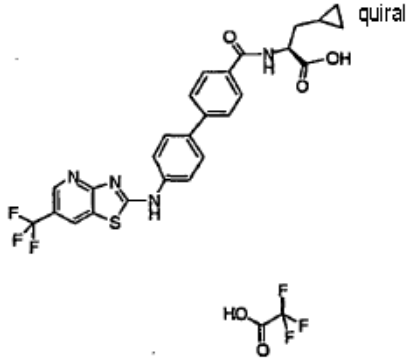
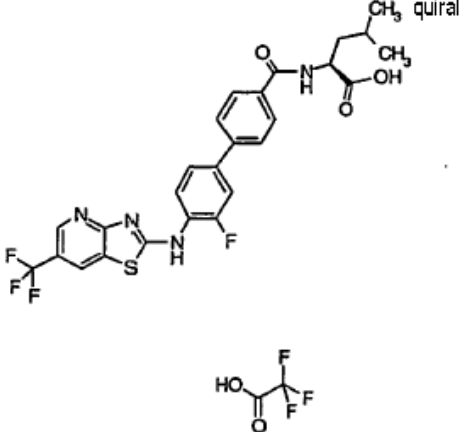
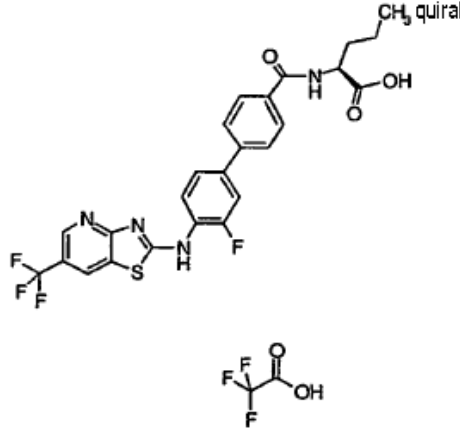


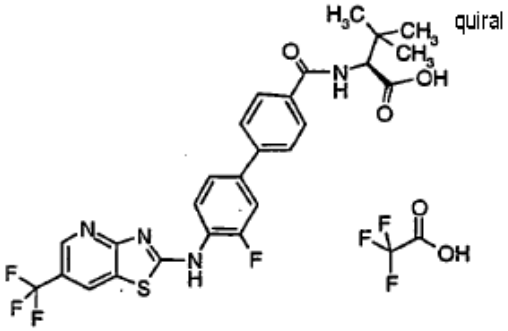
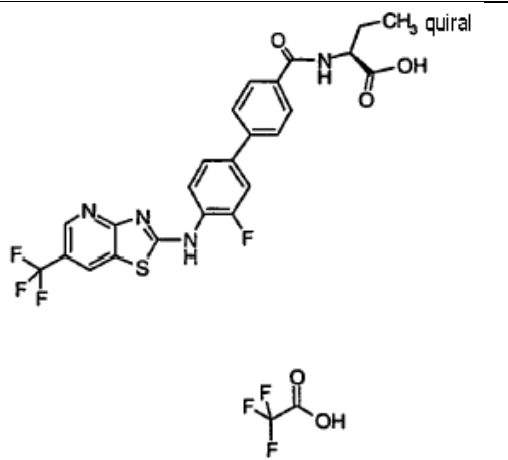
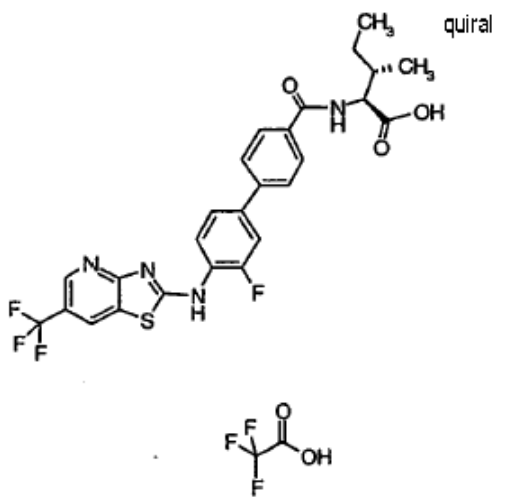
175		3,78	528,2	A
176		3,68	526,2	A
177		3,74	506,2	A
178		3,88	520,2	A

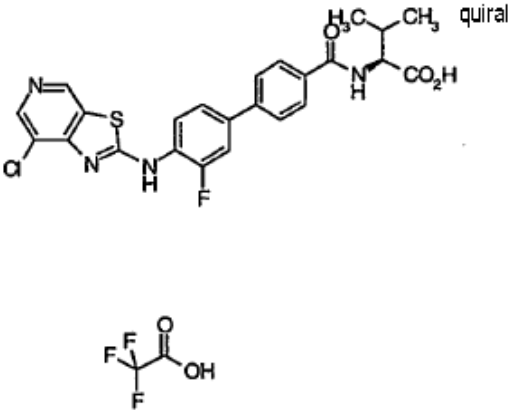
179		3,75	506,2	A
180		3,62	492,2	A
181		3,87	520,2	A
182		3,87	520,2	A

183		3,77	518,2	A
184		3,37	529,2	A
185		3,23	515,2	A

186		3,35	529,2	A
187		3,11	501,2	A
188		3,35	529,2	A

189	 <p>Chemical structure of compound 189, featuring a thiazolo[5,4-b]pyridine core substituted with a trifluoromethyl group and a 4-(4-(2-((1R,2S)-1-hydroxy-2-(cyclopropylamino)propanoyl)phenyl)phenyl)phenyl group. A trifluoroacetic acid molecule is shown below.</p>	3,25	527,2	A
190	 <p>Chemical structure of compound 190, featuring a thiazolo[5,4-b]pyridine core substituted with a trifluoromethyl group and a 4-(2-fluoro-4-(2-((1R,2S)-1-hydroxy-2-(2-methylpropanoyl)phenyl)phenyl)phenyl)phenyl group. A trifluoroacetic acid molecule is shown below.</p>	3,43	547,2	A
191	 <p>Chemical structure of compound 191, featuring a thiazolo[5,4-b]pyridine core substituted with a trifluoromethyl group and a 4-(2-fluoro-4-(2-((1R,2S)-1-hydroxy-2-(3-methylbutanoyl)phenyl)phenyl)phenyl)phenyl group. A trifluoroacetic acid molecule is shown below.</p>	3,3	533,2	A

192	 <p>Chemical structure of compound 192, featuring a thiazolo[5,4-b]pyridine core substituted with a trifluoromethyl group and a 2-fluorophenyl group. The nitrogen at position 2 is linked to a para-phenylene ring, which is further linked to another para-phenylene ring. This second phenylene ring is connected to the nitrogen of a chiral auxiliary, (S)-2-hydroxy-2-methylbutanoic acid, which is also labeled "quiral". A trifluoroacetic acid molecule is shown below the main structure.</p>	3,4	547,2	A
193	 <p>Chemical structure of compound 193, similar to compound 192, but the chiral auxiliary is (S)-2-hydroxybutanoic acid, labeled "quiral", which has a methyl group instead of two methyl groups. A trifluoroacetic acid molecule is shown below the main structure.</p>	3,17	519,2	A
194	 <p>Chemical structure of compound 194, similar to compound 192, but the chiral auxiliary is (S)-2-hydroxy-2-methylbutanoic acid, labeled "quiral", which has two methyl groups. A trifluoroacetic acid molecule is shown below the main structure.</p>	3,42	547,2	A

195		2,7	499,1	C
-----	---	-----	-------	---

**Tabla 7b. Nombres IUPAC para los compuestos de la tabla 7a**

Ej. nº	Nombres IUPAC
100	N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-alotreonina
101	N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-alotreonina
102	N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-treonina
103	N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-treonina
104	N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-serina
105	N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-O-metil-L-serina
106	3-ciclopropil-N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-alanina
107	N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-O-metil-L-serina
108	3-ciclopropil-N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-alanina
109	N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-N-metil-L-valina
110	N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-N-metil-L-valina
111	N-({3-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-valina
112	N-({3-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-leucina
113	N-({3-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-3-metil-L-valina
114	N-({3-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-isoleucina

<b>115</b>	N-({3-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-norvalina
<b>116</b>	ácido (2S)-2-[(3-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]butanoico
<b>117</b>	3-ciclopropil-N-({3-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-alanina
<b>118</b>	N-({3,3'-difluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-valina
<b>119</b>	N-({3,3'-difluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-leucina
<b>120</b>	N-({3,3'-difluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-3-metil-L-valina
<b>121</b>	N-({3,3'-difluoro-4','-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-norvalina
<b>122</b>	ácido (2S)-2-[(3,3'-difluoro-4','-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]butanoico
<b>123</b>	3-ciclopropil-N-({3,3'-difluoro-4','-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-alanina
<b>124</b>	N-[(3'-fluoro-4'-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil]-L-valina
<b>125</b>	N-[(3'-fluoro-4'-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil]-L-leucina
<b>126</b>	N-[(3'-fluoro-4'-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil]-L-norvalina
<b>127</b>	N-[(3'-fluoro-4'-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil]-L-isoleucina
<b>128</b>	N-[(3'-fluoro-4'-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil]-3-metil-L-valina
<b>129</b>	3-ciclopropil-N-[(3'-fluoro-4'-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil]-L-alanina
<b>130</b>	ácido (2S)-2-[(3'-fluoro-4'-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil]amino]butanoico
<b>131</b>	N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3'-fluorobifenil-4-il}carbonil)-L-leucina
<b>132</b>	N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-valina
<b>133</b>	N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-leucina
<b>134</b>	N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-norvalina



<b>135</b>	N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-isoleucina
<b>136</b>	N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carboxil)-3-metil-L-valina
<b>137</b>	N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3'-fluorobifenil-4-il}carbonil)-L-valina
<b>138</b>	N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3'-fluorobifenil-4-il}carbonil)-L-norvalina
<b>139</b>	ácido (2S)-2-[(4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3'-fluorobifenil-4-il}carbonil)amino]butanoico
<b>140</b>	N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-3-ciclopropil-L-alanina
<b>141</b>	N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3'-fluorobifenil-4-il}carbonil)-3-metil-L-valina
<b>142</b>	ácido (2S)-2-[(4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]butanoico
<b>143</b>	trifluoroacetato de N-{{4'-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)bifenil-4-il}carbonil}-L-valina
<b>144</b>	trifluoroacetato de N-{{4'-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilamino)bifenil-4-il}carbonil}-L-valina
<b>145</b>	trifluoroacetato de N-{{4'-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilamino)bifenil-4-il}carbonil}-L-valina
<b>146</b>	trifluoroacetato de N-[(3'-fluoro-4'-{6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il}amino)bifenil-4-il}carbonil]-L-valina
<b>147</b>	trifluoroacetato de N-[(3'-fluoro-4'-{1,3}tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilamino)bifenil-4-il}carbonil]-L-valina
<b>148</b>	trifluoroacetato de N-[(3'-fluoro-4'-{1,3}tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilamino)bifenil-4-il}carbonil]-L-valina
<b>149</b>	N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-O-metil-L-alotreonina
<b>150</b>	N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-N-metil-L-norvalina
<b>151</b>	ácido 4,4,4-trifluoro-2-[(3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]butanoico
<b>152</b>	N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-4-metilen-L-norvalina
<b>153</b>	3-ciclobutil-N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-alanina
<b>154</b>	ácido (2S)-[({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-

	il}carbonil)amino](fenil)acético
<b>155</b>	N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-O-metil-L-alotreonina
<b>156</b>	N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-N-metil-L-norvalina
<b>157</b>	ácido 1-[(4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)(metil)amino]ciclopropancarboxílico
<b>158</b>	ácido (4R)-3-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-5,5-dimetil-1,3-tiazolidin-4-carboxílico
<b>159</b>	ácido 4,4,4-trifluoro-2-[(4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]butanoico
<b>160</b>	N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-4-metilen-L-norvalina
<b>161</b>	3-ciclobutil-N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-alanina
<b>162</b>	ácido (2S)-[(4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino](fenil)acético
<b>163</b>	N-[(3'-fluoro-4'-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il)carbonil]-L-valina
<b>164</b>	N-[(3'-fluoro-4'-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il)carbonil]-L-leucina
<b>165</b>	N-[(3'-fluoro-4'-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il)carbonil]-L-norvalina
<b>166</b>	N-[(3'-fluoro-4'-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il)carbonil]-3-metil-L-valina
<b>167</b>	ácido (2S)-2-[(3'-fluoro-4'-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il)carbonil]amino]butanoico
<b>168</b>	N-[(3'-fluoro-4'-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il)carbonil]-L-isoleucina
<b>169</b>	3-ciclopropil-N-[(3'-fluoro-4'-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il)carbonil]-L-alanina
<b>170</b>	N-[(4'-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il)carbonil]-L-valina
<b>171</b>	N-[(4'-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il)carbonil]-L-leucina
<b>172</b>	N-[(4'-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il)carbonil]-L-norvalina
<b>173</b>	3-metil-N-[(4'-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il)carbonil]-L-valina

<b>174</b>	ácido (2S)-2-[[4'-[[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il]carbonil]amino]butanoico
<b>175</b>	N-[[4'-[[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il]carbonil]-L- isoleucina
<b>176</b>	3-ciclopropil-N-[[4'-[[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il]carbonil]-L-alanina
<b>177</b>	N-([3'-fluoro-4'-[[6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il]carbonil)-L-valina
<b>178</b>	N-([3'-fluoro-4'-[[6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il]carbonil)-L- leucina
<b>179</b>	N-([3'-fluoro-4'-[[6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il]carbonil)-L- norvalina
<b>180</b>	ácido (2S)-2-[[[3'-fluoro-4'-[[6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il]carbonil]amino]butanoico
<b>181</b>	N-([3'-fluoro-4'-[[6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il]carbonil)-3-metil- L-valina
<b>182</b>	N-([3'-fluoro-4'-[[6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il]carbonil)-L- isoleucina
<b>183</b>	3-ciclopropil-N-([3'-fluoro-4'-[[6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il]carbonil)-L-alanina
<b>184</b>	trifluoroacetato de N-[[4'-[[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]bifenil-4-il]carbonil]-L-leucina
<b>185</b>	trifluoroacetato de N-[[4'-[[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]bifenil-4-il]carbonil]-L-norvalina
<b>186</b>	trifluoroacetato de 3-metil-N-[[4'-[[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]bifenil-4-il]carbonil]-L-valina
<b>187</b>	trifluoroacetato del ácido (2S)-2-[[[4'-[[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]bifenil-4-il]carbonil]amino]butanoico
<b>188</b>	trifluoroacetato de N-[[4'-[[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]bifenil-4-il]carbonil]-L-isoleucina
<b>189</b>	trifluoroacetato de 3-ciclopropil-N-[[4'-[[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]bifenil-4-il]carbonil]-L-alanina
<b>190</b>	trifluoroacetato de N-[[[3'-fluoro-4'-[[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]bifenil-4-il]carbonil]-L-leucina
<b>191</b>	trifluoroacetato de N-[[[3'-fluoro-4'-[[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]bifenil-4-il]carbonil]-L-norvalina

<b>192</b>	trifluoroacetato de N-[(3'-fluoro-4'-{[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino}bifenil-4-il)carbonil]-3-metil-L-valina
<b>193</b>	trifluoroacetato del ácido (2S)-2-2-[(3'-fluoro-4'-{[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino}bifenil-4-il)carbonil]amino}butanoico
<b>194</b>	trifluoroacetato de N-[(3'-fluoro-4'-{[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino}bifenil-4-il)carbonil]-L-iso-leucina
<b>195</b>	trifluoroacetato de N-({4'-{[7-cloro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]amino}-3'-fluorobifenil-4-il}carbonil)-L-valina

### Procedimientos de uso

Tal como se emplean en la presente, a continuación se definen diversos términos y expresiones.

5 Cuando introducen elementos de la presente invención o sus realizaciones preferidas, los artículos “el/la”, “un/una” y los adjetivos “dicho/dicha” pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Los términos “comprende”, “incluye” y “tiene” pretenden ser inclusivos y significan que puede haber otros elementos además de los elementos listados.

10 El término “sujeto”, tal como se emplea en la presente, incluye mamíferos (por ejemplo, seres humanos y animales).

El término “tratamiento” incluye cualquier proceso, acción, aplicación, terapia o similares, en los que a un sujeto, incluyendo un ser humano, se le proporciona ayuda médica con el objeto de mejorar su trastorno, de modo directo o indirecto, o frenar el avance de un trastorno o afección en el sujeto.

15 La expresión “terapia de combinación” o “coterapia” significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una enfermedad, trastorno y/o afección. Esta administración incluye la coadministración de dos o más agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tenga una proporción fija de ingredientes activos, o en múltiples cápsulas separadas para cada agente inhibidor. Además, esta administración incluye el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera  
20 secuencial.

La expresión “terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de cada agente administrado que logre el objetivo de una mejora en la gravedad de una enfermedad, trastorno y/o afección, mientras que se evitan o minimizan los efectos secundarios adversos asociados con el tratamiento terapéutico dado.  
25

La expresión “farmacéuticamente aceptable” significa que el punto al que se le aplica es apropiado para su uso en un producto farmacéutico.

Se espera que los compuestos de fórmula (I) de esta invención sean valiosos como agentes terapéuticos. Por consiguiente, una realización de la invención incluye un procedimiento para tratar diversos trastornos en un paciente (incluyendo mamíferos) que comprende administrar a dicho paciente una composición que contiene una cantidad del compuesto de fórmula (I) que es eficaz para tratar el trastorno diana.

Esta invención se refiere a compuestos que pueden utilizarse para la regulación de la ingesta de comida (por ejemplo, estimulación y supresión). Por ejemplo, un objeto de esta invención es proporcionar procedimientos para tratar la obesidad e inducir la pérdida de peso en un individuo, mediante la administración de un compuesto de la invención. El procedimiento de la invención comprende administrar a un individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, o su profármaco, que es suficiente para inducir la pérdida de peso. La invención comprende además un procedimiento para prevenir la ganancia de peso en un individuo, mediante la administración de una cantidad de al menos un compuesto de la invención, o su profármaco, que sea suficiente para prevenir la ganancia de peso.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de esta invención para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la obesidad, incluyendo dislipidemia asociada y otras complicaciones relacionadas con la obesidad y el sobrepeso tales como, por ejemplo, cálculos biliares de colesterol, enfermedad de la vesícula biliar, gota, cáncer (por ejemplo, de colon, recto, próstata, mama, ovario, endometrio, cérvix, vesícula biliar, y conducto biliar), anomalías menstruales, infertilidad, ovarios poliquísticos, osteoartritis, y apnea del sueño, así como para una serie de otros usos farmacéuticos asociados con ello, tal como la regulación del apetito y de la ingesta de comida, dislipidemia, hipertrigliceridemia, síndrome X, diabetes de tipo 2 (diabetes no dependiente de insulina), enfermedades ateroscleróticas, tales como insuficiencia cardíaca, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, hipertensión, enfermedad cardiovascular (incluyendo aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad de la arteria coronaria, e hipertensión), enfermedad cerebrovascular, tal como ictus, y enfermedad de vasos periféricos. Los compuestos de esta invención también pueden ser útiles para tratar trastornos fisiológicos relacionados, por ejemplo, con la regulación de la sensibilidad a la insulina, la respuesta inflamatoria, los triglicéridos plasmáticos, los niveles de HDL, LDL y colesterol, y similares.

Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse por sí solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la

administración del compuesto de fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) y un agente terapéutico pueden administrarse al paciente juntos en una única composición de dosificación oral, tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral separadas.

Cuando se emplean formulación de dosificación separadas, un compuesto de fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse fundamentalmente al mismo tiempo (por ejemplo, simultáneamente) o por separado en momentos escalonados en el tiempo (por ejemplo, secuencialmente).

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) puede utilizarse en combinación con otras terapias y fármacos útiles para el tratamiento de la obesidad. Por ejemplo, los fármacos antiobesidad incluyen agonistas del receptor  $\beta$ -3 adrenérgico, tales como CL316.243; antagonistas de cannabinoides (por ejemplo, CB-1), tales como rimonabant; antagonistas del receptor del neuropéptido Y; inhibidores del neuropéptido Y5; inhibidores de apo-B/MTP; inhibidores de la 11 $\beta$ -hidroxi esteroide deshidrogenasa-1; péptido YY<sub>3-36</sub> o sus análogos; agonistas de MCR4; agonistas de CCK-A; inhibidores de la recaptación de monoamina; agentes simpatomiméticos; agonistas de dopamina; análogos del receptor de la hormona estimulante de melanocitos; antagonistas de la hormona concentradora de melanina; leptina; análogos de leptina; agonistas del receptor de leptina; antagonistas de galanina; inhibidores de lipasa; agonistas de bombesina; agentes tiromiméticos; deshidroepiandrosterona o sus análogos; antagonistas del receptor de glucocorticoides; antagonistas del receptor de orexina; factor neurotrófico ciliar; antagonistas del receptor de grelina; antagonistas del receptor de histamina-3; agonistas del receptor de neuromedina U; supresores del apetito, tal como, por ejemplo, sibutramina (Meridia); e inhibidores de lipasa, tales como, por ejemplo, orlistat (Xenical). Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con un compuesto fármaco que module la digestión y/o el metabolismo, tales como fármacos que modulan la termogénesis, la lipólisis, la motilidad del intestino, la absorción de grasas y la saciedad.

Además, un compuesto de fórmula (I) puede administrarse en combinación con uno o más de los siguientes agentes para el tratamiento de la diabetes o de trastornos relacionados con la diabetes, incluyendo ligandos de PPAR (agonistas, antagonistas), secretagogos de la insulina, por ejemplo, fármacos de sulfonilurea y secretatogogos que no son sulfonilureas, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, sensibilizantes de la insulina, compuestos que disminuyen la liberación de glucosa hepática, e insulina y derivados de la insulina. Estas terapias pueden administrarse antes, al mismo tiempo o después de la administración de los compuestos de la

invención. La insulina y los derivados de la insulina incluyen formulaciones y formas de actuación larga y corta de la insulina. Los ligandos de PPAR pueden incluir agonistas y/o antagonistas de cualquiera de los receptores PPAR o sus combinaciones. Por ejemplo, los ligandos de PPAR pueden incluir ligandos de PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ , PPAR- $\delta$  o cualquier combinación de dos o tres de los receptores de PPAR. Los ligandos de PPAR incluyen, por ejemplo, rosiglitazona, troglitazona, y pioglitazona. Los fármacos de sulfonilurea incluyen, por ejemplo, gliburida, glimepirida, clorpropamida, tolbutamida, y glipizida. Los inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa que pueden ser útiles para tratar la diabetes cuando se administran con un compuesto de la invención incluyen acarbosa, miglitol, y voglibosa. Los sensibilizantes de la insulina que pueden ser útiles para tratar la diabetes incluyen agonistas de PPAR- $\gamma$ , tales como las glitazonas (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona, y similares) y otros compuestos de tiazolidindiona y no tiazolidindiona; biguanidas, tales como metformina y fenformina; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B); inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPPIV), e inhibidores de 11beta-HSD. Los compuestos que disminuyen la liberación de glucosa hepática que pueden ser útiles para tratar la diabetes cuando se administran con un compuesto de la invención incluyen antagonistas del glucagón y metformina, tales como glucofago and glucofago XR. Los secretagogos de la insulina que pueden ser útiles para tratar la diabetes cuando se administran con un compuesto de la invención incluyen fármacos de sulfonilurea y no sulfonilurea: GLP-1, GIP, PACAP, secretina, y sus derivados; nateglinida, meglitinida, repaglinida, glibenclamida, glimepirida, clorpropamida, glipizida. GLP-1 incluye derivados de GLP-1 con semividas más largas que GLP-1 nativo, tales como, por ejemplo, GLP-1 derivatizado con ácidos grasos, y exendina.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en procedimientos de la invención en combinación con fármacos que se emplean habitualmente para tratar trastornos lipídicos en pacientes. Estos fármacos incluyen, pero no se limitan a inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ácido nicotónico, compuestos que disminuyen los ácidos grasos (por ejemplo, acipimox); fármacos que disminuyen los lípidos (por ejemplo, ésteres de estanol, glicósidos de esteroles, tales como tiquesida, y azetidionas, tales como ezetimiba), inhibidores de ACAT (tales como avasimiba), secuestrantes del ácido biliar, inhibidores de la recaptación del ácido biliar, inhibidores del transporte de triglicéridos microsómicos, y derivados del ácido fíbrico. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa incluyen, por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatin, cerivastatina, y ZD-4522. Los derivados del ácido fíbrico incluyen, por ejemplo, clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, beclofibrato, etofibrato, y gemfibrozil. Los secuestrantes incluyen, por ejemplo, colestiramina, colestipol, y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en combinación con fármacos antihipertensores, tales como, por ejemplo,  $\beta$ -bloqueantes e inhibidores de ACE. Los ejemplos de otros agentes antihipertensores para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueantes del canal de calcio (de tipo L y de tipo T; por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mobefradilo), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricrinafeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona), inhibidores de renina, inhibidores de ACE (por ejemplo, captoprilo, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor AT-1 (por ejemplo, losartano, irbesartano, valsartano), antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsentano, atrsentano), inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de la vasopeptidasa (inhibidores de NEP-ACE duales) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), y nitratos.

El compuesto de fórmula (I) también puede utilizarse en la forma de base libre o en composiciones, así como en investigación y diagnóstico o como patrón de referencia analítico y similares, que son muy conocidos en la técnica. Por tanto, la presente invención incluye composiciones que están formadas por un vehículo inerte y una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o su sal o éster. Un vehículo inerte es cualquier material que no interacciona con el compuesto que está portando y que presta soporte, un medio de transporte, masa, un material que se puede trazar y similares, al compuesto que se está portando. Una cantidad eficaz del compuesto es la cantidad que produce un resultado o que ejerce una influencia sobre el procedimiento particular que se está realizando.

Se prevé que las formas de profármacos de los compuestos de esta invención serán útiles en ciertas circunstancias, y también se pretende que dichos compuestos se encuentren dentro del alcance de la invención. Las formas de profármacos pueden tener ventajas frente a los compuestos de origen ejemplificados en la presente porque puedan absorberse mejor, distribuirse mejor, puedan penetrar con más facilidad en el sistema nervioso central, se metabolicen o eliminen con más lentitud, etc. Las formas de profármacos también pueden tener ventajas de formulación en términos de cristalinidad o solubilidad acuosa. Por ejemplo, los compuestos de la invención que tengan uno o más grupos hidroxilo pueden convertirse en ésteres o carbonatos que porten uno o más grupos carboxilo, hidroxilo o amino, que se hidrolicen a valores de pH fisiológico, o que sean escindidos por lipasas o esterasas endógenas *in vivo* (véanse, por ejemplo, las patentes de EEUU nº 4.942.184; 4.960.790;



5.817.840; y 5.824.701, las cuales se incorporan en la presente por referencia en su totalidad, y las referencias en ellas).

### **Composiciones farmacéuticas**

5 Basándose en los ensayos anteriores u otros ensayos muy conocidos utilizados para determinar la eficacia en el tratamiento de los trastornos identificados anteriormente en mamíferos, y comparando estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se emplean para tratar estos trastornos, puede determinarse con facilidad la dosificación eficaz de los compuestos de esta invención para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de ingrediente activo que se vaya a administrar para el tratamiento de uno de estos 10 trastornos puede variar en gran medida, según consideraciones tales como el compuesto y la unidad de dosificación concretos que se empleen, la vía de administración, el periodo de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y el grado del trastorno tratado.

15 La cantidad total de ingrediente activo que se va a administrar puede variar en general, por ejemplo, de aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg. Una dosificación unitaria puede contener, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1500 mg del ingrediente activo, y puede administrarse una o más veces diarias. La dosificación diaria para la administración mediante inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y en el uso de técnicas 20 de infusión puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 200 mg/kg. El régimen de dosificación rectal diario puede ser, por ejemplo, de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal total. La concentración transdérmica puede ser la requerida para mantener una dosis diaria, por ejemplo, de 0,01 a 200 mg/kg.

25 Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuado específico para cada paciente puede variar según la naturaleza y gravedad del trastorno, según lo determine el médico encargado, la actividad del compuesto específico empleado, la edad del paciente, la dieta del paciente, el momento de la administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos y similares. El modo de tratamiento deseado y el número de dosis de un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente 30 aceptable, pueden ser determinados por los expertos en la técnica utilizando ensayos de tratamiento convencionales.

35 Los compuestos de esta invención pueden utilizarse para lograr el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una composición farmacéutica formulada de modo apropiado. Un sujeto, por ejemplo, puede ser un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesite tratamiento para un trastorno o enfermedad

particulares. Por tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que están formadas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto identificado mediante los procedimientos descritos en la presente, o su sal o éster farmacéuticamente aceptable. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es cualquier vehículo que sea relativamente no tóxico e inocuo para un paciente a concentraciones consecuentes con la actividad eficaz del ingrediente activo, de modo que cualquier efecto secundario atribuible al vehículo no vicia los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto es la cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia en el trastorno concreto que se esté tratando. Los compuestos identificados mediante los procedimientos descritos en la presente pueden administrarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable utilizando cualquier forma de dosificación unitaria convencional eficaz incluyendo, por ejemplo, preparaciones de liberación inmediata y retardada, por vía oral, parenteral, tópica o similares.

Para la administración oral, los compuestos pueden formularse en preparaciones sólidas o líquidas tales como, por ejemplo, cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, fundidos, polvos, disoluciones, suspensiones o emulsiones, y pueden prepararse según procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo de gelatina con cubierta dura o blanda normales que contenga, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

En otra realización, los compuestos de esta invención pueden formarse en comprimidos con bases de comprimidos convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, en combinación con ligantes, tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; agentes disgregantes destinados a ayudar a la degradación y la disolución del comprimido tras su administración, tales como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz, y goma de guar; lubricantes destinados a mejorar el flujo de la granulación del comprimido y a evitar la adhesión del material del comprimido a las superficies de los troqueles y perforadores para comprimidos, por ejemplo, talco, ácido esteárico, o estearato de magnesio, calcio o cinc; tintes; agentes colorantes; y agentes aromatizantes destinados a potenciar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacer que sean más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para su uso en las formas de dosificación líquida orales incluyen diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo etanol, alcohol bencílico, y alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, agente suspensor, o agente emulgente. Pueden estar presentes otros materiales como revestimientos o para modificar de

otra manera la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, las píldoras, o las cápsulas pueden estar revestidos con goma laca, azúcar o ambos.

5 Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes suspensores adecuados se ejemplifican mediante los que ya se han mencionado anteriormente. También pueden estar presentes otros excipientes, por ejemplo, los agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes descritos anteriormente.

10 Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulgentes adecuados pueden ser (1) gomas naturales, tales como goma arábiga y goma de tragacanto; (2) fosfatidas naturales, tales como soja y lecitina; (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán; y (4) productos de la condensación  
15 de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

20 Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorante tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol, o sacarosa. Estas formulaciones también pueden contener un demulgente, y agentes conservantes, aromatizantes y colorantes.

25 Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto en un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que pueden ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos, tales como agua, disolución salina, dextrosa acuosa y disoluciones de azúcares relacionados; un alcohol; glicoles; glicerol cetales; éteres; un aceite; un ácido graso; un glicérido o éster de ácido graso; o un glicérido de ácido graso acetilado con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable; un agente suspensor; o un agente emulgente y otros adyuvantes farmacéuticos.

30 Las composiciones parenterales de esta invención pueden contener, de forma típica, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso del ingrediente activo en la disolución. También pueden utilizarse conservantes y tampones de modo ventajoso. Para minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, estas composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tenga un equilibrio hidro-lipófilo (HLB) de  
35 aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en esta formulación

varía de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso. El tensioactivo puede ser un único componente que tenga el anterior HLB o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tenga el HLB deseado.

5 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Estas suspensiones pueden formularse según procedimientos conocidos utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados, y agentes suspensores, dispersantes o humectantes que pueden ser una fosfatida natural, un producto de la condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, un producto de la condensación del óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, un producto de la condensación del  
10 óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, o un producto de la condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol.

La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico. Los  
15 diluyentes y disolventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, disolución de Ringer, y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean aceites no volátiles estériles de modo convencional como disolventes o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil y suave, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, pueden utilizarse ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

20 Una composición de la invención también puede administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura normal y líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Este material es, por ejemplo, mantequilla de cacao y polietilenglicol.

25 Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Estos parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es muy conocida en la técnica  
30 (véase, por ejemplo, la patente de EEUU nº 5.023.252, incorporada en la presente por referencia). Estos parches pueden construirse para una administración continua, pulsátil o según se requiera de los agentes farmacéuticos.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente a través de un dispositivo de administración mecánico. La construcción y el uso de dispositivos  
35 de administración mecánicos para la administración de agentes farmacéuticos es muy

conocido en la técnica. Por ejemplo, las técnicas directas para administrar un fármaco directamente al cerebro normalmente implican la colocación de un catéter de administración del fármaco en el sistema ventricular del paciente para circunvalar la barrera hematoencefálica. Uno de estos sistemas de administración implantables utilizado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo se describe en la patente de EEUU nº 5.011.472, incorporada en la presente por referencia.

Otra formulación emplea el uso de microesferas biodegradables que permiten una liberación controlada y sostenida. Estas formulaciones pueden estar formadas por polímeros o copolímeros sintéticos. Estas formulaciones permiten la administración mediante inyección, inhalación, nasal u oral. La construcción y el uso de microesferas biodegradables para la administración de agentes farmacéuticos es muy conocido en el técnica (por ejemplo, patente de EEUU nº 6.706.289, incorporada en la presente por referencia).

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición farmacéuticamente aceptables convencionales, denominados en general vehículos o diluyentes, según sea necesario o deseado. Cualquiera de las composiciones de esta invención puede conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico o cualquier otro conservante adecuado. Pueden emplearse procedimientos convencionales para preparar estas composiciones en formas de dosificación apropiadas.

Los compuestos identificados mediante los procedimientos descritos en la presente pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos cuando la combinación no provoque efectos adversos inaceptables. Por ejemplo, los compuestos de esta invención pueden combinarse con agentes antiobesidad conocidos, o con agentes antidiabéticos o agentes para otra indicación conocidos, y similares, así como con sus mezclas y combinaciones.

Los compuestos identificados mediante los procedimientos descritos en la presente también pueden utilizarse en la forma de base libre o en composiciones, en investigación y diagnóstico, o como patrón de referencia analítico y similares. Por tanto, la presente invención incluye composiciones que están formadas por un vehículo inerte y una cantidad eficaz de un compuesto identificado mediante los procedimientos descritos en la presente, o su sal o éster. Un vehículo inerte es cualquier material que no interacciona con el compuesto que está portando y que presta soporte, un medio de transporte, masa, un material que se puede trazar y similares, al compuesto que se está portando. Una cantidad eficaz del compuesto es la cantidad que produce un resultado o que ejerce una influencia sobre el procedimiento particular que se está realizando.

Las formulaciones adecuadas para la administración subcutánea, intravenosa, intramuscular y similares, los vehículos farmacéuticos adecuados, y las técnicas para la formulación y la administración pueden realizarse mediante cualquiera de los procedimientos muy conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 20ª edición, 2000).

Las estructuras, materiales, composiciones y procedimientos descritos en la presente pretenden ser ejemplos representativos de la invención, y se entenderá que el alcance de la invención no se limita al alcance de los ejemplos. Los expertos en la técnica reconocerán que la invención puede practicarse con variaciones en las estructuras, materiales, composiciones y procedimientos descritos, y que estas variaciones se consideran dentro del ámbito de la invención.

### **ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS**

Para que esta invención se entienda mejor se ofrecen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son sólo ilustrativos y no deben considerarse limitantes del alcance de la invención de ninguna manera. Todas las publicaciones mencionadas en la presente se incorporan por referencia en su totalidad.

La demostración de la actividad de los compuestos de la presente invención puede realizarse mediante ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* que son muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, para demostrar la eficacia de un agente farmacéutico para el tratamiento de la obesidad y de trastornos relacionados, pueden utilizarse los siguientes ensayos.

### **Evaluación del efecto del compuesto sobre la inhibición de la actividad enzimática de DGAT-1**

El gen de DGAT-1 humano (véase, por ejemplo, la patente de EEUU nº 6.100.077) se aisló a partir de un banco de ADNc humano mediante PCR. Se construyó un baculovirus AcNPV recombinante en el que el gen para la proteína polihedrina formadora de cuerpos de oclusión se reemplazó por el gen DGAT-1. La secuencia del gen DGAT-1 se insertó en el genoma de AcNPV 3' a la secuencia del promotor de polihedrina, colocando a DGAT-1 bajo el control transcripcional del promotor de polihedrina. Se infectaron células de insecto Sf9 derivadas de *Spodoptera frugiperda* con baculovirus recombinantes que contenían DGAT-1 a una multiplicidad de infección de 5, y se recolectaron 48 horas después de la infección. Las células de insecto que expresan DGAT-1 se homogeneizaron con Tris 10 mM, sacarosa 250 mM, pH 7,5, a una concentración de 100 mg por biomasa de células húmeda por ml. El homogeneizado se centrifugó a 25.000 g durante 30 min. El sedimento de 25.000 se rechazó y el sobrenadante se centrifugó a 100.000 g durante 1 h. El sobrenadante de 100.000 g se

rechazó y el sedimento de membranas que contenía DGAT-1 de 100.000 g se resuspendió en Tris 10 mM, glicerol al 50% (en v/v), pH 7,5.

Se determinó la actividad enzimática de DGAT-1 mediante un protocolo de reparto de fases. De modo específico, las membranas que contenían DGAT-1 se incubaron en tampón didecanoilglicerol 20 mM, <sup>14</sup>C-decanoil-CoA 5 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, BSA al 0,01%, HEPES 50 mM, pH 7,5, en presencia de diversas concentraciones de inhibidores. Los ensayos se realizaron en volúmenes de 100 µl en placas de microvaloración de 96 pocillos con 0,5 µg de proteínas de membrana totales por pocillo. El ensayo se inició con el sustrato y mezclando suavemente durante 1 h a temperatura ambiente. La actividad se extinguió mediante la adición de 25 µl de una disolución de ácido fosfórico al 0,1%. Se realizó una extracción selectiva del producto de tridecanoilglicerol hidrófobo mediante la adición de 150 µl de fluido de centelleo de reparto de fases Microscint® (Packard, Inc.) y un mezclado vigoroso durante 30 min. La cuantificación del producto se realizó mediante un contador de centelleo MicroBeta® (Wallac, Inc.) después de dejar en reposo durante aproximadamente 16 h a temperatura ambiente.

#### **Evaluación del efecto del compuesto sobre la inhibición del depósito de triglicéridos celulares**

Se realizó un ensayo basado en células para la DGAT-1 con células de adenocarcinoma colorrectal humano HT-29 (HTB-38, ATCC). Las células HT-29 se cultivaron en placas de 75 cm<sup>2</sup> hasta una confluencia de aproximadamente 90% en medio DMEM con FBS al 10%, PSF, glutamina, y acetato 10 mM. Las células entonces se volvieron a colocar en placas de 24 pocillos para producir una dilución 1:1,2, y se cultivaron durante aproximadamente 16 h. Se estimuló la formación de triacilglicéridos mediante la adición de ácido láurico hasta una concentración final del 0,01% en presencia de diversas concentraciones de inhibidores. Después de 6 h, las células se liberaron de la placa con tripsina, se recogieron mediante centrifugación, se resuspendieron en agua, se trasladaron a vasos de vidrio de HPLC, se congelaron a -70 °C y se liofilizaron. Los sedimentos celulares liofilizados se resuspendieron en 150 µl de tetrahidrofurano de calidad HPLC y se sellaron en viales. Los viales se sonicaron durante 30 min con calentamiento en un baño de agua de sonicación (Fisher, Inc.). Se cuantificaron los triglicéridos celulares mediante HPLC (HP1100, Agilent, Inc.) utilizando detección de dispersión de luz evaporativa (PL-ELS 1000, Polymer Labs, Inc.). La separación cromatográfica se realizó con tampón B del 30% al 100% en 4 minutos, seguido de 3 min con tampón B al 100% utilizando una columna PLRP S 100 (5 micrómetros, 150 x 4,6 mm, Polymer Labs, Inc.) a 50 °C (A: acetonitrilo al 50%, metanol al 2,5%; B: tetrahidrofurano al 100%). Las inyecciones de muestra fueron de 20 µl, y el detector se ajustó a SLM 0,4, nebulizador a 40 °C, y evaporador a 80 °C. Se identificaron y cuantificaron

los ácidos grasos no polares y los lípidos de glicerol utilizando patrones disponibles en el mercado.

**Evaluación de la eficacia del compuesto sobre la reducción del peso corporal en ratones con obesidad inducida por la dieta**

5 El objetivo de este protocolo es determinar el efecto de la administración crónica de un compuesto sobre el peso corporal de ratones que se han hecho obesos mediante la exposición a una dieta de 45% kcal/g con alto contenido en grasas durante más de 10 semanas. El peso corporal de los ratones seleccionados para estos estudios era mayor que tres desviaciones estándar del peso de un grupo control de ratones alimentados con pienso para ratones bajo en grasas convencional (5-6% de grasas). Los animales con obesidad inducida por la dieta (DIO) se han utilizado con frecuencia para la determinación de la eficacia de compuestos para reducir el peso corporal (véase, por ejemplo, Guerre-Millo, et al., J. Biol. Chem., 275(22):16638-16642, 2000; Han, et al., Intl. J. Obesity and Related Metabolic Disorders, 23(2):174-179, 1999; Surwit, et al., Endocrinol., 141(10):3630-3637, 2000).

15 Este modelo animal se ha empleado con éxito para la identificación y caracterización del perfil de eficacia de compuestos que se utilizan o se han utilizado para la gestión del peso corporal en seres humanos obesos (véase, por ejemplo, Brown, et al., 2001; Guerre-Millo, et al., 2000; Han, et al., 1999).

20 Un estudio típico incluye 60-80 ratones C57b1/J6 macho (n = 10/grupo de tratamiento) con un peso corporal medio de aproximadamente 45 g. Los ratones se mantienen en alojamientos para animales convencionales bajo temperatura y humedad controladas y un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas/12 horas. El agua y el alimento están continuamente disponibles. Los ratones se alojan individualmente. Los animales reciben una dosis de simulación con vehículo del estudio durante al menos cuatro días antes de registrar las mediciones de la línea de base de dos días del peso corporal y el consumo de agua y alimento durante 24 horas. Los animales se asignan a uno de los 6-8 grupos de tratamiento basándose en su peso corporal sobre la línea de base. Los grupos se forman de manera que la media y el error estándar de la media del peso corporal fueran similares.

30 Los animales reciben con sonda oral (5 ml/kg) diariamente antes de la fase de oscuridad del ciclo de luz/oscuridad durante un número predeterminado de días (de forma típica 8-14 días) su dosis/compuesto asignado. Se mide el peso corporal, y el consumo de alimento y agua. Los datos se analizan utilizando la estadística apropiada para el diseño de la investigación. El último día los animales se someten a eutanasia utilizando inhalación de CO<sub>2</sub>.

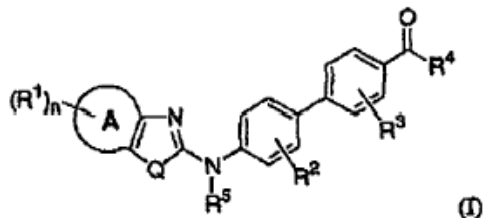
35 Los compuestos se administran de forma típica a una dosis de 1 a 30 mg/kg por vía oral diarios, y los compuestos se consideran activos si se observa una reducción



estadísticamente significativa en el peso en animales tratados, con relación a los animales control tratados con vehículo.

## REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I)



en la que

Q es O, NR<sup>11</sup>, o S;



5

es un anillo condensado seleccionado de un anillo de 6 miembros aromático que contiene 0 ó 1 átomos de N;

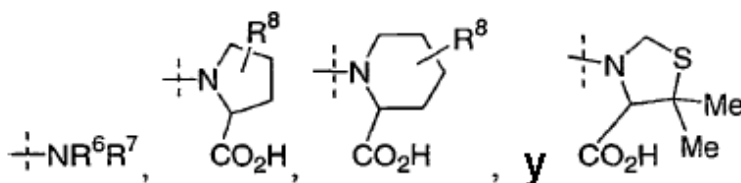
R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, ciano, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminocarbonilo, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))aminocarbonilo, bis[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]aminocarbonilo, aminosulfonilo, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))aminosulfonilo, bis[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]aminosulfonilo, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))carbonilamino, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilo, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilamino, hidroxialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))aminocarbonilo, 1-morfolinilcarbonilo, y 1-piperidinilcarbonilo, y

cuando dos de dichos sustituyentes R<sup>1</sup> son alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y están unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo A, pueden juntarse para formar un anillo carbocíclico de 5-7 miembros;

n es 0, 1 ó 2;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxial, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y trifluorometoxi;

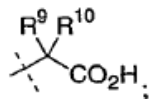
R<sup>4</sup> se selecciona de



en la que

R<sup>6</sup> es H o CH<sub>3</sub>; y

R<sup>7</sup> es



en la que

R<sup>9</sup> se selecciona de

alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de vinilo,  
5 CF<sub>3</sub>, OH, metoxi, SCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, y -CONH<sub>2</sub>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>fenilo, en el que m es 0 a 3, y en el que el anillo fenilo está opcionalmente  
sustituido con uno o dos grupos seleccionados de halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH,  
nitro, y ciano,

piperidinilo opcionalmente sustituido en C con halógeno, y opcionalmente sustituido en  
10 C o N con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, o ciano,

tetrahidropiran-4-ilo;

R<sup>10</sup> es H o metilo; o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden formar, junto con el carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico  
de 3 a 6 miembros,

15 R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, o metoxi;

R<sup>5</sup> se selecciona de H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), e hidroxilo(alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>));

R<sup>11</sup> se selecciona de H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), e hidroxilo(alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>));

y sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables.

2.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que

20 Q es O, NR<sup>11</sup>, o S;



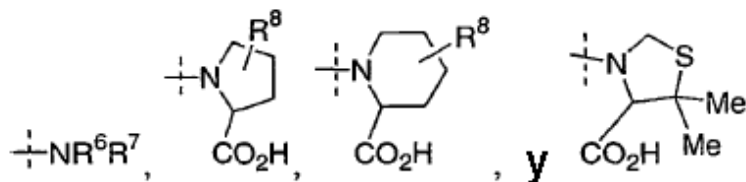
es un anillo condensado seleccionado de un anillo de 6 miembros aromático que contiene 0 ó 1  
átomos de N;

R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro,  
ciano, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminocarbonilo, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))aminocarbonilo,  
25 bis[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]aminocarbonilo, aminosulfonilo, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))aminosulfonilo, bis[alquil (C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)]aminosulfonilo, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))carbonilamino, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilo, (alquil (C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>))sulfonilamino, hidroxilo(alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>))aminocarbonilo, 1-morfolinilcarbonilo, y 1-  
piperidinilcarbonilo;

n es 0, 1 ó 2;

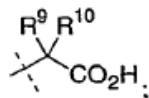
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y trifluorometoxi;

R<sup>4</sup> se selecciona de



en la que

- 5 R<sup>6</sup> es H o CH<sub>3</sub>; y  
R<sup>7</sup> es



en la que

R<sup>9</sup> se selecciona de

- 10 alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de vinilo, CF<sub>3</sub>, OH, metoxi, SCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, y -CONH<sub>2</sub>,

(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>fenilo, en el que m es 0 a 3, y en el que el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, nitro, y ciano,

- 15 piperidinilo opcionalmente sustituido en C con halógeno, y opcionalmente sustituido en C o N con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, o ciano,

tetrahidropiran-4-ilo;

R<sup>10</sup> es H o metilo; o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden formar, junto con el carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros,

- 20 R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, o metoxi;  
R<sup>5</sup> se selecciona de H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), e hidroxilo(alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)); y  
R<sup>11</sup> se selecciona de H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), e hidroxilo(alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)).

3.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que

Q es O, NR<sup>11</sup>, o S;



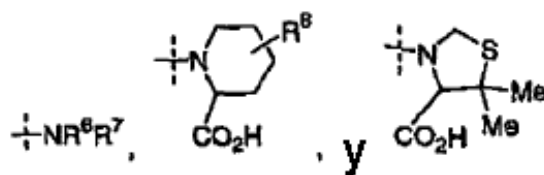
es un anillo condensado seleccionado de un anillo de 6 miembros aromático que contiene 0 ó 1 átomos de N;

5  $R^1$  se selecciona independientemente de halógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ), nitro, ciano, haloalquilo( $C_1-C_6$ ), haloalcoxi( $C_1-C_6$ ), aminocarbonilo, (alquil ( $C_1-C_6$ ))aminocarbonilo, bis[alquil ( $C_1-C_6$ )]aminocarbonilo, aminosulfonilo, (alquil ( $C_1-C_6$ ))aminosulfonilo, bis[alquil ( $C_1-C_6$ )]aminosulfonilo, (alquil ( $C_1-C_6$ ))carbonilamino, (alquil ( $C_1-C_6$ ))sulfonilo, (alquil ( $C_1-C_6$ ))sulfonilamino, hidroxialquil ( $C_2-C_6$ )aminocarbonilo, 1-morfolinilcarbonilo, y 1-piperidinilcarbonilo;

n es 0, 1 ó 2;

10  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxial, alquilo( $C_1-C_6$ ), trifluorometilo, alcoxi( $C_1-C_6$ ), y trifluorometoxi;

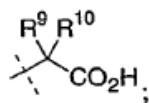
$R^4$  se selecciona de



en la que

$R^6$  es H o  $CH_3$ ; y

15  $R^7$  es



en la que

$R^9$  se selecciona de

alquilo( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de vinilo,  $CF_3$ , OH, metoxi,  $SCH_3$ ,  $NH_2$ ,  $-CO_2H$ , y  $-CONH_2$ ,

20  $(CH_2)_m$ fenilo, en el que m es 0 a 3, y en el que el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de halógeno, alquilo( $C_1-C_6$ ), alcoxi( $C_1-C_6$ ), OH, nitro, y ciano,

piperidinilo opcionalmente sustituido en C con halógeno, y opcionalmente sustituido en C o N con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, o ciano,

tetrahidopiran-4-ilo;

R<sup>10</sup> es H o metilo; o

5 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden formar, junto con el carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros,

R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, o metoxi;

R<sup>5</sup> se selecciona de H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), e hidroxilo(alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)); y

R<sup>11</sup> se selecciona de H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), e hidroxilo(alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)).

10 4.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q es S;



es un anillo condensado seleccionado de un anillo de 6 miembros aromático que contiene 0 ó 1 átomos de N;

15 R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, ciano, haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), aminocarbonilo, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))aminocarbonilo, bis[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]aminocarbonilo, aminosulfonilo, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))aminosulfonilo, bis[alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)]aminosulfonilo, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))carbonilamino, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilo, (alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))sulfonilamino, hidroxilo(alquil (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>))aminocarbonilo, 1-morfolinilcarbonilo, y 1-piperidinilcarbonilo;

20 n es 0, 1 ó 2;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), trifluorometilo, alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y trifluorometoxi;

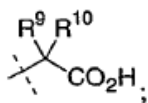
R<sup>4</sup> es



en la que

25 R<sup>6</sup> es H o CH<sub>3</sub>; y

R<sup>7</sup> es



en la que

R<sup>9</sup> se selecciona de

alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de vinilo, CF<sub>3</sub>, OH, metoxi, SCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, y -CONH<sub>2</sub>,

5 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>fenilo, en el que m es 0 a 3, y en el que el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de halógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), OH, nitro, y ciano,

piperidinilo opcionalmente sustituido en C con halógeno, y opcionalmente sustituido en C o N con alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), nitro, o ciano,

10 tetrahidropiran-4-ilo;

R<sup>10</sup> es H o metilo; o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden formar, junto con el carbono al cual están unidos, un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros,

R<sup>8</sup> es hidrógeno, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxilo, o metoxi;

15 R<sup>5</sup> se selecciona de H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), e hidroxilo(alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)); y

R<sup>11</sup> se selecciona de H, alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), e hidroxilo(alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)).

5.- El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado de

N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-valina,

N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-alanine,

20 N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-alanine,

N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-valina,

N-({3-cloro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-valina,

N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-valina,

N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-

25 valina,

N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-leucina,

N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-leucina,

N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-leucina,

N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-

30 leucina,

N-({3-cloro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-leucina,

N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-leucina,

N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-

leucina,

35 N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-D-leucina,

N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-D-leucina,  
 N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-soleucina,  
 N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-soleucina,  
 N'-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-  
 5 isoleucina,  
 N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-fenilalanina,  
 N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-fenilalanina,  
 N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-fenilalanina,  
 N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-fenilalanina,  
 10 N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-  
 fenilalanina,  
 N-({3-cloro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-fenilalanina,  
 1-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-prolina,  
 1-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-prolina,  
 15 1-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-prolina,  
 1-({3-cloro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-prolina,  
 1-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-prolina,  
 1-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-prolina,  
 N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-2-metilalanina,  
 20 N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-2-metilalanina,  
 N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-2-metilalanina,  
 N-({3-cloro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-2-metilalanina,  
 N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-2-metilalanina,  
 N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-2-  
 25 metilalanina,  
 ácido 1-[(4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-  
 il}carbonil)amino]ciclopropancarboxílico,  
 ácido 1-[(3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-  
 il}carbonil)amino]ciclopropancarboxílico,  
 30 ácido 1-[(3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-  
 il}carbonil)amino]ciclopropancarboxílico,  
 ácido 1-[(4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-  
 il}carbonil)amino]ciclopentancarboxílico,  
 ácido 1-[(3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-  
 35 il}carbonil)amino]ciclopentancarboxílico,



- ácido 1-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]ciclohexancarboxílico,
- ácido (2S)-2-[(4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]butanoico,
- 5 ácido (2S)-2-[(3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino] butanoico,
- ácido (2S)-2-[(3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)amino]butanoico,
- 10 N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-norvalina,  
N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-norvalina,  
N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-norvalina,
- N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-3-metil-L-valina,  
N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-3-metil-L-valina,
- 15 N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-3-metil-L-valina,
- 4-cloro-N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)fenilalanina,  
ácido(2S)-ciclohexil[({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]acético,
- 20 ácido [(4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino](tetrahidro-2H-piran-4-il)acético,
- ácido [1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il][({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]acético,
- ácido [1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-3-il][({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]acético,
- 25 ácido [({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino](piperidin-3-il)acético,
- ácido 1-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)piperidin-2-carboxílico,
- 30 N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-valina,  
N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-valina,  
N-({4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-valina,  
N-({4'-[(1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-valina,  
N-({4'-[(6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-valina,
- 35 N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-valina,

- N-({4'-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-valina,  
 N-({4'-[(7-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metilbifenil-4-il}carbonil)-L-valina,  
 N-{{4'-[(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-3-metoxibifenil-4-il]carbonil}-L-valina,  
 N-{{4'-[(1,3-benzotiazol-2-ilamino)bifenil-4-il]carbonil}-L-valina,  
 5 N-{{4'-[(1,3-benzotiazol-2-ilamino)bifenil-4-il]carbonil}-D-valina,  
 N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-valina,  
 N-({4'-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-valina,  
 N-({4'-[(7-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-valina,  
 N-({4'-[(6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-valina,  
 10 N-{{4'-[(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-3-clorobifenil-4-il]carbanil}-L-valina,  
 N-({3-cloro-4'-[(6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-valina,  
 N-({3-cloro-4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-valina,  
 N-({3-cloro-4'-[(7-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-valina,  
 N-({3-cloro-4'-[(7-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-valina,  
 15 N-{{4'-[(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-3-metoxibifenil-4-il]carbonil}-L-leucina,  
 N-({3-metoxi-4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-leucina,  
 N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-leucina,  
 N-({4'-[(4-cloro-6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-  
 leucina,  
 20 N-({3-metoxi-4'-[(6-nitro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-leucina,  
 N-{{3-metoxi-4'-[[6-(metilsulfonil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil}-L-  
 leucina,  
 N-({4'-[(6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibifenil-4-il}carbonil)-L-leucina,  
 N-({4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-2-metilalanina,  
 25 N-{{4'-[(1,3-benzotiazol-2-ilamino)bifenil-4-il]carbonil}-2-metilalanina,  
 N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-2-metilalanina,  
 N-{{4'-[(1,3-benzotiazol-2-ilamino)bifenil-4-il]carbonil}-N-metil-L-alanina,  
 N-{{4'-[(1,3-benzotiazol-2-ilamino)bifenil-4-il]carbonil}-N-metil-L-valina,  
 N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-alotreonina,  
 30 N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-alotreonina,  
 N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-treonina,  
 N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-treonina,  
 N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-serina,  
 N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-O-metil-L-  
 35 serina,

- 3-ciclopropil-N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-alanina,
- N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-O-metil-L-serina,
- 3-ciclopropil-N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-alanina,
- 5 N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-N-metil-L-valina,
- N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-N-metil-L-valina,
- N-({3-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-valina,
- N-({3-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-leucina,
- 10 N-({3-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-3-metil-L-valina,
- N-({3-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-isoleucina,
- N-({3-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-norvalina,
- ácido (2S)-2-[({3-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]butanoico,
- 15 3-ciclopropil-N-({3-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-alanina,
- N-({3,3'-difluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-valina,
- N-({3,3'-difluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-leucina,
- N-({3,3'-difluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-3-metil-L-
- 20 valina,
- N-({3,3'-difluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-norvalina,
- ácido (2S)-2-[({3,3'-difluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]butanoico,
- 3-ciclopropil-N-({3,3'-difluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-
- 25 L-alanina,
- N-[(3'-fluoro-4'-[[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil]-L-valina,
- N-[(3'-fluoro-4'-[[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil]-L-leucina,
- 30 N-[(3'-fluoro-4'-[[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil]-L-norvalina,
- N-[(3'-fluoro-4'-[[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil]-L-isoleucina,
- N-[(3'-fluoro-4'-[[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil]-3-
- 35 metil-L-valina,

- 3-ciclopropil-N-[(3'-fluoro-4'-[[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il)carbonil]-L-alanina,  
 ácido (2S)-2-[[3'-fluoro-4'-[[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il)carbonil]amino]butanoico,
- 5 N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3'-fluorobifenil-4-il}carbonil)-L-leucina,  
 N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-valina,  
 N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-leucina,  
 N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-norvalina,  
 N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-isoleucina,
- 10 N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-3-metil-L-valina,  
 N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3'-fluorobifenil-4-il}carbonil)-L-valina,  
 N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3'-fluorobifenil-4-il}carbonil)-L-norvalina,  
 ácido (2S)-2-[[4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3'-fluorobifenil-4-il]carbonil]amino]butanoico,
- 15 N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-3-ciclopropil-L-alanina,  
 N-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-2-il]amino]-3'-fluorobifenil-4-il}carbonil)-3-metil-L-valina,  
 ácido (2S)-2-[[4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il]carbonil]amino]butanoico,
- 20 N-[[4'-([1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)bifenil-4-il]carbonil]-L-valina,  
 N-[[4'-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilamino)bifenil-4-il]carbonil]-L-valina,  
 N-[[4'-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilamino)bifenil-4-il]carbonil]-L-valina,  
 N-[(3'-fluoro-4'-[[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]bifenil-4-il)carbonil]-L-valina,
- 25 N-[[3'-fluoro-4'-([1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilamino)bifenil-4-il]carbonil]-L-valina,  
 N-[[3'-fluoro-4'-([1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-ilamino)bifenil-4-il]carbonil]-L-valina,  
 N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-O-metil-L-alotreonina,  
 N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-N-metil-L-
- 30 norvalina,  
 ácido 4,4,4-trifluoro-2-[[3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il]carbonil]amino]butanoico,  
 N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-4-metilen-L-norvalina,

- 3-ciclobutil-N-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-alanina,  
 ácido (2S)-[({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino](fenil)acético,
- 5 N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-O-metil-L-alotreonina,  
 N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-N-metil-L-norvalina,  
 ácido 1-[(4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)(metil)amino]ciclopropancarboxílico,  
 ácido (4R)-3-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-5,5-dimetil-
- 10 1,3-tiazolidin-4-carboxílico,  
 ácido 4,4,4-trifluoro-2-[(4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]butanoico,  
 N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-4-metilen-L-norvalina,  
 3-ciclobutil-N-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)-L-alanina,
- 15 ácido (2S)-[({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)amino](fenil)acético,  
 N-[(3'-fluoro-4'-[[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil)]-L-valina,  
 N-[(3'-fluoro-4'-[[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil)]-L-leucina,
- 20 N-[(3'-fluoro-4'-[[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil)]-L-norvalina,  
 N-[(3'-fluoro-4'-[[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil)]-3-metil-L-valina,  
 ácido (2S)-2-[(3'-fluoro-4'-[[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]butanoico,
- 25 N-[(3'-fluoro-4'-[[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil)]-L-isoleucina,  
 3-ciclopropil-N-[(3'-fluoro-4'-[[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil)]-L-alanina,
- 30 N-[(4'-[[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil)]-L-valina,  
 N-[(4'-[[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil)]-L-leucina,  
 N-[(4'-[[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil)]-L-norvalina,  
 3-metil-N-[(4'-[[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil)]-L-valina,  
 ácido (2S)-2-[(4'-[[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]bifenil-4-il}carbonil)amino]butanoico,
- 35

- N-[(4'-{[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino}bifenil-4-il)carbonil]-L-isoleucina,  
3-ciclopropil-N-[(4'-{[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino}bifenil-4-il)carbonil]-L-  
alanina,
- 5 N-({3'-fluoro-4'-[(6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il)carbonil)-L-valina,  
N'-({3'-fluoro-4'-[(6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il)carbonil)-L-leucina,  
N-({3'-fluoro-4'-[(6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il)carbonil)-L-norvalina,  
ácido (2S)-2-[(3'-fluoro-4'-[(6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il)carbonil]  
amino]butanoico,
- 10 N-({3'-fluoro-4'-[(6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il)carbonil)-3-metil-L-  
valina,  
N-({3'-fluoro-4'-[(6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il)carbonil)-L-isoleucina,  
3-ciclopropil-N-({3'-fluoro-4'-[(6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il)carbonil)-  
L-alanina,
- 15 N-[(4'-{[6-(trifluorometil)[1,3]tiazol[4,5-b]piridin-2-il]amino}bifenil-4-il)carbonil]-L-leucina,  
N-[(4'-{[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino}bifenil-4-il)carbonil]-L-  
norvalina,  
3-metil-N-[(4'-{[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino}bifenil-4-il)carbonil]-L-  
valina,
- 20 ácido (2S)-2-[(4'-{[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino}bifenil-4-  
il)carbonil]amino]butanoico,  
N-[(4'-{[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino}bifenil-4-il)carbonil]-L-  
isoleucina,  
3-ciclopropil-N-[(4'-{[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino}bifenil-4-  
il)carbonil]-L-alanina,
- 25 N-[(3'-fluoro-4'-{[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino}bifenil-4-il)carbonil]-  
L-leucina,  
N-[(3'-fluoro-4'-{[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino}bifenil-4-il)carbonil]-  
L-norvalina,
- 30 N-[(3'-fluoro-4'-{[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino}bifenil-4-il)carbonil]-  
3-metil-L-valina,  
ácido (2S)-2-[(3'-fluoro-4'-{[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino}bifenil-4-  
il)carbonil]amino]butanoico,  
N-[(3'-fluoro-4'-{[6-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino}bifenil-4-il)carbonil]-  
L-isoleucina, y
- 35 N-[(4'-{[7-cloro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il]amino}-3'-fluorobifenil-4-il)carbonil]-L-valina.

6.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 7.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, o su sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes farmacéuticos.

10 8.- La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que dicho agente farmacéutico se selecciona del grupo que consiste en ligandos de PPAR, secretagogos de la insulina, fármacos de sulfonilurea, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, sensibilizantes de la insulina, compuestos que disminuyen la liberación de glucosa hepática, insulina y derivados de la insulina, biguanidas, proteína tirosina fosfatasa-1B, dipeptidil peptidasa IV, inhibidores de 11beta-HSD, fármacos antiobesidad, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ácido nicotínico, fármacos que disminuyen los lípidos, inhibidores de ACAT, secuestrantes del ácido biliar, inhibidores de la recaptación de ácido biliar, inhibidores del transporte de triglicéridos  
15 microsómicos, derivados del ácido fíbrico,  $\beta$ -bloqueantes, inhibidores de ACE, bloqueantes del canal de calcio, diuréticos, inhibidores de renina, antagonistas del receptor AT-1, antagonistas del receptor ET, inhibidores de la endopeptidasa neutra, inhibidores de la vasopeptidasa, y nitratos.

20 9.- La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que dicho agente farmacéutico se selecciona de agonistas del receptor  $\beta$ -3 adrenérgico, antagonistas de cannabinoides, antagonistas del receptor del neuropéptido Y, inhibidores del neuropéptido Y5, inhibidores de apo-B/MTP, inhibidores de la 11 $\beta$ -hidroxi esteroide deshidrogenasa-1, péptido YY<sub>3-36</sub> o sus análogos, agonistas de MCR4, agonistas de CCK-A, inhibidores de la recaptación de monoamina, agentes simpatomiméticos, agonistas de dopamina, análogos del receptor de  
25 la hormona estimulante de melanocitos, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina, análogos de leptina, agonistas del receptor de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa, agonistas de bombesina, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o sus análogos, antagonistas del receptor de glucocorticoides, antagonistas del receptor de orexina, factor neurotrófico ciliar, antagonistas del receptor de  
30 grelina, antagonistas del receptor de histamina-3, agonistas del receptor de neuromedina U, supresores del apetito, y compuestos que modulan la digestión y/o el metabolismo.

10.- Compuestos según la reivindicación 1 para el tratamiento y/o la profilaxis de la obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, diabetes o trastornos relacionados con la diabetes, o enfermedad cardiovascular.

11.- Un medicamento que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1, en combinación con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y farmacéuticamente seguro.

5 12.- El uso de compuestos según la reivindicación 1 para fabricar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes, trastornos relacionados con la diabetes, obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, o enfermedad cardiovascular.

13.- Medicamentos según la reivindicación 11 para el tratamiento y/o la profilaxis de la obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, diabetes, trastornos relacionados con la diabetes, o enfermedad cardiovascular.