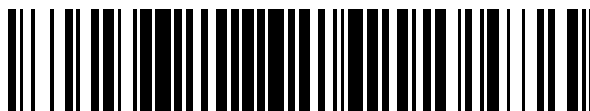


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 296**

51 Int. Cl.:
C07D 209/18 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07838940 .0**
96 Fecha de presentación: **27.09.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2079688**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.07.2009**

54 Título: **Compuestos antagonistas del receptor de glucagón, composiciones que contienen dichos compuestos y su uso farmacéutico**

30 Prioridad:
03.10.2006 US 848967 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.11.2012

73 Titular/es:
MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway NJ 07065-0907, US

72 Inventor/es:
STELMACH, JOHN E.;
PARMEE, EMMA R.;
TATA, JAMES R.;
ROSAUER, KEITH G.;
KIM, RONALD M.;
BITTNER, AMY R.;
CHANG, JIANG y
SINZ, CHRISTOPHER JOSEPH

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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).

ES 2 390 296 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos antagonistas del receptor de glucagón, composiciones que contienen dichos compuestos y su uso farmacéutico

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos antagonistas del receptor de glucagón, a composiciones que contienen dichos compuestos, y a diversos procedimientos de tratamiento relacionados con la diabetes mellitus de tipo 2 y con afecciones relacionadas.

10 La diabetes se refiere a un proceso patológico derivado de múltiples factores causales y se caracteriza por niveles elevados de glucosa en plasma (hiperglucemia) en ayunas o tras la administración de glucosa durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral. La diabetes mellitus de Frank (por ejemplo, un nivel de glucosa en sangre > 126 mg/dl en ayunas) se asocia con una morbilidad y una mortalidad cardiovasculares mayores y prematuras, y se relaciona directa e indirectamente con diversas afecciones metabólicas, incluyendo las alteraciones del metabolismo de los lípidos, las lipoproteínas y las apolipoproteínas.

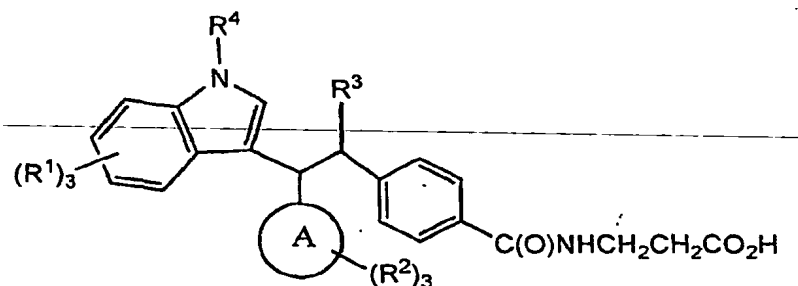
15 Con frecuencia, los pacientes con diabetes mellitus no insulino-dependiente (diabetes mellitus de tipo 2), aproximadamente el 95 % de los pacientes de diabetes mellitus, muestran niveles elevados de lípidos en suero, tales como colesterol y triglicéridos, y tienen malos perfiles de lípidos en sangre, con altos niveles de colesterol LDL y bajos niveles de colesterol HDL. Por lo tanto, las personas que padecen diabetes mellitus de tipo 2 tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares y microvasculares, entre las que se incluyen enfermedad cardíaca coronaria, apoplejía, enfermedad vascular periférica, hipertensión (por ejemplo, presión arterial > 130/80 mmHg en reposo), nefropatía, neuropatía y retinopatía.

20 Los pacientes que tienen diabetes mellitus de tipo 2 presentan característicamente niveles elevados de insulina en plasma en comparación con los pacientes no diabéticos; estos pacientes han desarrollado una resistencia a la estimulación de la glucosa por parte de la insulina y al metabolismo de lípidos en los principales tejidos sensibles a la insulina (tejidos muscular, hepático y adiposo). Así pues, la diabetes de tipo 2, al menos en una etapa temprana de la progresión natural de la enfermedad, se caracteriza principalmente por la resistencia a la insulina en lugar de por una disminución en la producción de insulina, lo que resulta en una absorción, una oxidación y un almacenamiento insuficientes de glucosa en el músculo, una represión inadecuada de la lipólisis en el tejido adiposo y un exceso de producción y secreción de glucosa por el hígado. El efecto neto de la disminución de la sensibilidad a la insulina consiste en niveles elevados de insulina circulante en la sangre sin una reducción apropiada de la glucosa plasmática (hiperglucemia). La hiperinsulinemia es un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión y también puede contribuir a la enfermedad vascular.

25 El glucagón actúa como la principal hormona reguladora atenuando el efecto de la insulina en su inhibición de la gluconeogénesis hepática y, normalmente, es secretada por las células alfa de los islotes pancreáticos como respuesta a la caída de los niveles de glucosa en sangre. La hormona se une a receptores específicos en las células hepáticas que desencadenan la glucogenólisis y un aumento en la gluconeogénesis a través de eventos mediados por el AMPc. Estas respuestas generan glucosa (por ejemplo, la producción de glucosa hepática) para ayudar a mantener la euglucemia, evitando que los niveles de glucosa en sangre caigan significativamente. Además de los niveles elevados de insulina circulante, los diabéticos de tipo 2 tienen niveles elevados de glucagón en plasma y mayores tasas de producción de glucosa hepática. Los antagonistas del receptor del glucagón son útiles para mejorar la respuesta de la insulina producida en el hígado, disminuyendo la tasa de gluconeogénesis y glucogenólisis, y disminuyendo la tasa de producción de glucosa hepática que produce una disminución de los niveles de glucosa en plasma.

Resumen de la invención

Un compuesto representado por la Fórmula I:



45

o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

el anillo A representa un grupo fenilo o naftilo;

cada R^1 y R^2 representa H o se selecciona del grupo que consiste en halo, CN, OH, NO_2 , CO_2R^a , NR^aR^b , S(O)_pR^a , alquilo C_{1-10} , alqueniilo C_{2-10} o alcoxiilo C_{1-10} , estando las partes alquilo y alqueniilo de alquilo C_{1-10} , alqueniilo C_{2-10} y alcoxiilo C_{1-10} opcionalmente sustituidas con 1-5 átomos halo hasta perhalo; y además

opcionalmente sustituidas con 1 grupo seleccionado entre OH, oxo y alcoxiilo C_{1-6} ;

p representa 0, 1 ó 2;

cada R^a y R^b representa independientemente H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1-5 átomos halo hasta perhalo; y además opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado entre OH, oxo y alcoxiilo C_{1-6} ;

R^3 representa alquilo C_{1-6} o alqueniilo C_{2-6} , cada uno opcionalmente sustituido con 1-5 átomos halo hasta perhalo, y además opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado entre OH, oxo y alcoxiilo C_{1-6} , y

R^4 representa H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1-3 átomos halo hasta perhalo y 1 anillo de fenilo.

Descripción detallada de la invención

A no ser que se especifique lo contrario, la invención se describe detalladamente en la presente memoria usando las expresiones y los términos definidos a continuación.

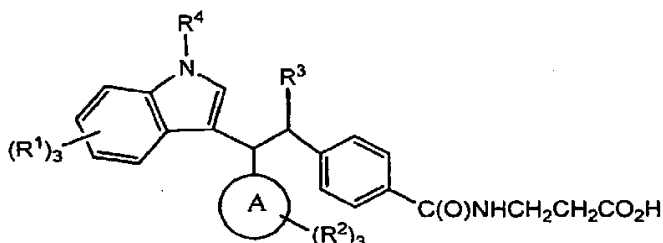
"Alquilo", así como otros grupos que tienen el prefijo "alq-" o "alc-" tales como alcoxiilo, alcanoiilo y similares, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales, ramificadas o cíclicas, o combinaciones de las mismas, que contienen el número indicado de átomos de carbono. Si no se especifica el número, se pretende que sean 1-10 átomos de carbono para los grupos alquilo lineales o ramificados. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*- y *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares. Cicloalquilo es un subgrupo de alquilo, y si no se especifica el número de átomos, se pretende que sean 3-10 átomos de carbono formando 1-3 anillos carbocíclicos que estén condensados. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y decahidronaftilo.

"Alqueniilo" significa cadenas de carbono que contienen al menos un enlace doble carbono-carbono, y que pueden ser lineales o ramificadas, o combinaciones de las mismas. Ejemplos de alqueniilo incluyen vinilo, alilo, isopropeniilo, penteniilo, hexeniilo, hepteniilo, 1-propeniilo, 2-buteniilo y 2-metil-2-buteniilo.

"Ariilo" (Ar) significa anillos aromáticos mono- y bicíclicos que contienen 6-12 átomos de carbono. >Ejemplos de ariilo incluyen fenilo, naftilo e indenilo. "Ariilo" incluye también anillos monocíclicos fusionados a un grupo ariilo. Ejemplos incluyen tetrahidronaftilo e indanilo.

"Halógeno" (Halo) significa flúor, cloro, bromo y yodo.

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto representado por la Fórmula I:



o una de sus sales o uno de sus solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

el anillo A representa un grupo fenilo o naftilo;

cada R^1 y R^2 representa H o se selecciona del grupo que consiste en halo, CN, OH, NO_2 , CO_2R^a , NR^aR^b , S(O)_pR^a , alquilo C_{1-10} , alqueniilo C_{2-10} o alcoxiilo C_{1-10} , estando las partes alquilo y alqueniilo de alquilo C_{1-10} , alqueniilo C_{2-10} y alcoxiilo C_{1-10} opcionalmente sustituidas con 1-5 átomos halo hasta perhalo; y además

opcionalmente sustituidas con 1 grupo seleccionado entre OH, oxo y alcoxiilo C_{1-6} ;

p representa 0, 1 ó 2;

cada R^a y R^b representa independientemente H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1-5 átomos halo hasta perhalo; y además, opcionalmente sustituidos con 1 grupo seleccionado entre OH, oxo y alcoxiilo C_{1-6} ;

R^3 representa alquilo C_{1-6} o alqueniilo C_{2-6} , cada uno opcionalmente sustituido con 1-5 átomos halo hasta perhalo, y además, opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado entre OH, oxo y alcoxiilo C_{1-6} ;

R^4 representa H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1-3 átomos halo hasta perhalo y 1 anillo de fenilo.

Un aspecto de la invención que es de interés se refiere a compuestos de Fórmula I o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que el anillo A representa fenilo. En este aspecto de la invención, el resto de las variables son como se definen originalmente con respecto a la Fórmula I.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a compuestos de Fórmula I o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que el anillo A representa naftilo. En este aspecto de la invención, el resto de las variables son como se definen originalmente con respecto a la Fórmula I.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a compuestos de Fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R¹ representa H o se selecciona del grupo que consiste en halo seleccionado entre flúor o cloro; SCH₃; CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄ y alcoxilo C₁₋₆, estando las partes alquilo y alqueno de SCH₃, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄ y alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de flúor. En este aspecto de la invención, el resto de las variables son como se definen originalmente con respecto a la Fórmula I.

Más concretamente, un aspecto de la invención que es de interés se refiere a compuestos de Fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R¹ representa H o se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro; SCH₃; CN, alquilo C₁₋₄, OCH₃, estando las partes alquilo de SCH₃, alquilo C₁₋₄ y OCH₃ opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de flúor. En este aspecto de la invención, el resto de las variables son como se definen originalmente con respecto a la Fórmula I.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a compuestos de Fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R² representa H o se selecciona del grupo que consiste en halo seleccionado entre flúor o cloro; SCH₃; CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄ y alcoxilo C₁₋₆, estando las partes alquilo y alqueno de SCH₃, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄ y alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de flúor. En este aspecto de la invención, el resto de las variables son como se definen originalmente con respecto a la Fórmula I.

Más particularmente, un aspecto de la invención que es de interés se refiere a compuestos de Fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R² representa H o se selecciona del grupo que consiste en flúor, cloro; SCH₃; CN, alquilo C₁₋₄ y OCH₃, estando las partes alquilo de SCH₃, alquilo C₁₋₄ y OCH₃ opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de flúor. En este aspecto de la invención, el resto de las variables son como se definen originalmente con respecto a la Fórmula I.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a compuestos de Fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R³ representa un miembro seleccionado del grupo que consiste en: CH₃, etilo, *n*-propilo, *n*-, *s*- y *t*-butilo, y alilo. En este aspecto de la invención, el resto de las variables son como se definen originalmente con respecto a la Fórmula I.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a compuestos de Fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R⁴ se selecciona del grupo que consiste en: H, Me, Et, *n*-propilo, *n*-butilo y bencilo. En este aspecto de la invención, el resto de las variables son como se definen originalmente con respecto a la Fórmula I.

Un subconjunto particular de compuestos que es de interés se refiere a compuestos de Fórmula I, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

el anillo A representa un grupo fenilo o naftilo;
 cada R¹ y R² representa H o se selecciona del grupo que consiste en halo seleccionado entre flúor y cloro; SCH₃; CN, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄ y alcoxilo C₁₋₆, estando las partes alquilo y alqueno de SCH₃, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₄ y alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de flúor;
 R³ representa un miembro seleccionado del grupo que consiste en: CH₃, etilo, *n*-propilo, *n*-, *s*- y *t*-butilo, y alilo, y R⁴ se selecciona del grupo que consiste en: H, Me, Et, *n*-propilo, *n*-butilo y bencilo. En este aspecto de la invención, el resto de las variables son como se definen originalmente con respecto a la Fórmula I.

En las tablas y en los ejemplos que figuran en la presente memoria, se encuentran ejemplos de compuestos que pertenecen a la invención descrita en la presente memoria. También se incluyen las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en las tablas.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según lo descrito anteriormente con respecto a la Fórmula I en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de Fórmula I para su uso en el retraso de la aparición de la diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente mamífero que lo necesite.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de la hiperglucemia, diabetes o resistencia a la insulina en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino-dependiente en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento

de la obesidad en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento del síndrome X en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento.

5 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de un trastorno de lípidos seleccionado del grupo que consiste en dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, HDL bajo y LDL elevado en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de la aterosclerosis en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento.

10 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en: (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos de lípidos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles altos de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome X, y otras afecciones y trastornos en los que la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento.

20 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de Fórmula I para su uso en el retraso de la aparición de una afección seleccionada del grupo que consiste de (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles altos de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome X, y otras afecciones y trastornos en los que la resistencia a la insulina es un componente en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento.

25 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de Fórmula I para su uso en la reducción del riesgo de desarrollar una afección seleccionada del grupo que consiste en (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos de lípidos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles altos de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome X, y otras afecciones y trastornos en los que la resistencia a la insulina es un componente en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento.

30 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en:

35 (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos de lípidos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) niveles bajos de HDL, (11) niveles altos de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) restenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome de X, y otras afecciones y trastornos en los que la resistencia a la insulina es un componente, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento.

45 Los compuestos de Fórmula I se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usen en el tratamiento/la prevención/la supresión o la mejora de las enfermedades o afecciones para las que los compuestos de Fórmula I son útiles. Dichos otros fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad usadas comúnmente, por lo tanto, simultánea o consecutivamente con un compuesto de Fórmula I. Cuando un compuesto de Fórmula I se usa simultáneamente con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto de Fórmula I. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquéllas que también contienen uno o más ingredientes activos distintos, además de un compuesto de Fórmula I.

50 Los ejemplos de otros ingredientes activos que se pueden combinar con un compuesto de Fórmula I para el tratamiento o la prevención de la diabetes de tipo 2 y las otras afecciones descritas en la presente memoria, ya sea administrados por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen:

55 (a) agentes anti-obesidad tales como (1) secretores de la hormona del crecimiento, agonistas/antagonistas del receptor de secretores de la hormona del crecimiento tales como NN703, hexarelina, MK-0677, SM-130686, CP-424,391, L-692,429 y L-163,255, y tales como los descritos en las patentes estadounidenses n.º 5.536.716 y 6.358.951, solicitudes de patentes estadounidenses n.º 2002/049196 y 2002/022637 y las solicitudes PCT n.º WO 01/56592 y WO 02/32888; (2) inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B); (3) ligandos del receptor de cannabinoides tales como antagonistas o agonistas inversos del receptor de cannabinoide CB₁ tales

como rimonabant (Sanofi Synthelabo), AMT-251 y SR-14778 y SR 141716A (Sanofi Synthelabo), SLV-319 (Solvay), BAY 65-2520 (Bayer) y los descritos en las patentes estadounidenses n.º 5.532.237, 4.973.587, 5.013.837, 5.081.122, 5.112.820, 5.292.736, 5.624.941, 6.028.084, Solicitudes PCT n.º WO 96/33159, WO 98/33765, WO98/43636, WO98/43635, WO 01/09120, WO98/31227, WO98/41519, WO98/37061, WO00/10967, WO00/10968, WO97/29079, WO99/02499, WO 01/58869, WO 01/64632, WO 01/64633, WO 01/64634, WO02/076949, WO 03/007887, WO 04/048317 y WO 05/000809; y las solicitudes EPO n.º EP-658546, EP-656354, EP-576357; (4) agentes anti-obesidad serotoninérgicos tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina y sibutramina; (5) agonistas de β 3-adrenorreceptores tales como AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316.243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, Trecadrina, Zeneca D7114, SR 59119A y tales como los descritos en las solicitudes de patentes estadounidenses n.º 5.705.515 y 5.451.677, y las publicaciones de patente PCT WO94/18161, WO95/29159, WO97/46556, WO98/04526 y WO98/32753, WO 01/74782 y WO 02/32897; (6) inhibidores de la lipasa pancreática tales como orlistat (Xenical®), Triton WR1339, RHC80267, lipstatina, tetrahidrolipstatina, teasaponina, dietilumbellferil-fosfato y los descritos en la solicitud PCT n.º WO 01/77094; (7) antagonistas del neuropéptido Y1 tales como BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A, y los descritos en la patente estadounidense n.º 6.001.836 y publicaciones de patente PCT n.º WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173 y WO 01/89528; (8) antagonistas del neuropéptido Y5 tales como GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR226928, FR 240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A y JCF-104, y los descritos en las patentes estadounidenses n.º 6.057.335; 6.043.246; 6.140.354; 6.166.038; 6.180.653; 6.191.160; 6.313.298; 6.335.345; 6.337.332; 6.326.375; 6.329.395; 6.340.683; 6.388.077; 6.462.053; 6.649.624; y 6.723.847; las patentes europeas n.º EP-01010691 y EP-01044970; y las publicaciones de patente internacional PCT n.º WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 98/24768; WO 98/25907; WO 98/25908; WO 98/27063, WO 98/47505; WO 98/40356; WO 99/15516; WO 99/27965; WO 00/64880, WO 00/68197, WO 00/69849, WO 01/09120, WO 01/14376; WO 01/85714, WO 01/85730, WO 01/07409, WO 01/02379, WO 01/02379, WO 01/23388, WO 01/23389, WO 01/44201, WO 01/62737, WO 01/62738, WO 01/09120, WO 02/22592, WO 0248152 y WO 02/49648; WO 02/094825; WO 03/014083; WO 03/10191; WO 03/092889; WO 04/002986 y WO 04/031175; (9) antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina (MCH) tales como los descritos en los documentos WO 01/21577 y WO 01/21169; (10) antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina 1 (MCH1R) tales como T-226296 (Takeda) y los descritos en las solicitudes de patente PCT n.º WO 01/82925, WO 01/87834, WO 02/051809, WO 02/06245, WO 02/076929, WO 02/076947, WO 02/04433, WO 02/51809, WO 02/083134, WO 02/094799, WO 03/004027, y la solicitud de patente japonesa n.º JP 13226269 y JP 2004-139909; (11) agonista/antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina 2 (MCH2R); (12) antagonistas del receptor de la orexina 1 tales como SB-334867-A y los descritos en las solicitudes de patente PCT n.º WO 01/96302, WO 01/68609, WO 02/51232 y WO 02/51838; (13) inhibidores de la recaptación de la serotonina tales como la fluoxetina, paroxetina y sertralina, y los descritos en la solicitud de patente estadounidense n.º 6.365.633 y en las solicitudes de patente PCT n.º WO 01/27060 y WO 01/162341; (14) agonistas de la melanocortina tales como Melanotan II, CHIR86036 (Chiron), ME-10142 y ME-10145 (Melacure), CHJR86036 (Chiron); PT-141 y PT-14 (Palatin); (15) otros agonistas de MC4R (receptor de melanocortina 4) tales como los descritos en las patentes estadounidenses n.º 6.410.548; 6.294.534; 6.350.760; 6.458.790; 6.472.398; 6.376.509; y 6.818.658, publicación de patente estadounidense n.º US2002/0137664; US2003/0236262; US2004/009751; US2004/0092501 y las solicitudes PCT n.º WO 99/64002; WO 00/74679; WO 01/70708; WO 01/70337; WO 01/74844; WO 01/91752; WO 01/991752; WO 02/15909; WO 02/059095; WO 02/059107; WO 02/059108; WO 02/059117; WO 02/067869; WO 02/068387, WO 02/068388, WO 02/067869, WO 02/11715, WO 02/12166, WO 02/12178, WO 03/007949; WO 03/009847; WO 04/024720; WO 04/078716; WO 04/078717; WO 04/087159; WO 04/089307 y WO 05/009950; (16) agonistas de 5HT-2; (17) agonistas de 5HT2C (receptor 2C de la serotonina) tales como BVT933, DPCA37215, WAY161503, R-1065 y la patente estadounidense n.º 3.914.250 y las solicitudes PCT n.º WO 02/36596, WO 02/48124, WO 02/10169, WO 01/66548, WO 02/44152, WO 02/51844, WO 02/40456 y WO 02/40457; (18) antagonistas de galanina; (19) agonistas de CCK; (20) agonistas de CCK-1 (agonistas de colecistoquinina-A) tales como AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 y SR146131, y los descritos en la patente estadounidense n.º 5.739.106; (21) agonistas de GLP-1; (22) agonistas de la hormona de liberación de corticotropina; (23) moduladores del receptor de histamina 3 (H3); (24) antagonistas/agonistas inversos del receptor de histamina 3 (H3) tales como hioperamida, N-(4-pentenil)carbamato de 3-(1H-imidazol-4-il)propilo, clobenpropit, iodofenpropit, imoproxifan, GT2394 (Gliatech) y aquéllos descritos y revelados en la solicitud PCT n.º WO 02/15905, y O-[3-(1H-imidazol-4-il)propanol]carbamatos (Kiec-Kononowicz, K. *et al.*, *Pharmazie*, 55:349-55 (2000)), antagonistas del receptor de la histamina H3 que contienen piperidina (Lazewska, D. *et al.*, *Pharmazie*, 56:927-32 (2001)), derivados de benzofenona y compuestos relacionados (Sasse, A. *et al.*, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 334:45-52 (2001)), fenilcarbamatos N-sustituídos (Reidemeister, S. *et al.*, *Pharmazie*, 55:83-6 (2000)) y derivados de proxifano (Sasse, A. *et al.*, *J. Med. Chem.* 43:3335-43 (2000)); (25) inhibidores de la β -hidroxi-esteroides deshidrogenasa 1 (β -HSD-1); (26) inhibidores de la PDE (fosfodiesterasa) tales como teofilina, pentoxifilina, zaprinast, sildenafil, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram y cilomilast; (27) inhibidores de la fosfodiesterasa-3B (PDE3B); (28) inhibidores del transporte de NE (norepinefrina) tales como GW 320659, despiramina, talsupram y nomifensina; (29) antagonistas del receptor de grelina tales como los descritos en las solicitudes PCT n.º WO 01/87335 y WO 02/08250; (30) leptina, incluyendo la leptina humana recombinante (PEG-OB, Hoffman La Roche) y la leptina

humana de metionilo recombinante (Amgen); (31) derivados de leptina tales como los descritos en las patentes estadounidenses n.º 5.552.524, 5.552.523, 5.552.522, 5.521.283, y las publicaciones internacionales PCT n.º WO 96/23513, WO 96/23514, WO 96/23515, WO 96/23516, WO 96/23517, WO 96/23518, WO 96/23519 y WO 96/23520; (32) otros agonistas de BRS3 (receptor de bombesina de subtipo 3) tales como [D-Phe6,beta-Ala11,Phe13,Nle14]Bn(6-14) y [D-Phe6,Phe13]Bn(6-13)propilamida, y los compuestos revelados en *Pept. Sci.*, agosto de 2002; 8(8): 461-75); (33) CNTF (factores neurotróficos ciliares) tales como GI-181771 (Glaxo-SmithKline), SR146131 (Sanofi Synthelabo), butabindida, PD170.292 y PD 149164 (Pfizer); (34) derivados de CNTF tales como axoquina (Regeneron) y los descritos en las solicitudes PCT n.º WO 94/09134, WO 98/22128 y WO 99/43813; (35) inhibidores de la recaptación de monoamina tales como sibutramina y los descritos en las patentes estadounidenses n.º 4.746.680, 4.806.570 y 5.436.272, la publicación de patente estadounidense n.º 2002/0006964 y las solicitudes PCT n.º WO 01/27068 y WO 01/62341; (36) activadores de UCP-1, 2 ó 3 (proteína de desacoplamiento 1) tales como ácido fitánico, 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftalenil)-1-propenil]benzoico (TTNPB), ácido retinoico y los descritos en la solicitud de patente PCT n.º WO 99/00123; (37) agonistas de la hormona tiroidea β tales como KB-2611 (KaroBioBMS) y los descritos en la solicitud PCT n.º WO 02/15845 y la solicitud de patente japonesa n.º JP 2000256190; (38) inhibidores de FAS (ácido graso sintasa) tales como Cerulenina y C75; (39) inhibidores de DGAT1 (diacilglicerol aciltransferasa 1); (40) inhibidores de DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa 2); (41) inhibidores de ACC2 (acetil-CoA carboxilasa 2); (42) antagonistas de glucocorticoides; (43) acil-estrógenos tales como oleoil-estrone, revelados en del Marg-Grasa, M. *et al*, *Obesity Research*, 9:202-9 (2001); (44) inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP-IV) tales como tiazoliduro de isoleucina, pirroliduro de valina, NVP-DPP728, LAF237, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444 y sitagliptina; y los compuestos descritos en la patente estadounidense n.º 6.699.871 y las solicitudes de patente internacional n.º WO 03/004498; WO 03/004496; EP 1 258 476; WO 02/083128; WO 02/062764; WO 03/000250; WO 03/002530; WO 03/002531; WO 03/002553; WO 03/002593; WO 03/000180 y WO 03/000181; (46) inhibidores del transportador de dicarboxilato; (47) inhibidores del transportador de glucosa; (48) inhibidores del transportador de fosfato; (49) Metformina (Glucophage®), y (50) Topiramato (Topimax®); y (50) péptido YY, PYY 3-36, análogos del péptido YY, derivados y fragmentos tales como BIM-43073D, BIM-43004C (Olitvak, DA *et al*, *Dig. Dis. Sci.* 44 (3) :643-48 (1999)), y los descritos en los documentos US 5.026.685, US 5.604.203, US 5.574.010, US 5.696.093, US 5.936.092, US 6.046.162, US 6.046.167, US 6.093.692, US 6.225.445, US 5.604.203, US 4.002.531, US 4.179.337, US 5.122.614, US 5.349.052, US 5.552.520, US 6.127.355, WO 95/06058, WO 98/32466, WO 03/026591, WO 03/057235, WO 03/027637 y WO 2004/066966; (51) agonistas del receptor del neuropéptido Y2 (NPY2) tales NPY3-36, N-acetil[Leu(28,31)]NPY 24-36, TASP-V y ciclo-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (52) agonistas del neuropéptido Y4 (NPY4) tales como péptido pancreático (PP) según lo descrito en Batterham *et al*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88:3989-3992 (2003) y otros agonistas de Y4 tales como 1229U91; (54) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 tales como etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib, BMS347070, tiracoxib o JTE522, ABT963, CS502 y GW406381, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; (55) antagonistas del neuropéptido Y1 (NPY1) tales como BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A y los descritos en la patente estadounidense n.º 6.001.836 y las solicitudes PCT n.º WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173 y WO 01/89528; (56) antagonistas de opioides tales como nalmefeno (REVEX®), 3-metoxinaltrexona, naloxona, naltrexona y los descritos en: solicitud PCT n.º WO 00/21509; (57) inhibidores de 11 β HSD-1 (11-beta hidroxiesteroide-deshidrogenasa de tipo 1) tales como BVT 3498, BVT 2733 y los descritos en el documento WO 01/90091, WO 01/90090, WO 01/90092 y la patente estadounidense n.º 6.730.690 y la publicación estadounidense n.º US 2004-0133011; y (58) aminorex; (59) amfecloral; (60) anfetamina; (61) benzfetamina; (62) clorfentermina; (63) clobenzorex; (64) cloforex; (65) clominorex; (66) clortermina; (67) cicloxedrina; (68) dextroamfetamina; (69) difemetoxidina, (70) N-etilamfetamina; (71) fenbutrazato; (72) fenisorex; (73) fenproporex; (74) fludorex; (75) fluminorex; (76) furfuralmetilamfetamina; (77) levamfetamina; (78) levofacetoperano; (79) mefenorex; (80) metamcepramona; (81) metanfetamina; (82) norpseudoefedrina; (83) pentorex; (84) fendimetrazina; (85) fenmetrazina; (86) picilorex; (87) Phytopharm 57; (88) zonisamida, (89) neuromedina U y análogos o derivados de la misma; (90) oxintomodulina y análogos o derivados de la misma, (91) antagonistas del receptor de de neuroquinina-1 (antagonistas de NK-1) tales como los compuestos descritos en las patentes estadounidenses n.º 5.162.339, 5.232.929, 5.242.930, 5.373.003, 5.387.595, 5.459.270, 5.494.926, 5.496.833, y 5.637.699, y Qnexa (92), y

(e) agentes para dejar de fumar tales como un agonista de la nicotina o un agonista parcial de la nicotina tal como vareniclina, o un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO) u otro ingrediente activo que demuestra ser eficaz en ayudar a abandonar el hábito de fumar; por ejemplo, un antidepresivo tal como bupropión, doxepina, ornortriptilina; o un ansiolítico tal como buespirona o clonidina

Los compuestos específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: simvastatina, mevastatina, ezetimibe, atorvastatina, sitagliptina, meformina, sibutramina, orlistat, Qnexa, topiramato, naltrexona, bupropión, fentermina y losartán, losartan con hidroclorotiazida. Los antagonistas/agonistas inversos de CB1 específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen aquellos descritos en el documento WO03/077847, entre los que se incluyen: N-[3-(4-clorofenil)-2(S)-fenil-1(S)-metilpropil]3-2-(4-trifluorometil-2-pirimidiloxi)-2-metilpropanamida, N-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida, N-[3-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida y sus sales farmacéuticamente aceptables; así como aquellos descritos en el documento

WO05/000809, que incluye los siguientes: 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidín-3-ilidén}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanenitrilo, 1-{1-[1-(4-clorofenil)pentil]azetidín-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol, 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo, 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo, 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropil]azetidín-1-il}metil)benzonitrilo, 3-((1S)-1-{1-[(S)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidín-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)5-fluorobenzonitrilo, 3-[(S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4H-1,2,4-triazol-4-il)fenil]-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil]benzonitrilo y 5-((4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)tiofen-3-carbonitrilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables; así como: 3-[(S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(3-[(1S)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fluorofenil]-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il)(4-clorofenil)metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(4-cianofenil){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(3-[(1S)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fluorofenil]-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il)(4-cianofenil)metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(4-cianofenil){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(4-cianofenil){3-[(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil]benzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-[(S)-(4-cianofenil){3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-metil]azetidín-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorofenil)-1-*H*-tetrazol, 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorofenil)-1-*H*-tetrazol, 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidín-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorofenil)-2-metil-2-*H*-tetrazol, 3-[(4-clorofenil){3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-metil-2-*H*-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil]benzonitrilo, 3-[(4-clorofenil){3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1-metil-1-*H*-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil]benzonitrilo, 3-[(4-cianofenil){3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1-metil-1-*H*-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil]benzonitrilo, 3-[(4-cianofenil){3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-metil-2-*H*-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil]benzonitrilo, 5-(3-[(S)-(3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il)(4-clorofenil)metil]fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona, 3-[(1S)-1-(1-[(S)-(4-clorofenil){3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil]azetidín-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-[(S)-(4-cianofenil){3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil]azetidín-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-[(S)-(4-clorofenil){3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil]azetidín-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-[(S)-(4-clorofenil){3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil]azetidín-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-[(S)-(4-cianofenil){3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]azetidín-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-[(S)-(4-cianofenil){3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]azetidín-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 5-[3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona, 5-[3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il}metil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona, 4-((S)-(3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidín-1-il){3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil)benzonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los antagonistas de NPY5 específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: 3-oxo-*N*-(5-fenil-2-pirazinil)-espiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin]-1'-carboxamida, 3-oxo-*N*-(7-trifluorometilpirido[3,2-*b*]piridin-2-il)espiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin]-1'-carboxamida, *N*-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro[isobenzofuran-1(3*H*),4'-piperidin]-1'-carboxamida, *trans*-3'-oxo-*N*-(5-fenil-2-pirimidinil)espiro[ciclohexano-1,1'(3'*H*)-isobenzofuran]-4-carboxamida, *trans*-3'-oxo-*N*-[1-(3-quinolil)-4-imidazolil]espiro[ciclohexano-1,1'(3'*H*)-iso-benzofuran]-4-carboxamida, *trans*-3-oxo-*N*-(5-fenil-2-pirazinil)espiro[4-azaiso-benzofuran-1(3*H*),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, *trans*-*N*-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro[5-azaisobenzofuran-1(3*H*),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, *trans*-*N*-[5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro[5-azaisobenzofuran-1(3*H*),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, *trans*-*N*-[1-(3,5-difluorofenil)-4-imidazolil]-3-oxoespiro[7-azaisobenzofuran-1(3*H*),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, *trans*-3-oxo-*N*-(1-fenil-4-pirazolil)espiro[4-azaisobenzofuran-1(3*H*),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, *trans*-*N*-[1-(2-fluorofenil)-3-pirazolil]-3-oxoespiro[6-azaisobenzofuran-1(3*H*),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, *trans*-3-oxo-*N*-(1-fenil-3-pirazolil)espiro[6-azaisobenzofuran-1(3*H*),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, *trans*-3-oxo-*N*-(2-fenil-1,2,3-triazol-4-il)espiro[6-azaisobenzofuran-1(3*H*),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables.

Los inhibidores de ACC-1/2 específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: 1'-[(4,8-dimetoxiquinolín-2-il)carbonil]-6-(1-*H*-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; 5-(1'-[(4,8-dimetoxiquinolín-2-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il)-2-*H*-tetrazol-2-il)metil-pivalato; ácido 5-{1'-[(8-ciclopropil-4-metoxiquinolín-2-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico; 1'-(8-metoxi-4-morfolin-4-il-2-naftoil)-6-(1-*H*-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; y 1'-[(4-etoxi-8-etilquinolín-2-il)carbonil]-6-(1-*H*-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables. Los compuestos antagonistas de MCH1R específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: 1-{4-[(1-etilazetidín-3-il)oxi]fenil}-4-[(4-fluorobenzil)oxi]piridin-2(1*H*)-ona, 4-[(4-fluorobenzil)oxi]-1-{4-[(1-isopropilazetidín-3-il)oxi]fenil}piridin-2(1*H*)-ona, 1-{4-(azetidín-3-iloxi)fenil}-4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]piridin-2(1*H*)-ona, 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{4-[(1-etilazetidín-3-il)oxi]fenil}piridin-2(1*H*)-ona, 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{4-[(1-propilazetidín-3-il)oxi]fenil}piridin-2(1*H*)-ona y 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-(4-[(2S)-1-etilazetidín-2-il]metoxi)fenil}piridin-2(1*H*)-ona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los inhibidores de DP-IV específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención se seleccionan entre 7-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina. En particular, el compuesto de Fórmula I se combina favorablemente con 7-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

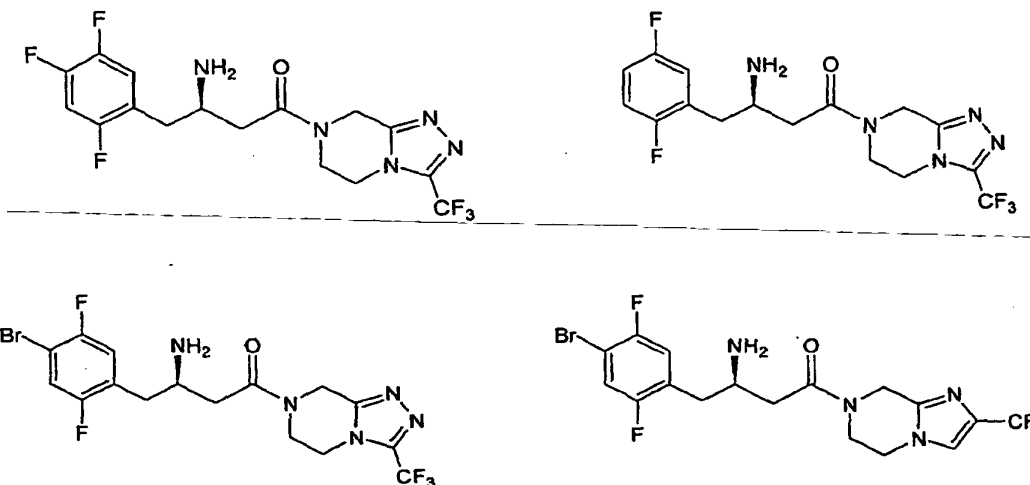
Los antagonistas/agonistas inversos de H3 (histamina H3) específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen aquéllos descritos en el documento WO05/077905, entre los que se incluyen: 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-etilpirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-metilpirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 2-etil-3-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 2-metil-3-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2,5-dimetil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-metil-5-trifluorometil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-5-metoxi-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-7-fluoro-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-6-metoxi-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-6-fluoro-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-8-fluoro-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclopentil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-metilpirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-6-fluoro-2-metilpirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-etilpirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-metoxi-2-metil-3-(4-{3-(1-piperidinil)propoxi}fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-metoxi-2-metil-3-(4-{3-(1-pirrolidinil)propoxi}fenil)pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, 2,5-dimetil-3-(4-{3-(1-pirrolidinil)propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona, 2-metil-3-(4-{3-(1-pirrolidinil)propoxi}fenil)-5-trifluorometil-4(3H)-quinazolinona, 5-fluoro-2-metil-3-(4-{3-(1-piperidinil)propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona, 6-metoxi-2-metil-3-(4-{3-(1-piperidinil)propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona, 5-metoxi-2-metil-3-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona, 7-metoxi-2-metil-3-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona, 2-metil-3-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 5-fluoro-2-metil-3-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona, 2-metil-3-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-metoxi-2-metil-3-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona, 6-metoxi-2-metil-3-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los agonistas de CCK1R específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: ácido 3-(4-[(1-(3-etoxifenil)-2-(4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]carbonil)-1-piperazinil]-1-naftoico; ácido 3-(4-[(1-(3-etoxifenil)-2-(2-fluoro-4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]carbonil)-1-piperazinil]-1-naftoico; ácido 3-(4-[(1-(3-etoxifenil)-2-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il]carbonil)-1-piperazinil]-1-naftoico; ácido 3-(4-[(1-(3-etoxifenil)-2-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il]carbonil)-1-piperazinil]-1-naftoico; y ácido 3-(4-[(1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il]carbonil)-1-piperazinil]-1-naftoico; y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los agonistas de MC4R específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: 1) (5S)-1'-[(3R,4R)-1-terc-butil-3-(2,3,4-trifluorofenil)piperidin-4-il]carbonil]-3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-5H-espiro[furo[3,4-fc]piridina-7,4'-piperidina]; 2) (5R)-1'-[(3R,4R)-1-terc-butil-3-(2,3,4-trifluorofenil)piperidin-4-il]carbonil]-3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-5H-espiro[furo[3,4-fc]piridina-7,4'-piperidina]; 3) 2-(1'-[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil)-3-cloro-2-metil-5H-espiro[furo[3,4-fc]piridina-7,4'-piperidin]-5-il)-2-metilpropanenitrilo; 4) 1'-[(3S,4R)-1-terc-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil)-3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-5H-espiro[furo[3,4-fc]piridina-7,4'-piperidina]; 5) N-[(3R,4R)-3-((3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil]-1'-H,5H-espiro[furo[3,4-fc]piridina-7,4'-piperidin]-1-il]carbonil)-4-(2,4-difluorofenil)-ciclopentil]-N-metiltetrahidro-2H-piran-4-amina; 6) 2-[3-cloro-1'-((1R,2R)-2-(2,4-difluorofenil)-4-[metil(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino]-ciclopentil]-carbonil)-2-metil-5H-espiro[furo[3,4-fc]piridina-7,4'-piperidin]-5-il]-2-metil-propano-nitrilo; y sus sales farmacéuticamente aceptables. Además, los antagonistas del receptor de neuroquinina-1 (NK-1) se pueden emplear favorablemente en combinación con un compuesto de la presente invención. Los antagonistas del receptor de NK-1 de uso en la presente invención se encuentran completamente descritos en la técnica. Los antagonistas del receptor de NK-1 específicos de uso en la presente invención incluyen: (±)-(2R3R,2S3S)-N-[[2-ciclopropoxi-5-(trifluorometoxi)-fenil]metil]-2-fenilpiperidin-3-amina; 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina; aperpitant; CJ17493; GW597599; GW679769; R673; RO67319; R1124; R1204; SSR146977; SSR240600; T-2328; y T2763; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de otros agentes anti-obesidad que se pueden emplear en combinación con un compuesto de fórmula (I) se describen en "Patent focus on new anti-obesity agents," *Exp. Opin. Ther. Patents*, 10: 819-831 (2000); "Novel anti-obesity drugs", *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9: 1317-1326 (2000); y "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity", *Exp. Opin. Ther. Patents*, 11: 1677-1692 (2001). El papel del neuropéptido Y en la obesidad se describe en *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9:1327-1346 (2000). Los ligandos de los receptores de cannabinoides se describen en *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9:1553-1571 (2000).

La revelación también se refiere a un procedimiento para tratar una afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmula I según lo descrito anteriormente y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

- 5 Más particularmente, la revelación también se refiere a un procedimiento para tratar una afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmula I según lo descrito anteriormente y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.
- 10 Aún más particularmente, la revelación también se refiere a un procedimiento para tratar una afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmula I según lo descrito anteriormente y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada del grupo que consiste en lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, ZD 4522 y rivastatina.
- 15 La revelación también se refiere a un procedimiento para reducir el riesgo de desarrollar una afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, aterosclerosis, niveles bajos de HDL, niveles elevados de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, y los secuelas de dichas afecciones, que comprende administrar a un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de Fórmula I según lo descrito anteriormente y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
- 20 La revelación también se refiere a un procedimiento para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de Fórmula I según lo descrito anteriormente y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.
- 25 Más particularmente, la revelación también se refiere a un procedimiento para retrasar la aparición de, o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de Fórmula I según lo descrito anteriormente y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.
- 30 Aún más particularmente, la revelación también se refiere a un procedimiento para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de Fórmula I según lo descrito anteriormente y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada del grupo que consiste en: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, ZD-4522 y rivastatina.
- 35 Incluso más particularmente, la revelación también se refiere a un procedimiento para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de Fórmula I según lo descrito anteriormente y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es simvastatina.
- 40 La revelación también se refiere a un procedimiento para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de Fórmula I como se describió anteriormente y un inhibidor de la absorción del colesterol. Más particularmente, la revelación también se refiere a un procedimiento para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de Fórmula I según lo descrito anteriormente y un inhibidor de la absorción del colesterol, en el que el inhibidor de la absorción de colesterol es ezetimiba.
- 45 La revelación también se refiere a un procedimiento para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar las otras enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de Fórmula I según lo descrito anteriormente y un inhibidor de la absorción del colesterol.
- 50 Más particularmente, la revelación también se refiere a un procedimiento para retrasar el inicio o reducir el riesgo de desarrollar las otras enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente en un paciente humano que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente cantidades eficaces de un compuesto de Fórmula I según lo descrito anteriormente y un inhibidor de la absorción del colesterol, en el que el inhibidor de la absorción del colesterol es ezetimiba.
- 55 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de Fórmula I según lo descrito anteriormente; (2) un compuesto seleccionado de la lista proporcionada anteriormente en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica que es de interés se compone de un compuesto de Fórmula I según lo descrito en la presente memoria, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en combinación con un inhibidor de DPP-IV seleccionado del grupo que consiste en:



5

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Isómeros ópticos - Diastereómeros - Isómeros geométricos - Tautómeros

10 Muchos de los compuestos de Fórmula I contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, se presentan como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. La presente invención incluye la totalidad de dichas formas isoméricas de los compuestos, en forma pura así como en mezclas.

Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria contienen enlaces dobles olefínicos y, a menos que se especifique lo contrario, se entiende que incluyen isómeros geométricos tanto *E* como *Z*.

15 Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, denominados tautómeros. Dicho ejemplo puede ser una cetona y su forma de enol conocida como tautómeros ceto y enol. Los tautómeros individuales, así como las mezclas de los mismos están englobados con los compuestos de Fórmula I.

Salas y solvatos

20 Las sales y los solvatos de los compuestos de Fórmula I están incluidos en la presente invención. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir bases o ácidos farmacéuticamente aceptables sustancialmente no tóxicos que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos, así como sales que se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, litio, magnesio, sales mangánicas, manganesa, 25 potasio, sodio, cinc y similares. Se prefieren particularmente las sales amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico tales como arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etil-morfolina, *N*-etilpiperidina, glucamina, 30 glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina.

35 Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales se pueden preparar a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético bencenosulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múccico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, *p*-toluenosulfónico.

Se prefieren particularmente los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

40 Los solvatos como se usan en la presente memoria se refieren al compuesto de Fórmula I o una sal del mismo en asociación con un disolvente tal como agua. Los ejemplos representativos incluyen hidratos, hemihidratos, trihidratos.

Las referencias a los compuestos de Fórmula I pretenden incluir las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables.

La revelación también se refiere a un procedimiento para inhibir la actividad de glucagón antagonizando el receptor de glucagón, reduciendo así la tasa de gluconeogénesis y glucogenolisis, y la concentración de glucosa en plasma.

- 5 Los compuestos de Fórmula I se pueden usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de estados patológicos en mamíferos asociados con niveles elevados de glucosa, que se componen de la combinación del compuesto de Fórmula I con los materiales transportadores para proporcionar el medicamento.

Intervalos de dosis

- 10 La dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de Fórmula I variará, por supuesto, con la naturaleza o la gravedad de la afección que se vaya a tratar, del compuesto seleccionado en particular y de su vía de administración. También variará en función de la edad, del peso y de la respuesta de cada paciente. En general, el intervalo de dosis diaria se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal, preferentemente, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg, y más preferentemente, de 0,1 a 10 mg por kg, en una sola dosis o dosis divididas. En algunos casos, puede ser necesario usar dosis fuera de estos límites. Las expresiones "cantidad eficaz", "cantidad eficaz antidiabética" y el resto de expresiones que aparecen a lo largo de la solicitud que tratan la cantidad de compuesto que se va a usar se refieren a los intervalos de dosis proporcionadas, teniendo en cuenta cualquier variación necesaria fuera de estos intervalos, según lo determinado por el médico experto.

- 20 Dosis representativas de los compuestos de la Fórmula I, así como las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para adultos varían de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,0 g por día, preferentemente, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, en dosis únicas o divididas. Los ejemplos de dosis adecuadas incluyen 0,1 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg y dosis similares. Las dosis representativas de los compuestos usados en combinación con los compuestos de Fórmula I son conocidas, o su determinación se puede realizar por los expertos en la técnica teniendo en cuenta la descripción proporcionada en la presente memoria.

- 25 Cuando se emplea la administración intravenosa u oral, un intervalo de dosis representativo es de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg (preferentemente, de 0,01 mg a aproximadamente 10 mg) de un compuesto de Fórmula I por kg de peso corporal al día, y más preferentemente, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg de un compuesto de Fórmula I por kg de peso corporal al día.

- 30 Cuando se usa en combinación con otros agentes, las dosis mencionadas anteriormente para el antagonista de glucagón se proporcionan junto con la dosis habitual de la otra medicación. Por ejemplo, cuando se incluye un inhibidor de DPP-IV, tal como los descritos en la patente estadounidense n.º 6.699.871 B1, el inhibidor de DPP-IV se puede usar en una cantidad que varía de aproximadamente 1,0 mg hasta tanto como aproximadamente 1.000 mg, preferentemente, de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 250 mg, y en particular, aproximadamente 50 mg o aproximadamente 100 mg, administrados en dosis diarias únicas o en dosis divididas según sea apropiado. De manera similar, cuando el antagonista del receptor de glucagón se usa en combinación con un antagonista/agonista inverso de CB1, el antagonista/agonista inverso de CB1 se puede usar en una cantidad que varía de tan poco como aproximadamente 0,1 mg a tanto como aproximadamente 1.000 mg, más particularmente, en una cantidad que varía de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 100 mg, e incluso más particularmente, en una cantidad de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 10 mg, administrados en dosis diarias únicas o en dosis divididas según sea apropiado. Los ejemplos de las dosis de antagonista/agonista inverso de CB1 incluyen 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg y 10 mg.

Composiciones farmacéuticas

- 45 Según lo mencionado anteriormente, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula I o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "composición" engloba un producto que comprende el/los ingredientes activo/s e inerte/s, (excipientes farmacéuticamente aceptables) que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más ingredientes cualquiera, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones entre los ingredientes.
- 50 Preferentemente, la composición se compone de un compuesto de Fórmula I en una cantidad que es eficaz para tratar, prevenir o retrasar la aparición de la diabetes mellitus de tipo 2, en combinación con el vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 55 Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente, a un ser humano una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se puede emplear la vía oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similar. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares, prefiriéndose los comprimidos orales.

En la preparación de composiciones orales, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares, en el caso de los líquidos orales, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares, en el caso de sólidos orales, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos. Se prefieren las preparaciones orales sólidas. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosas. Si se desea, los comprimidos pueden ser revestidos mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas.

Además de las formas de dosificación comunes expuestas anteriormente, los compuestos de Fórmula I también se pueden administrar mediante medios de liberación controlada y/o dispositivos de administración tales como los descritos en las patentes estadounidenses n.º 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 3.630.200 y 4.008.719.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades diferenciadas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada una cantidad predeterminada del ingrediente activo en forma de polvo o gránulos o en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. Dichas composiciones se pueden preparar mediante cualquier procedimiento farmacéutico aceptable. La totalidad de dichos procedimientos incluye la etapa de combinar el/los ingrediente/s activo/s con los componentes transportadores. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el/los ingrediente/s activo/s con un componente transportador líquido o sólido finamente dividido y, a continuación, si es necesario, manipulando la mezcla en la forma de producto deseada. Por ejemplo, un comprimido puede prepararse mediante compresión o moldeo. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo polvo suelto o gránulos que contengan el/los ingrediente/s activo/s opcionalmente mezclado/s con uno o más excipientes, por ejemplo, aglutinantes, lubricantes, diluyentes, tensioactivos y dispersantes. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un líquido inerte. Lo deseable es que cada comprimido pueda contener, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,0 g del ingrediente activo y que cada sello o cápsula contenga de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo.

Los siguientes son ejemplos de formas de dosificación farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula I:

Suspensión inyectable (im.)	mg/ml	Comprimido	mg/comprimido
Compuesto de fórmula 1	10,0	Compuesto de Fórmula 1	25,0
Metilcelulosa	5,0	Celulosa microcristalina	415
Tween 80	0,5	Povidona	14,0
Alcohol bencílico	9,0	Almidón pregelatinizado	4,35
Cloruro de benzalconio	1,0	Estearato de magnesio	2,5
Agua para inyección	t.d. 1,0 ml	Total	500 mg

Cápsula	mg/cápsula	Aerosol	Por bote
Compuesto de fórmula 1	25,0	Compuesto de Fórmula 1	250 mg
Lactosa	735	Lecitina, NF lic. conc.	1,2 mg
Estearato de Mg	1,5	Triclorometano, NF	4,025 g
Total	600 mg	Diclorodifluorometano, NF	12,15 g

Terapia de combinación

Como se ha descrito anteriormente, los compuestos de Fórmula I se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevenimiento/retraso del inicio de la diabetes mellitus de tipo 2, así como otras enfermedades y afecciones descritas en la presente memoria para las que son útiles los compuestos de Fórmula I. Se pueden administrar otros fármacos, por una vía y en una cantidad comúnmente usadas, simultánea o consecutivamente con un compuesto de Fórmula I. Cuando un compuesto de Fórmula I se usa simultáneamente con uno o más fármacos distintos, se prefiere una composición de combinación farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto de Fórmula I. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquéllas que contienen alternativamente uno o más ingredientes activos diferentes, además de un compuesto de Fórmula 1. Los ejemplos de otros ingredientes activos que se pueden combinar con un compuesto

de Fórmula I, ya sea administrados por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, pero sin limitación: (a) biguanidas (por ejemplo, buformina, metformina, fenformina), (b) agonistas de PPAR (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona), (c) insulina, (d) somatostatina, (e) inhibidores de alfa glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, miglitol, acarbosa), (f) inhibidores de DPP-IV tales como sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y similares, tales como los descritos en la patente estadounidense n.º 6.699.871B1 concedida el 2 de marzo de 2004 (g) moduladores de LXR y (h) secretores de insulina (por ejemplo, acetohexamida, carbutamida, clorpropamida, glibornurida, gliclazida, glimerpirida, glipizida, gliquidina, glisoxepid, gliburida, glihexamida, glipinamida, fenbutamida, tolazamida, tolbutamida, tolclclamida, nateglinida y repaglinida) e inhibidores de CB1 tales como rimonabant y los compuestos revelados en el documento WO03/077847A2 publicado el 25 de septiembre de 2003 y en el documento WO05/000809 A1 publicado el 6 de enero de 2005.

La relación en peso entre el compuesto de Fórmula I y el segundo ingrediente activo puede variar dentro de amplios límites y depende de la dosis eficaz de cada ingrediente activo. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Así pues, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la Fórmula I con un agonista de PPAR, la relación en peso entre el compuesto de la Fórmula I y el agonista de PPAR variará generalmente de aproximadamente 1.000:1 a aproximadamente 1:1.000, preferentemente, de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la Fórmula I y otros ingredientes activos generalmente también estarán dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, se deberá usar una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

Para los productos combinados, el compuesto de Fórmula I puede combinarse con otros ingredientes activos cualquiera y luego añadirse a los ingredientes transportadores; alternativamente, se puede variar el orden de la mezcla.

Los compuestos de Fórmula I se pueden sintetizar de acuerdo con los esquemas generales proporcionados a continuación, en los que R¹-R⁴ y A son como se definen anteriormente, teniendo en cuenta los ejemplos específicos que se proporcionan. En los esquemas de síntesis, se usan abreviaturas con los siguientes significados, a no ser que se indique lo contrario:

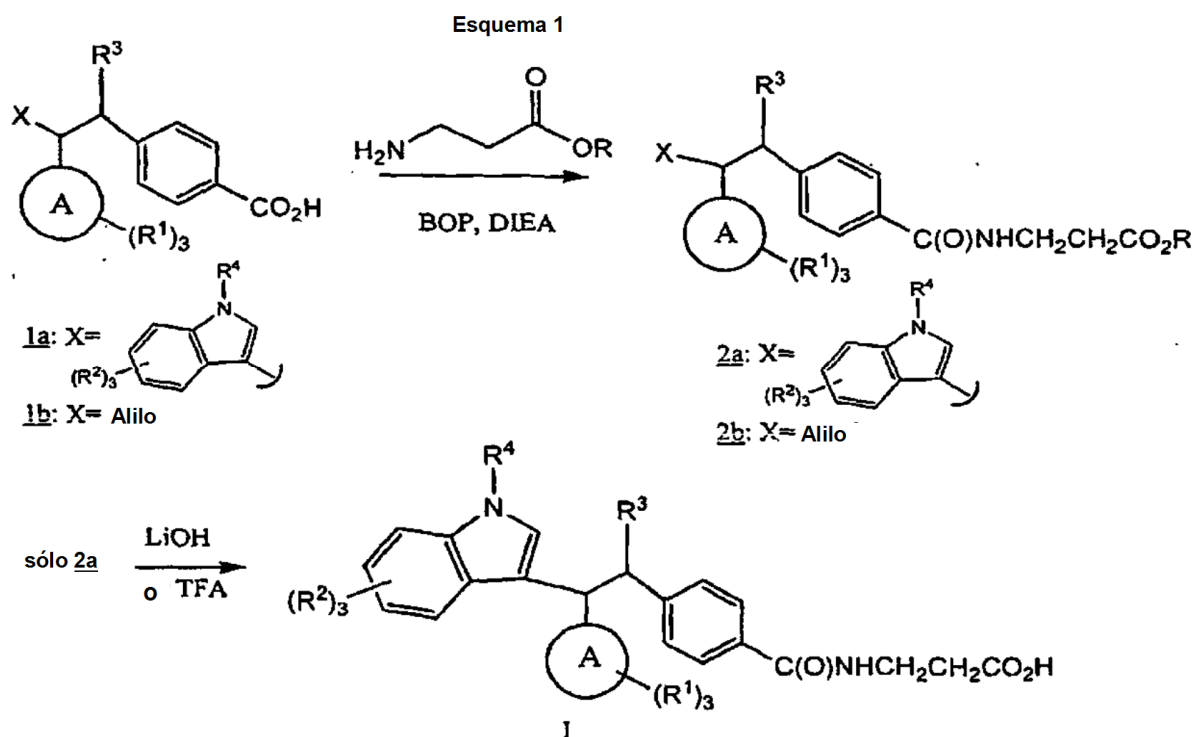
ac. = acuoso	BuLi, <i>n</i> -BuLi = <i>n</i> -butil-litio
Bu = butilo, <i>t</i> -Bu = <i>t</i> -butilo	Bn y BnZl = bencilo
BOC, Boc = <i>t</i> -butiloxicarbonilo	CBZ, Cbz = benciloxicarbonilo
COD = ciclooctadieno	DCM = diclorometano
CDI = carbonil-diimidazol	DIAD = diisopropilazodicarboxilato
DCC = dicitclohexilcarbodiimida	DMAP = 4-dimetilaminopiridina
DIEA = diisopropiletilamina	DMF = <i>N,N</i> -dimetilformamida
DMAC, DMA = dimetilacetamida	EtOH = etanol
EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida	EM BRA = Espectrometría de Masas por Bombardeo Rápido de Átomos
Dppf = 1,1'-bis(difenilfosfil)ferroceno	CL-EM = Cromatografía de Líquidos – Espectrometría de Masas
EtOAc = acetato de etilo	CLAR = Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución
eq. = equivalente(s)	LAH =Hidruro de litio y aluminio
HOAc = ácido acético	ESI = ionización por electronebulización
HOBT, HOBT = hidroxibenzotriazol	MeCN, CH ₃ CN = acetonitrilo
LHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio	Pd/C = paladio sobre carbono activo
MeOH = metanol	TFA = ácido trifluoroacético
Me = metilo	NMe ₂ = dimetilamino
PBS = solución salina tamponada con fosfato	triflato = trifluorometanesulfonato
Ph = fenilo	IPA = isopropanol

(continuación)

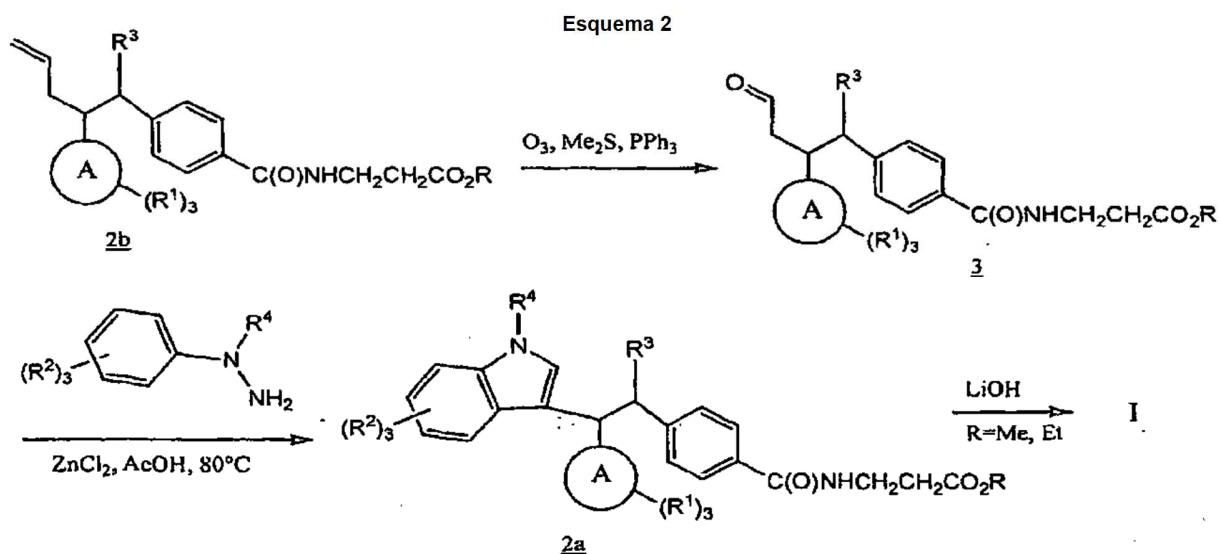
THF = tetrahidrofurano	Py, Pyr = piridilo
C ₆ H ₁₁ = ciclohexilo	PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio
iPr = isopropilo	TA, ta = temperatura ambiente
2,4-diCIPh = 2,4-diclorofenilo	Xantphos = 4,5-bis(difenilfosfin)-9,9-dimetilxanteno
BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfin)-1,1'-binaftaleno	Pd ₂ dba ₃ = tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
NaOtBu = <i>tert</i> -butóxido de sodio	KOtBu = <i>tert</i> -butóxido de potasio
Na ₂ SO ₄ = sulfato de sodio	MgSO ₄ = sulfato de magnesio
BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio	PMB = para-metoxi-bencilo
LDA = diisopropilamida de litio	KHMDS = bis(trimetilsilil)amida de potasio
NCS = <i>N</i> -clorosuccinamida	DME = 1,2-dimetoxi-etano

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar según la metodología explicada resumidamente en los siguientes esquemas sintéticos generales.

- 5 En una realización de la presente invención, el compuesto I se puede preparar a partir de ácido 1a mediante la secuencia representada en el Esquema 1. El ácido carboxílico intermedio 1a se acopla con éster de beta-alanina comercialmente disponible (bien metil-, etil- o butil-éster) usando hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamin)-fosfonio (BOP) y una base, generalmente, *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF) o acetonitrilo a temperatura ambiente, proporcionando el compuesto 2a. Se conocen muchas condiciones de acoplamiento de péptidos y también se pueden usar. La saponificación del éster de beta-
- 10 alanina 2a (metilo, etilo y *t*-butilo) para dar el compuesto I se realiza con una base, tal como hidróxido de litio acuoso (LiOH) o hidróxido de sodio acuoso en un disolvente polar, tal como tetrahidrofurano, metanol, etanol o una mezcla de disolventes similares. Además, el compuesto 2a, que contiene un *t*-butiléster de beta-alanina, se puede convertir en el compuesto I, usando ácido tal como ácido acético o ácido trifluoroacético (TFA). El resto de beta-alanina también se puede incorporar en una fase anterior de la preparación del compuesto I (vi.). Lo más común es que esto
- 15 se haga en un ácido de alilo intermedio 1b, dando el éster de beta-alanina intermedio 2b. Los compuestos se purifican de productos secundarios no deseados mediante recristalización, trituración, cromatografía preparativa de capa fina, cromatografía por desorción súbita sobre gel de sílice según lo descrito por W. C. Still *et al*, *J. Org. Chem.* 1978 43, 2923 o CLAR. Los compuestos purificados mediante CLAR en fase inversa se pueden aislar en forma de la correspondiente sal. La purificación de los compuestos intermedios se realiza de la misma manera.

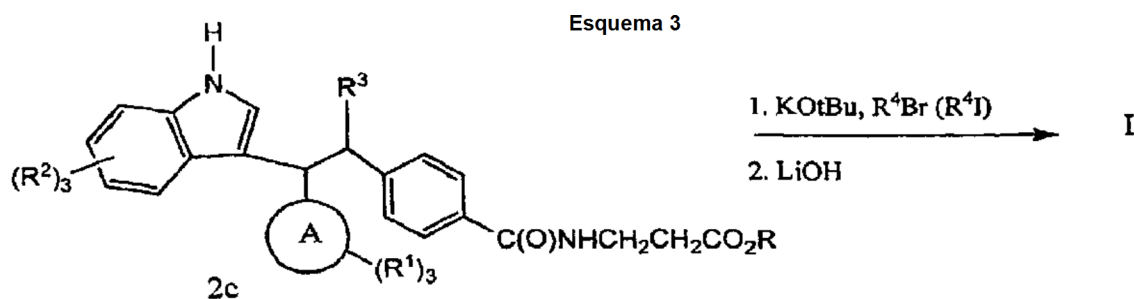


La conversión de **2b** en el compuesto **I** se puede realizar mediante la secuencia representada en el Esquema 2. El tratamiento de **2b** con gas ozono en disolvente de diclorometano a -78°C , seguido de la adición de metilsulfuro y trifetilfosfina proporciona el aldehído **3**. Alternativamente, se puede realizar la misma transformación mediante la dihidroxilación del resto de olefina con un reactivo tal como tetróxido de osmio seguido de la escisión del producto de diol con peryodato de sodio según lo descrito en *J. Org. Chem.* 1956, 21, 478. El tratamiento del aldehído **3** con una fenilhidrazina (o la correspondiente sal clorhidrato de fenilhidrazina) y cloruro de cinc en disolvente de ácido acético a 80°C (hasta 120°C) proporciona el indol **2a**. El *t*-butiléster de beta-alanina se escinde en estas condiciones y da directamente el compuesto **I**. Luego se hidroliza el compuesto **2a** que posee un metil- (o etil)-éster de beta-alanina con hidróxido de litio, dando **I**. Las fenilhidrazinas que no se encuentran comercialmente disponibles se pueden preparar mediante procedimientos familiares para los expertos en la técnica. Uno de dichos procedimientos implica la diazotización de una anilina seguida de la reducción con un reactivo tal como cloruro de estaño. Alternativamente, las fenilhidrazinas se pueden preparar mediante el acoplamiento mediado por paladio de un fenilhaluro e hidrazona de benzofenona según lo descrito en *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120(26), 6621.

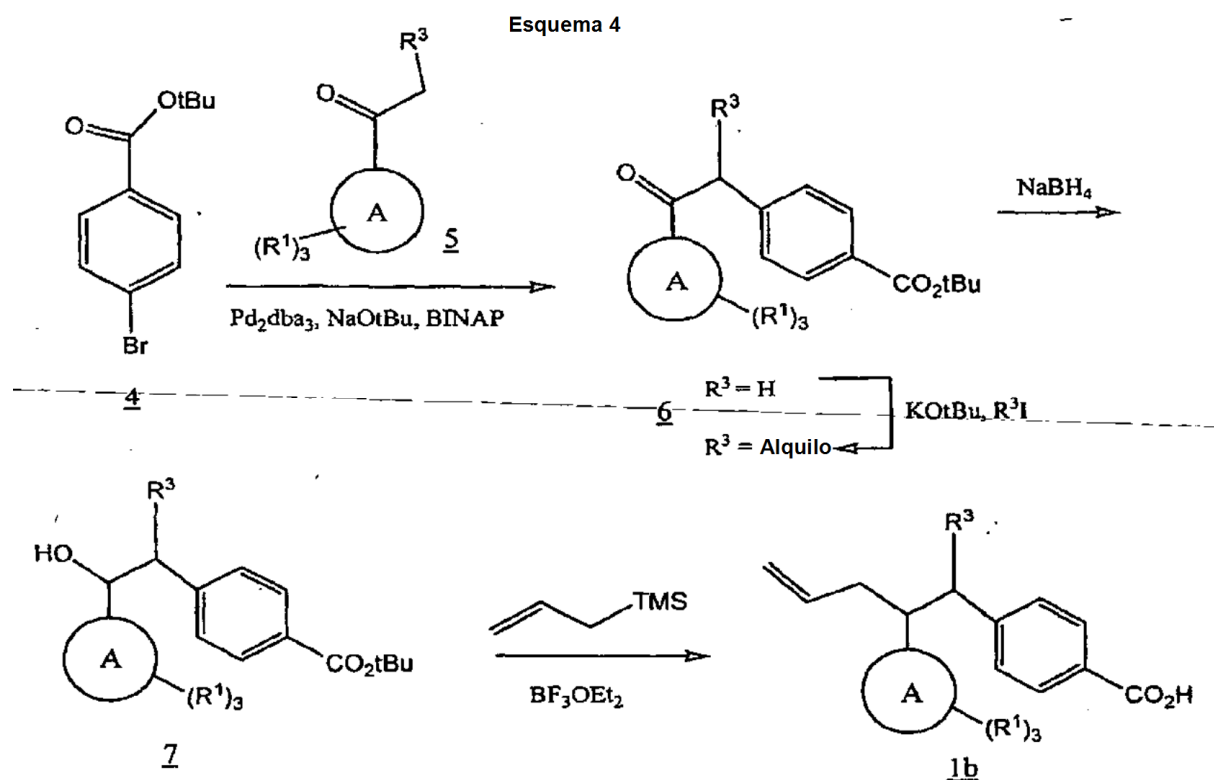


En otra realización de la presente invención, se puede preparar el compuesto **I** a partir del indol intermedio **2c** ($\text{R}^4 = \text{H}$) mediante la secuencia representada en el Esquema 3. La alquilación del NH de indol de **2c** intermedio se realiza

mediante el tratamiento con una base tal como *t*-butóxido de potasio y un agente de alquilación ($R^4\text{Br}$, $R^4\text{I}$, $R^4\text{OMs}$, etc.) en un disolvente aprótico tal como dimetilacetamida. Luego se hidroliza el éster de beta-alanina según lo descrito anteriormente, dando I.

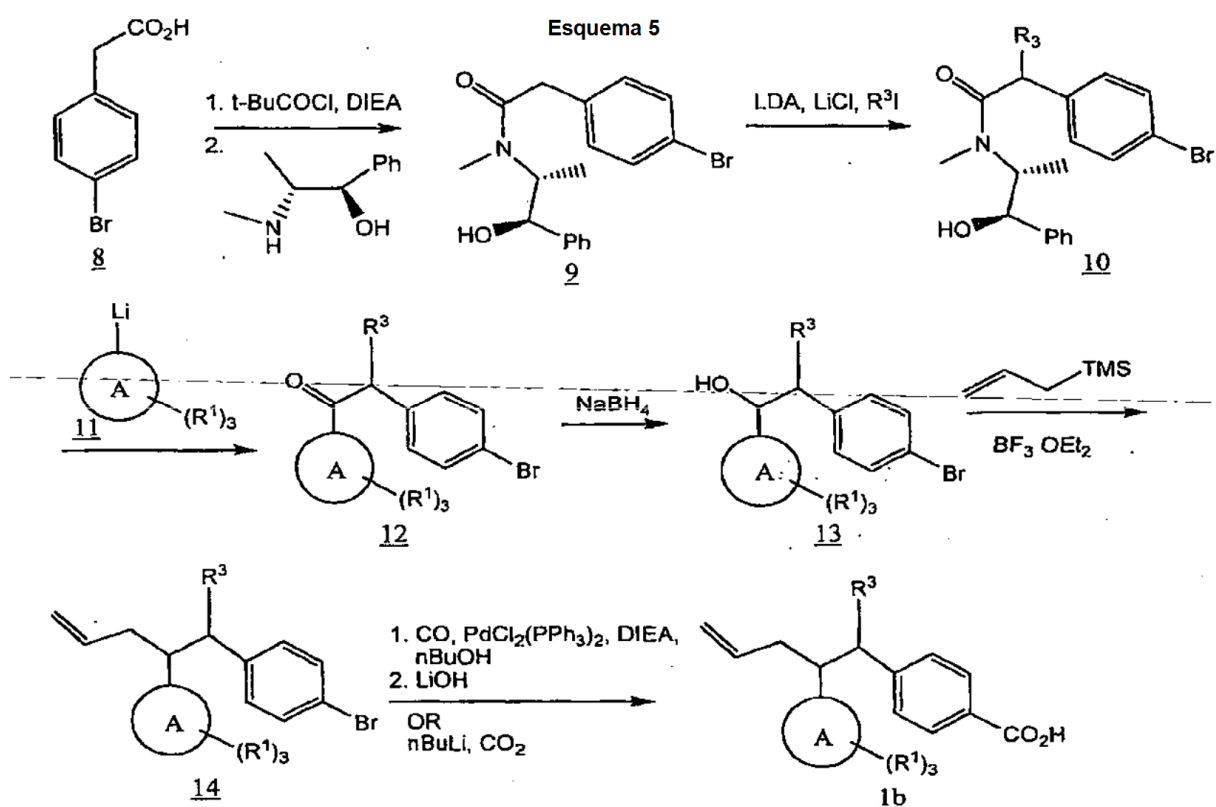


- 5 El siguiente esquema resume la preparación del ácido intermedio 1b, que se puede convertir en el compuesto I según lo descrito en los esquemas anteriores. El acoplamiento mediado por paladio ($\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{BINAP}$) de 4-bromo-*t*-builbenzoato 4 y cetona 5 según lo descrito por Buchwald (*J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119(45), 11108) da 6. El 4-bromo-*t*-builbenzoato 4 se encuentra comercialmente disponible. Alternativamente, se puede preparar convenientemente mediante el tratamiento de cloruro de 4-bromobenzoilo con *t*-butóxido de potasio en THF. La cetona 5 puede estar comercialmente disponible o se puede preparar usando procedimientos familiares para los expertos en la técnica. Un procedimiento es la oxidación del correspondiente alcohol. Alternativamente, la cetona 5 se puede preparar mediante la adición de Grignard a una amida de Weinreb según lo descrito en *Tet. Lett.* 1981, 22, 3815. La cetona 6 ($R^3 = \text{H}$) se puede alquilar usando una base tal como *t*-butóxido de potasio y un agente de alquilación ($R^3\text{Br}$, $R^3\text{I}$, etc.) en disolvente de THF, dando 6 ($R^3 \neq \text{H}$). La reducción de la cetona 6 con NaBH_4 en disolvente de metanol da el alcohol 7 (en forma de una mezcla de diastereómeros > 8:1). El tratamiento del alcohol 7 con aliltrimetilsilano y un ácido de Lewis, tal como BF_3OEt_2 en disolvente de diclorometano o de dicloroetano a 80 °C (hasta 100 °C) proporciona el ácido 1b. Cualquier experto en la técnica reconocerá que esta preparación da el ácido racémico 1b. Además hay dos posibles diastereómeros del ácido 1b (4 isómeros en total). La proporción relativa se determina mediante la diastereoselectividad de la adición del alilo (7 a 1b). Dependiendo de los sustituyentes A y R^3 , la diastereoselectividad observada en estas condiciones de reacción varía de una modesta 1,2:1 a 8:1.
- 10
- 15
- 20



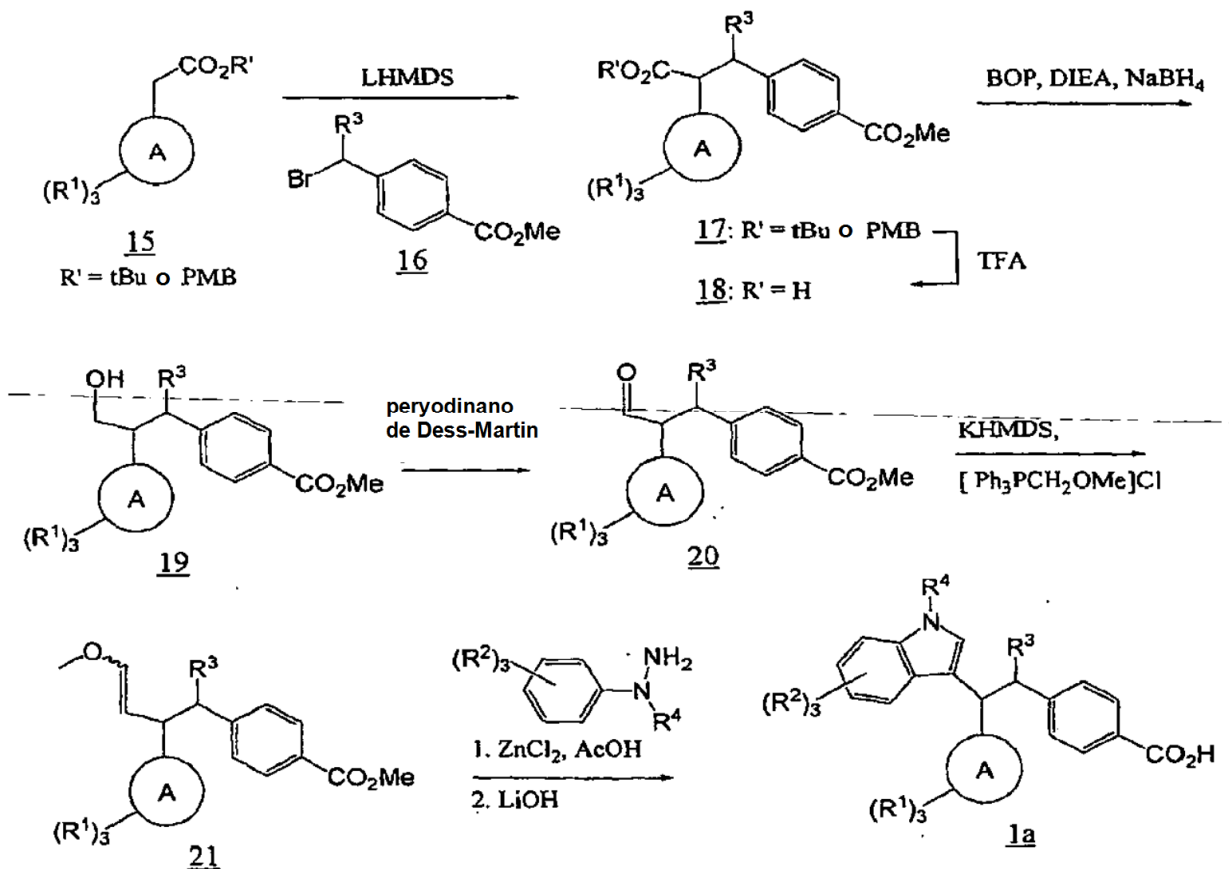
Una preparación alternativa del ácido intermedio 1b se representa en el Esquema 5. El ácido 4-bromofenilacético 8 se acopla con (1*R*, 2*R*)-(-)-pseudofedrina mediante el anhídrido mixto generado con cloruro de pivalóilo y DIEA, dando la amida 9. La amida 9 se alquila con $R^3\text{I}$ usando LDA y cloruro de litio en THF a 0 °C, dando 10. La reacción

de la amida 10 a 0 °C con aril-litio 11 generado a partir del correspondiente aril-bromuro (o yoduro) y butil-litio da la cetona 12. La transformación de 8 en 12 se basa en la química descrita por Andrew G. Meyers (*J. Am. Chem. Soc.* 1997,119, 6496) y según este precedente se puede esperar que: 1) la alquilación de 9 sea muy diastereoselectiva (>95 %); 2) la cetona 12 se obtenga en una alta pureza enantiomérica (>90 %); 3) el carbono que porte el sustituyente R³ en la cetona 12 tenga la configuración *R* (es decir, que el enlace de R³ sea alfa como se representa en la estructura 12). La conversión de la cetona 12 en el alilo intermedio 14 se lleva a cabo según lo descrito para 6 en 1b (Esquema 4). La carbonilación de 14 usando el catalizador PdCl₂(PPh₃)₂, gas de monóxido de carbono y DIEA en *n*-butanol a 115 °C da el *n*-butiléster. La hidrólisis del éster con hidróxido de litio acuoso según lo descrito anteriormente da el ácido 1b. Alternativamente, el tratamiento de 14 con *n*-butil-litio y gas de dióxido de carbono proporciona directamente el ácido 1b. Los expertos en la técnica reconocerán que esta preparación, como en la preparación descrita en el Esquema 4, proporciona el ácido 1b en forma de una mezcla de diastereómeros. Sin embargo, en este caso, el ácido 1b no será racémico.



El ácido intermedio 1a se puede preparar usando la química resumida en el Esquema 6. La alquilación de *t*-butil-(o PMB)éster 15 con bencilbromuro (o yoduro) 16 usando una base tal como LHMDs o LDA da 17, en forma de una mezcla de diastereómeros. Los compuestos 15 y 16 se encuentran comercialmente disponibles o se preparan fácilmente mediante los procedimientos familiares para los expertos en la técnica. El *t*-butil- o PMB-éster de 17 se escinde mediante el tratamiento con TFA, dando 18. La reducción del ácido 18 con BOP y NaBH₄ proporciona el alcohol 19 que luego se oxida en el aldehído 20 con peryodinano de Dess Martin. Alternativamente, el ácido 18 se puede convertir en el aldehído 20 mediante la reducción con complejo de borano y THF. La olefinación de 20 con el iluro generado a partir de KHMDS y cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio proporciona el metilviniléter 20 (mezcla de *E,Z*) que se puede convertir en 1a usando las condiciones descritas en el Esquema 2.

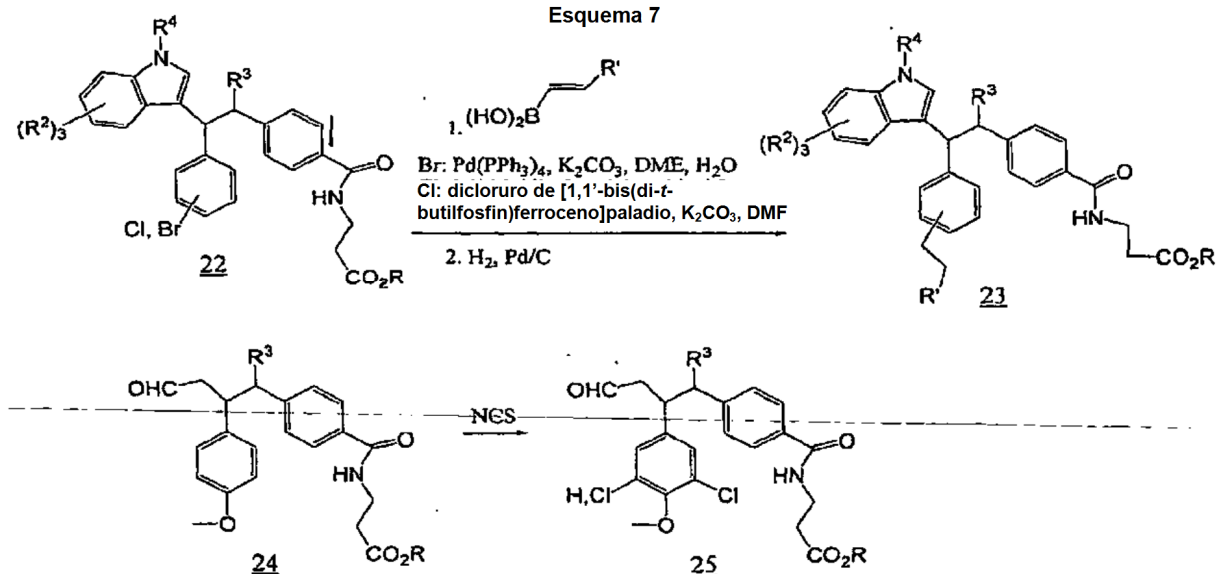
Esquema 6



El sustituyente R^1 está presente normalmente en los materiales de partida 5, 11 y 15. También se puede incorporar en compuestos intermedios avanzados mediante procedimientos familiares para los expertos en la técnica (véase el Esquema 7). Uno de dichos procedimientos implica el acoplamiento de Suzuki de 22 con un ácido vinilborónico, usando el catalizador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y base de carbonato de potasio. El acoplamiento del cloruro 22 con un ácido vinilborónico se realiza usando catalizador de dicloruro de [1,1'-bis(di-*t*-butilfosfin)ferroceno]paladio. El producto de estireno se puede reducir con gas de hidrógeno y catalizador de paladio/C, dando 23. Otro procedimiento implica la cloración del metiléter 24 con *N*-clorosuccinamida, dando 25.

5

Esquema 7



La separación de los diastereómeros se puede llevar a cabo en diversas fases de la preparación de I. Sin embargo, comúnmente, se lleva a cabo en el éster 2a mediante cromatografía sobre gel de sílice y eluyente de EtOAc/hexano o en el compuesto I mediante CLAR de fase inversa. En ambos casos, el diastereómero principal y más activo es el eluyente más lento (segundo). La separación de los pares de enantiómeros (del diastereómero activo) se realiza mediante cromatografía en fase normal (es decir, eluyente de EtOH/heptano o IPA/heptano) o cromatografía de fluidos supercríticos (eluyente de CO₂/MeOH) usando una columna quiral disponible en Daicel®. La resolución se lleva a cabo comúnmente en el éster intermedio 2a usando una AD CHIRALPAK® y una IA CHIRALPAK®, y eluyente de EtOH (o IPA)/heptano. En estos casos, el enantiómero más activo es el enantiómero eluyente más lento (segundo) (sólo para R⁴ = H).

10 Condiciones de espectrometría de masas de la CLAR analítica:

- CL1: Columna: Waters Xterra EM C-18, 3,5µ, 3,0 x 50 mm
 Temperatura: 50 °C
 Eluyente: 10:90 a 98:2 (v/v) acetonitrilo/agua + TFA al 0,05 % durante 3,75 min.
 Caudal: 1,0 ml/min, inyección de 10 µl
 Detección: PDA, 200-600 nm
 EM: intervalo de masas 150-750 UMA; ionización de electronebulización iónica positiva
- 15 CL2: Columna: Waters Xterra EI C-18, 3,5µ, 2,1 x 20 mm
 Temperatura: 50 °C
 Eluyente: 5:95 a 95:5 (v/v) acetonitrilo/agua + TFA al 0,05 % durante 0,75 min.
 Caudal: 1,5 ml/min, inyección de 5 µl
 Detección: PDA, 200-600 nm
 EM: intervalo de masas 150-750 UMA; ionización de electronebulización iónica positiva
- 20 LC3: Columna: Waters Xterra EI C-18, 3,5µ, 2,1 x 20 mm
 Temperatura: 50 °C
 Eluyente: 5:95 a 95:5 (v/v) acetonitrilo/agua + TFA al 0,05 % durante 3,00 min.
 Caudal: 1,5 ml/min, inyección de 5 µl
 Detección: PDA, 200-600 nm
 EM: intervalo de masas 150-750 UMA; ionización de electronebulización iónica positiva

Condiciones de la CLAR quiral analítica y semipreparativa:

- 30 CL1 quiral: Columna: ChiralPak AD, 10µ, 4,6 x 250 mm
 Temperatura ambiente
 Caudal: 0,75 ml/min
 Detección: PDA, 254 nm
 Volumen de la inyección: 15 µl
- 35 Condiciones quirales semipreparativas generales: columna quiral de 2 cm x 25 cm disponible en Daicel Chemical Industries, LTD, 9 ml/min de eluyente isocrático de EtOH o de IPA/heptano.

Condiciones de la CLAR preparativa de fase inversa (CLAR de fase inversa):

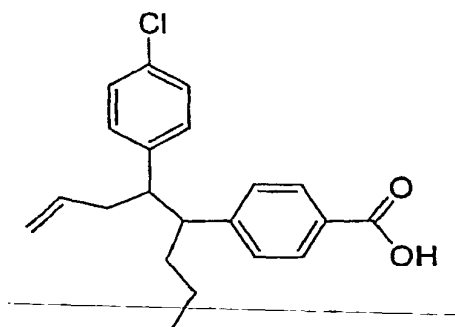
- 40 Columna: Kromasil KR-10C8, 30 x 100 mm
 Caudal: 50,0 ml/min
 o
 Columna: YMC-Pack Pro C18, 20 x 150 mm
 Caudal: 20,0 ml/min
 Eluyente: acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 %
 45 Gradiente: 90 a 100:0 (v/v) acetonitrilo/agua + TFA al 0,1 % durante 10,0 min.
 Temperatura: ambiente
 Detección: PDA, 254 nm

La cromatografía de capa fina preparativa (CCFP) se realizó en placas de 20 x 20 cm (gel de sílice de 500 µm de espesor) usando un eluyente de hexanos/acetato de etilo. La cromatografía sobre gel de sílice se realizó en un sistema de cromatografía por desorción súbita Horizon de Biotage con un gradiente de hexanos/acetato de etilo.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la invención se pueda comprender de una manera más completa.

Compuesto intermedio 1

Ácido 4-[2-(4-clorofenil)-1-propilpent-4-en-1-il]benzoico racémico



Etapa A. 4-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]benzoato de *terc*-butilo

5 Se sometió a reflujo bajo una atmósfera de argón durante aproximadamente 5 horas una solución de THF (200 ml) que contenía 4-bromobenzoato de *t*-butilo (19,9 g, 77,6 mmol), 4-cloroacetofenona (10 g, 64,7 mmol), Pd₂dba₃ (1,19 g, 1,29 mmol), BINAP (1,6 g, 2,58 mmol) y NaOtBu (8,7 g, 90,6 mmol). Se concentró la solución, y luego se dividió entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró la solución filtrada y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc, dando el compuesto del título. NMR de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 2 H); 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 2 H); 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 4,30 (s, 2 H); 1,58 (s, 9 H). CL1 4,01 min. (M-*t*Bu+H) = 275.

Etapa B. 4-[1-(4-clorobenzoil)butil]benzoato de *terc*-butilo

15 Se añadió KOtBu (2,55 g, 22,7 mmol) a una solución de THF enfriada (baño de hielo) (40 ml) que contenía el compuesto intermedio de la Etapa A (5,0 g, 15,15 mmol). Tras 10 minutos, se añadió *n*-propil-yoduro (3 ml, 30,3 mmol) en gotas. Se retiró el baño de hielo, y se controló la reacción mediante análisis de EM-CLAR. Luego se dividió la solución (< 1 hora) entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró la solución filtrada y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc, dando el compuesto del título. NMR de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 2 H); 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 2 H); 7,33 (d, J = 8,6 Hz, 2 H); 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 4,51 (t, J = 7,2 Hz, 1 H); 2,18-2,08 (m, 1 H); 1,84-1,68 (m, 1H); 1,54 (s, 9H); 1,38-1,18 (m, 2 H); 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H). CL1 4,43 min. (M-*t*Bu+H) = 317.

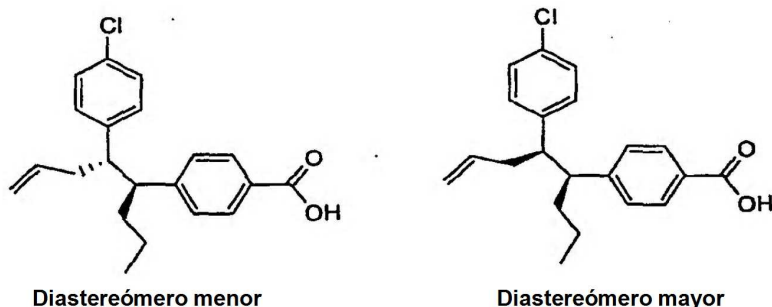
20 Etapa C. 4-[1-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]butil]benzoato de *terc*-butilo

25 Se añadió NaBH₄ (0,5 g, 13,21 mmol) en porciones a una solución de MeOH (40 ml) que contenía el compuesto intermedio de la Etapa B (3,78 g, 10,16 mmol). Tras agitar durante 1 hora, se concentró la solución y se dividió entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró la solución filtrada y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc, dando el compuesto del título como una proporción > 10:1 de diastereómeros. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 4,73 (d, J = 7,8 Hz, 1 H); 2,89-2,83 (m, 1 H); 1,58 (s, 9H); 1,57-1,56 (m, 1 H); 1,41-1,33 (m, 1 H); 1,09-0,91 (m, 2H); 0,72 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). CL1 4,22 min. (M-*t*Bu-OH+H) = 301.

Etapa D. Ácido 4-[2-(4-clorofenil)-1-propilpent-4-en-1-il]benzoico

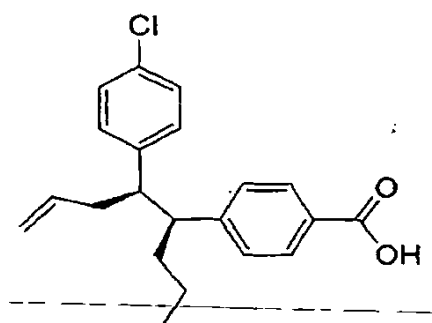
30 Se calentó a 80 °C durante 1,5 horas una solución de 1,2-dicloroetano (20 ml) que contenía el compuesto intermedio de la Etapa C (1,81 g, 4,84 mmol), aliltrimetilsilano (6,2 ml, 38,7 mmol) y eterato de trifluoruro de boro (1,84 ml, 14,5 mmol). Se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente y se añadió lentamente metanol (10 ml). Luego se concentró la solución y se dividió entre EtOAc y HCl 1N acuoso. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró la solución filtrada, dando el compuesto del título (como una mezcla aprox. 3:1 de diastereómeros) que se usó sin mayor purificación. Se purificó una porción para el análisis espectral. Los datos corresponden al diastereómero principal. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,30 (d, J = 5,7 Hz, 2 H); 7,28 (d, J = 5,4 Hz, 2 H); 7,08 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 5,42-5,32 (m, 1 H); 4,79-4,66 (m, 2 H); 2,83-2,77 (m, 2 H); 2,11-2,05 (m, 2 H); 1,43-1,29 (m, 2 H); 1,00-0,80 (m, 2 H); 0,68 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). CL1 4,08 min. (M+H) = 343.

40 Los experimentos de RMN (ENO) realizados en los compuestos avanzados (véase el Ejemplo 1) obtenidos del Compuesto intermedio 1 establecieron la estereoquímica relativa de los diastereómeros menor y mayor del Compuesto intermedio 1 como:



Compuesto intermedio 2

Ácido 4-[(1*S*,2*R*)-2-(4-clorofenil)-1-propilpent-4-en-1-il]benzoico



5 Etapa A. 2-(4-Bromofenil)-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletíl]-*N*-metilacetamida

Se añadió cloruro de pivaloilo (7,8 ml, 63,3 mmol) en gotas a una solución de DCM/THF (100 ml/20 ml) que contenía ácido 4-bromofenilacético (13,59 g, 63,2 mmol). Luego se añadió DIEA (11,0 ml, 63,1 mmol) en gotas (reacción exotérmica). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió la solución lentamente en una solución de DCM/THF (100 ml/20 ml) que contenía (1*R*,2*R*)-(-)-pseudofedrina (10,5 g, 63,5 mmol) y DIEA (11,0 ml, 63,1 mmol).
 10 Tras agitar durante una noche a temperatura ambiente, se concentró la solución y se dividió el residuo entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con NaOH 1N acuoso (x2), HCl 1N acuoso (x3) y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. Se filtró la solución y se concentró. Se diluyó el residuo oleaginoso con 100 ml de tolueno y se concentró. Se disolvió el residuo en etiléter y se trituroó con hexanos, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. El compuesto es una mezcla 3:1 de isómeros rotacionales de amida mediante RMN de protón: RMN de ¹H (400 MHz, el asterisco indica el rotámero menor, CDCl₃): δ 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,39-7,27 (m, 5 H); 7,11* (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 4,64-4,42 (m, 1 H); 4,07-3,94 (m, 1H); 3,82-3,70 (m, 1H); 2,94* (s, 3H); 3,63 (s, 2 H); 2,82 (s, 3 H); 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 3 H); 0,86* (d, 3H, J = 7,0Hz). CL1 3,23 min. (M+H) = 362.

Etapa B. 2-(4-Bromofenil)-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletíl]-*N*-metilpentanamida

Se añadió THF (40 ml) a cloruro de litio (8 g, 189 mmol) y diisopropilamina (9,2 ml, 65,6 mmol) bajo una atmósfera de argón. Se enfrió la suspensión hasta -78 °C y se añadió *n*-BuLi (1,6M en hexanos, 37,9 ml, 60,6 mmol) en gotas. Tras agitar durante 5 minutos, se calentó la solución hasta 0 °C. Tras 5 minutos, se enfrió la solución hasta -78 °C y se añadió una solución en gotas de THF (45 ml) que contenía el compuesto intermedio de la Etapa A (10,56 g, 29,15 mmol). Se agitó la solución a -78 °C durante 1 hora y se calentó hasta 0°C. Tras 15 minutos, se añadió *n*-propil-yoduro (4,3 ml, 44,1 mmol) en gotas. Se agitó la solución a 0 °C durante aproximadamente 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron NH₄Cl acuoso saturado y EtOAc. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se disolvió el residuo oleaginoso en etiléter/hexanos (4/6) y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. Se concentró la solución filtrada, dando el compuesto del título. El compuesto es una mezcla 3:1 de isómeros rotacionales de amida según la RMN de protón: NMR de ¹H (400 MHz, el asterisco indica el rotámero menor, CDCl₃): δ 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,41-7,27 (m, 5H); 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 4,56 (c, J = 6,7 Hz, 1 H); 4,42 (sa, 1H); 4,17-4,01* (m, 1H); 3,85* (t, J = 7,1 Hz, 1H); 3,55 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 3,00* (s, 3H); 2,72 (s, 3H); 2,07-1,92 (m, 1H); 1,69-1,58 (m, 1H); 1,33-1,13 (m, 2H); 1,11 (d, J = 7,0 Hz, 3H); 0,88 (t, J = 7,3 Hz, 3H); 0,58* (d, J = 6,9 Hz, 3H). CL1 3,76 min. (M+H) = 404.

Etapa C. 2-(4-Bromofenil)-1-(4-clorofenil)pentan-1-ona

35 Se añadió *n*-butil-litio (1,0M en THF, 59 ml, 94,5 mmol) en gotas a una solución de THF a -78 °C (200 ml) que contenía 4-cloro-bromobenceno (22,63 g, 118,2 mmol) bajo una atmósfera de argón. Tras 10 minutos, se añadió una solución en gotas de THF (30 ml) del compuesto intermedio de la Etapa B (15,88 g, 39,4 mmol). Se calentó la

solución hasta 0 °C y se agitó durante 30 minutos. Luego se añadió diisopropilamina (5,6 ml, 69,4 mmol) en gotas. Tras 10 minutos, se diluyó la solución de reacción con 200 ml de AcOH/etiléter (1/10 en volumen). Se dividió la mezcla entre EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado (formador de espuma). Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró la solución filtrada y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc, dando el compuesto del título. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (d, 2 H, J = 8,5 Hz); 7,41 (d, 2 H, J = 8,5 Hz); 7,37 (d, 2 H, J = 8,5 Hz); 7,15 (d, 2 H, J = 8,5 Hz); 4,45 (t, J = 7,3 Hz, 1 H); 2,15-2,07 (m, 1 H); 1,81-1,73 (m, 1 H); 1,33-1,19 (m, 2 H); 0,91 (t, J = 7,4 Hz, 3 H). CL1 4,25 min. Sin ionizar.

Etapa D. 2-(4-Bromofenil)-1-(4-clorofenil)pentan-1-ol

- 10 Se añadió borohidruro de sodio (917 mg, 24,25 mmol) a una solución de MeOH (25 ml) que contenía el compuesto intermedio de la Etapa C (6,53 g, 18,66 mol). Tras agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró la solución y se dividió el residuo entre agua y EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró la solución filtrada, dando el compuesto del título en forma de una mezcla 8:1 de diastereómeros que se usó en la siguiente etapa sin mayor purificación. RMN de ¹H para el diastereómero mayor (500 MHz, CDCl₃): δ 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 2 H); 7,19 (d, J = 8,5 Hz, 2 H); 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 4,71-4,68 (m, 1 H); 2,81-2,74 (m, 1 H); 1,56-1,48 (m, 1 H); 1,42-1,32 (m, 1 H); 1,12-0,95 (m, 2H); 0,75 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). CL1 4,00 min. (M-OH) = 335.

Etapa E. 1-Bromo-4-[2-(4-clorofenil)-1-propilpent-4-en-1-il]benceno

- 20 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio de la Etapa D en las condiciones descritas en el Compuesto intermedio 1, Etapa D. El compuesto del título se obtuvo en forma de una mezcla de diastereómeros 2,1:1. RMN de ¹H para el diastereómero mayor (500 MHz, CDCl₃): δ 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 5,46-5,35 (m, 1H); 4,82-4,71 (m, 2H); 2,77-2,62 (m, 2H); 2,14-2,02 (m, 2H); 1,35-1,25 (m, 2H); 1,05-0,89 (m, 2H); 0,67 (t, J = 7,3 Hz, 3H). CL1 4,66 min. Sin ionizar.

Etapa F. 4-[2-(4-clorofenil)-1-propilpent-4-en-1-il]benzoato de *n*-butilo

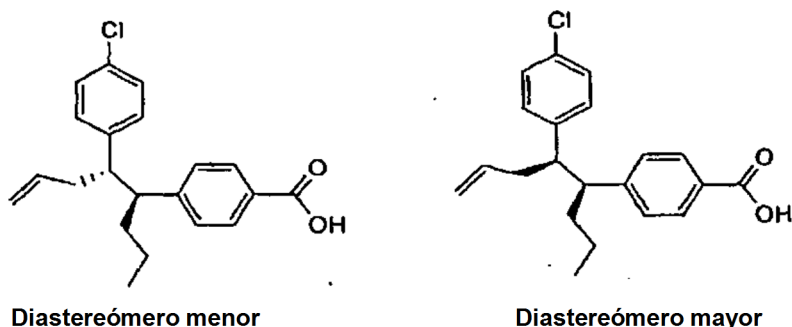
- 25 Se calentó a 115 °C bajo una atmósfera de monóxido de carbono (balón) una solución de *n*-butanol (5 ml) que contenía el compuesto intermedio de la Etapa E (108 mg, 0,286 mmol), DIEA (0,15 ml, 0,86 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (376 mg, 0,06 mmol). Tras 1 hora, se enfrió la solución y se concentró. Se disolvió el residuo en EtOAc y se filtró. El residuo se usó sin purificación en la siguiente etapa. Se purificó una porción para el análisis espectral. RMN de ¹H para el diastereómero mayor (500 MHz, CDCl₃): δ 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 5,42-5,31 (m, 1H); 4,77-4,66 (m, 2H); 4,33 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 2,80-2,75 (m, 2H); 2,10-2,06 (m, 2H); 1,81-1,68 (m, 2H); 1,41-1,24 (m, 4H); 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3 H); 0,98-0,86 (m, 4H); 0,67 (t, J = 7,3 Hz, 3H). CL1 4,73 min. (M + H) = 399.

Etapa G. Ácido 4-[(1*S*,2*R*)-2-(4-clorofenil)-1-propilpent-4-en-1-il]benzoico

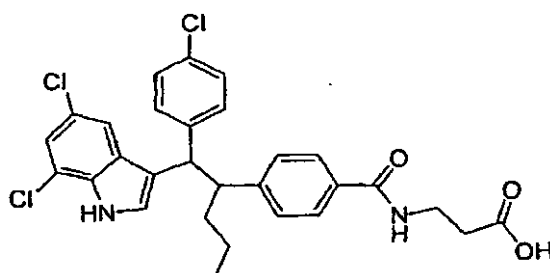
- 35 Se agitó una solución de THF/MeOH/agua (8 ml/8 ml/3 ml) que contenía el compuesto intermedio de la Etapa F (790 mg, 1,98 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (406 mg, 9,90 mmol) durante una noche a temperatura ambiente. Se concentró la solución y se dividió la porción no volátil entre ácido clorhídrico 2N acuoso y EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando el compuesto del título. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2 H); 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 5,36-5,26 (m, 1 H); 4,71-4,60 (m, 2 H); 2,94-2,84 (m, 2 H); 2,13-2,07 (m, 1 H); 1,95-1,87 (m, 1 H); 1,42-1,34 (m, 1 H); 1,19-1,11 (m, 1 H); 0,85-0,77 (m, 2 H); 0,60 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). LC3 2,57 min (M + H) 343.

- 45 Alternativamente, el compuesto del título se puede preparar a partir del compuesto intermedio de la Etapa E. Se añadió una solución en pentano de *t*-BuLi (1,7M, 3,08 ml, 5,23 mmol) en gotas a una solución en THF (20,1 ml) del compuesto intermedio de la Etapa E (760 mg, 2,01 mmol) enfriada hasta -78 °C. Tras 5 minutos, se burbujeó gas CO₂ durante medio minuto a través de la solución. Se retiró el baño de enfriamiento y se calentó la solución hasta la temperatura ambiente. Luego se diluyó la solución con HCl 2N acuoso y se extrajo con EtOAc (x 2). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, dando el compuesto del título.

- 50 A continuación, se muestra la estereoquímica absoluta de los diastereómeros menor y mayor del Compuesto intermedio 2. Esta asignación se basa en la configuración conocida del carbono sustituido con *n*-propilo que se obtiene de la (-)-pseudofedrina y los experimentos de RMN (ENO) en los compuestos avanzados (véase el Ejemplo 1) obtenido del Compuesto intermedio 2.

**Ejemplo 1**

N-(4-{1-[(4-Clorofenil)(5,7-dicloro-1*H*-indol-3-il)metil]butil}benzoil)-β-alanina

5 Etapa A. *N*-(4-[2-(4-clorofenil)-1-propilpent-4-en-1-il]benzoil)-β-alaninato de metilo

Se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas una solución de DMF (20 ml) que contenía el Compuesto intermedio 1 (1,66 g, 4,84 mmol), clorhidrato de metil-β-alaninato (1,01 g, 7,26 mmol), DIEA (4,3 ml, 24,2 mmol) y BOP (3,21 g, 7,26 mmol). Se diluyó la solución con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró la solución filtrada y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc, dando el compuesto del título. RMN de ¹H para el diastereómero mayor (500 MHz, CDCl₃): δ 7,72 (d, J = 8,2 Hz; 2H); 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,22 (d, J = 8,2 Hz); 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 6,85-6,81 (m, 1H); 5,41-5,31 (m, 1H); 4,77-4,66 (m, 2H); 3,75-3,70 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 2,81-2,72 (m, 2H); 2,67 (t, J = 5,9 Hz, 2H); 2,10-2,05 (m, 2H); 1,40-1,29 (m, 2H); 0,98-0,85 (m, 2H); 0,66 (t, J = 7,3 Hz, 3H). CL1 4,03 min. (M+H) = 428.

15 Etapa B. *N*-(4-[2-(4-clorofenil)-4-oxo-1-propilbutil]benzoil)-β-alaninato de metilo

Se purgó ozono a través de una solución de DCM enfriada (-78 °C) (20 ml) que contenía el compuesto intermedio de la Etapa A (1,59 g, 3,72 mmol). Se mantuvo la purga del ozono hasta que se observó un exceso del mismo (color azul, < 10 minutos). Luego se purgó la solución con nitrógeno para disipar el exceso de ozono. Se añadió dimetilsulfuro (1 ml) a la solución seguido de trifetilfosfina (977 mg, 3,72 mmol). Se calentó la solución hasta la temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 2 horas. Se concentró la solución filtrada y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc, dando el compuesto del título. RMN de ¹H para el diastereómero mayor (500 MHz, CDCl₃): δ 9,34 (s, 1H); 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,87-6,83 (sa, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,75-3,71 (m, 2H); 3,36-3,31 (m, 1H); 2,80-2,72 (m, 1H); 2,69-2,63 (m, 2H); 2,61-2,52 (m, 1H); 2,38 (dd, J = 3,9; 17,1 Hz, 1H); 1,45-1,28 (m, 2H); 1,06-0,78 (m, 2H); 0,66 (t, J = 7,3 Hz, 3H). CL1 3,55 min. (M+H) = 430.

25 Etapa C. *N*-(4-{1-[(4-clorofenil)(5,7-dicloro-1*H*-indol-3-il)metil]butil}benzoil)-β-alaninato de metilo

Se calentó a 80 °C durante 30 minutos una solución de ácido acético (5 ml) que contenía el compuesto intermedio de la Etapa B (200 mg, 0,47 mmol), clorhidrato de 2,4-diclorofenilhidrazina (120 mg, 0,56 mmol) y ZnCl₂ (2,29M en AcOH, 0,61 ml, 1,4 mmol). Se concentró la solución y se disolvió el residuo en EtOAc. Se lavó la solución de EtOAc con agua y salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró la solución filtrada y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc, dando el compuesto del título en forma de una mezcla de diastereómeros. Se siguió purificando la mezcla mediante CLAR de fase inversa. Se resolvió el diastereómero mayor (y más activo), que también es el eluyente más lento (segundo) en la CLAR sobre una columna AD-H Chiralpak (2 cm x 25 cm) eluyendo con EtOH al 10 %/heptano a 9 ml/min.

Datos para el enantiómero eluyente más rápido: CL1 quiral: (EtOH del 1 % al 15 %/heptano durante 25 min, elución isocrática de EtOH al 15 %/heptano > 25 min); tiempo de retención = 25,34 minutos. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 9,36 (s, 1H); 7,54 (d, J = 8,3 Hz); 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,47 (s, 1H); 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,02-6,95 (m, 1H); 4,49 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 3,60 (s, 3H); 3,58-3,47 (m, 3H); 2,52 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 1,52-1,35 (m, 2H); 1,01-0,90 (m, 2H); 0,69 (t, J = 7,4 Hz, 3H). CL1 4,16 min.

(M+H) = 571.

5 Datos para el enantiómero eluyente más lento (más activo): CL1 quiral: (EtOH del 1 % al 15 %/heptano durante 25 min, elución isocrática de EtOH al 15 %/heptano > 25 min); tiempo de retención = 28,46 minutos. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ 9,37 (s, 1H); 7,54 (d, J = 8,3 Hz); 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,47 (s, 1H); 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,29 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 7,07 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,02-6,95 (m, 1H); 4,49 (d, J = 11,7 Hz, 1H); 3,60 (s, 3H); 3,58-3,47 (m, 3H); 2,53 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 1,52-1,35 (m, 2H); 1,01-0,90 (m, 2H); 0,69 (t, J = 7,4 Hz, 3H). CL1 4,16 min. (M + H) = 571.

Etapa D. N-(4-{1-[(4-Clorofenil)(5,7-dicloro-1H-indol-3-il)metil]butil}benzoil)- β -alanina

10 Se hidrolizaron los isómeros obtenidos en la Etapa C en las condiciones descritas en el Compuesto intermedio 2, Etapa G. La hidrólisis del compuesto en bruto se purificó mediante CLAR, dando los compuestos del título. Datos para el diastereómero menor (racémico): RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN): δ 9,66 (s, 1 H); 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1 H); 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,51 (d, J = 2,6 Hz, 1 H); 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,22-7,18 (m, 3 H); 7,08 (sa, 1 H); 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 2 H); 4,46 (d, J = 11,6 Hz, 1 H); 3,62-3,50 (m, 3 H); 2,56 (t, J = 6,7 Hz, 2 H); 1,78-1,68 (m, 1 H); 1,62-1,52 (m, 1 H); 1,09-0,91 (m, 2 H); 0,71 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). CL1 3,87 min. (M+H) = 557.

15 Datos para el enantiómero mayor, enantiómero eluyente más rápido:

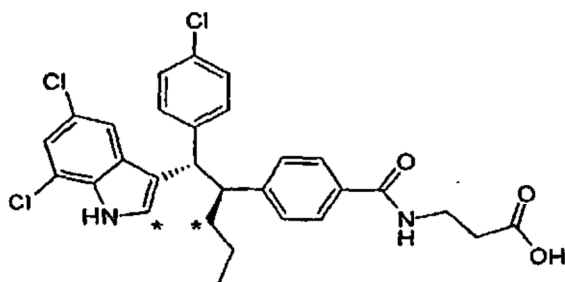
RMN de ^1H (500 MHz, CD_3CN): δ 9,38 (s, 1 H); 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,47-7,46 (m, 1H); 7,37(d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,28 (d, J = 2,5 Hz, 1 H); 7,06 (d, J = 1,8 Hz, 1 H); 7,05 (sa, 1H); 4,50 (d, J = 11,6 Hz, 1 H); 3,55-3,47 (m, 3 H); 2,52 (t, J = 6,6 Hz, 2 H); 1,49-1,38 (m, 2 H); 0,99-0,91 (m, 2 H); 0,69 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). CL1 4,03 min. (M+H) = 557, $[\alpha] = +118,2^\circ$ (589 nm, EtOH).

20 Datos para diastereómero mayor, enantiómero eluyente más lento (más activo):

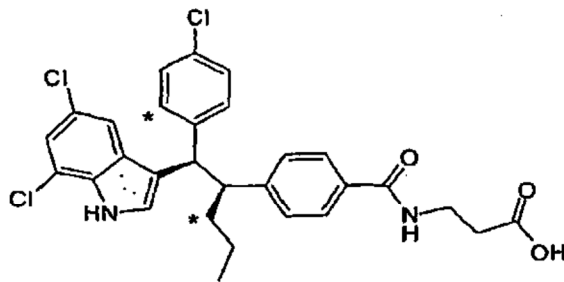
RMN de ^1H (500 MHz, CD_3CN): δ 9,36 (s, 1 H); 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 2 H); 7,49-7,47 (m, 1H); 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2 H); 7,29 (d, J = 2,5 Hz, 1 H); 7,08 (d, J = 1,7 Hz, 1 H); 7,03 (sa, 1 H); 4,51 (d, J = 11,7 Hz, 1 H); 3,57-3,53 (m, 1 H); 3,52-3,48 (m, 2 H); 2,53 (t, J = 6,7 Hz, 2 H); 1:51-1,39 (m, 2H); 1,01-0,93 (m, 2 H); 0,70 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). CL1 4,03 min. (M+H) = 557 $[\alpha] = -105,7 2^\circ$ (589 nm, EtOH).

25 En la siguiente figura, se muestra la estereoquímica relativa de los dos diastereómeros del Ejemplo 1. La asignación estereoquímica se basa en el Efecto Nuclear Overhauser observado (ENO, representado por un asterisco) y en un modelo de configuración de baja energía de los dos diastereómeros. El Ejemplo 1 también se preparó según lo descrito anteriormente usando el Compuesto intermedio 2 enantiopuro. El material obtenido (diastereómero mayor) guarda correlación con el enantiómero eluyente más lento. En base a la configuración conocida del carbono sustituido con *n*-propilo, que se obtiene de la (-)-pseudofedrina del Compuesto intermedio 2, la estructura dibujada para el Diastereómero B también indica la estereoquímica absoluta del enantiómero eluyente más lento.

30



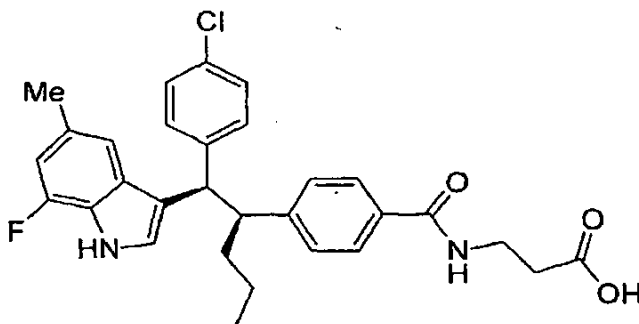
Diastereómero A (Menor)
Eluyente más rápido en CLAR



Diastereómero B (Mayor)
Eluyente más lento en CLAR
Más activo

Ejemplo 2

N-{4-[(1*S*)-1-[(*R*)-(4-Clorofenil)(7-fluoro-5-metil-1*H*-indol-3-il)metil]butil]benzoi}-β-alanina

**Etapa A. *N*-{4-[(1*S*)-1-[(*R*)-(4-clorofenil)(7-fluoro-5-metil-1*H*-indol-3-il)metil]butil]benzoi}-β-alaninato de metilo**

- 5 Se calentó a 80 °C durante 45 minutos una solución en ácido acético (10 ml) de *N*-{4-[2-(4-clorofenil)-4-oxo-1-propilbutil]benzoi}-β-alaninato de metilo, preparada a partir del Compuesto intermedio 2 según lo descrito en el Ejemplo 1, (757 mg, 1,76 mmol), ZnCl₂ (3,1M en AcOH, 1,7 ml, 5,27 mol) y clorhidrato de 2-fluoro-4-metilfenilhidrazina (374 mg, 2,1 mmol). Se concentró la solución, y luego se dividió el residuo entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con agua (x 2) y salmuera (x 2), y se secó sobre Na₂SO₄. Se filtró la solución, se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc, dando el compuesto del título. Datos para el diastereómero mayor: RMN de ¹H (500 MHz, CD₃CN): δ 9,11 (s, 1 H); 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2 H); 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,15 (d, J = 2,5 Hz, 1 H); 7,11 (s, 1 H); 7,02-6,97 (m, 1 H); 6,59 (d, J = 12,3 Hz, 1 H); 4,49 (d, J = 11,6 Hz, 1 H); 3,60 (s, 3H); 3,56-3,48 (m, 3 H); 2,52 (t, J = 6,8 Hz, 2 H); 2,32 (s, 3 H); 1,49-1,35 (m, 2 H); 1,04-0,90 (m, 2 H); 0,69 (t, J = 7,4 Hz, 3 H). CL1 = 3,94 min. (M+H) = 535. CL1 quiral (EtOH del 1 % al 15 %/heptano durante 25 min, elución isocrática de EtOH al 15 %/heptano > 25 min); tiempo de retención = 28,38 minutos. El material también contiene aprox. el 2 % en superficie del enantiómero. CL1 quiral: (EtOH del 1 % al 15 %/heptano durante 25 min, elución isocrática de EtOH al 15 %/heptano > 25 min); tiempo de retención = 26,88 minutos.

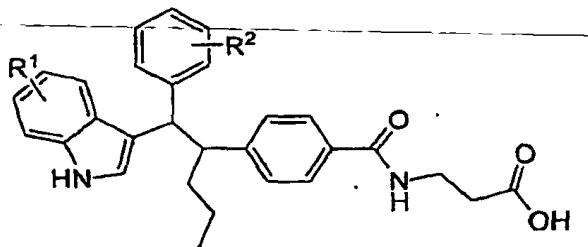
Etapa B. *N*-{4-[(1*S*)-1-[(*R*)-(4-Clorofenil)(7-fluoro-5-metil-1*H*-indol-3-il)metil]butil]benzoi}-β-alanina

- 20 Se hidrolizaron los isómeros obtenidos en la Etapa A en las condiciones descritas en el Compuesto intermedio 2, Etapa G. La hidrólisis del compuesto en bruto se purificó mediante CLAR, dando los compuestos del título. Datos para el diastereómero menor: RMN de ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 9,39 (s, 1H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,20 (d, J = 8,4 Hz); 7,07 (sa, 1H); 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,72 (d, J = 12,4 Hz, 1H); 4,45 (d, J = 11,6 Hz); 3,65-3,55 (m, 1H); 3,52 (c, J = 6,4 Hz, 2H); 2,55 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 2,40 (s, 3H); 1,84-1,73 (m, 1H); 1,63-1,52 (m, 1H); 1,10-0,93 (m, 2H); 0,71 (t, J = 7,2 Hz, 3H). CL1 = 3,66 min. (M+H) = 521.

- 30 Datos para el diastereómero mayor: RMN de ¹H (500 MHz, CD₃CN): δ 9,11 (s, 1 H); 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); 7,12 (s, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 6,60 (d, J = 12,2 Hz, 1 H); 4,50 (d, J = 11,6 Hz, 1 H); 3,58-3,53 (m, 1 H); 3,50 (c, J = 6,4 Hz, 2 H); 2,53 (t, J = 6,6 Hz, 2 H); 2,33 (s, 3H); 1,51-1,37 (m, 2 H); 0,99-0,92 (m, 2 H); 0,70 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). CL-EM1 4,03 min. (M+H) = 521, [α] = +126,6° (589 nm, EtOH).

Los compuestos de la TABLA 1 se prepararon usando la química descrita en los Ejemplos 1 y 2. Los datos para los compuestos racémicos se refieren al diastereómero más activo. Los datos para los compuestos enantiopuros se refieren al isómero más activo.

TABLA I

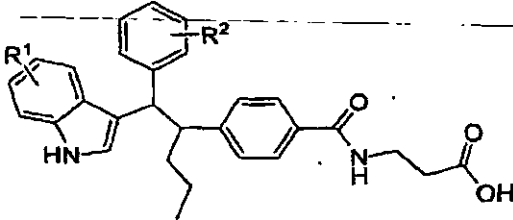


EJEMPLO	R ¹	R ²	enantiopureza	Datos de CL-EM
3	H	4-MeO	racémico	CL1 3,47 min. (M+H) 485
4	5-Cl	4-MeO	racémico	CL1 3,60 min. (M+H) 519
5	7-Cl	4-MeO	racémico	CL1 3,60 min. (M+H) 519
6	6-Cl	4-MeO	racémico	CL1 3,62 min. (M+H) 519
7	5-CF ₃ O	4-MeO	enantiopuro	CL1 3,70 min. (M+H) 569
8	5-Bu, 7-Me	4-MeO	racémico	CL1 4,00 min. (M+H) 555:
9	5-Me, 7-F	4-MeO	racémico	CL1 3,61 min. (M+H) 517
10	5,7-diCl	4-MeO	racémico	CL1 3,76 min. (M+H.) 553
11	7-Me	4-MeO	racémico	CL1 3,57 min. (M+H) 499
12	5,7-diMe	4-MeO	racémico	CL1 3,66 min. (M+H) 513
13	5-CF ₃ O	4-Cl	racémico	CL1 3,93 min. (M+H) 573
14	5,7-diCl	4-CF ₃ O	enantiopuro	CL1 4,04 min. (M+H) 607
15	4,6-diCl	4-CF ₃ O	racémico	CL1 3,99 min. (M+H) 557
16	5,7-diCl	2-CF ₃ , 4-Cl	racémico	CL1 4,21 min. (M+H) 625
17	7-Cl	4-Cl	enantiopuro	CL1 3,81 min. (M+H) 523
18	6,7-diCl	4-Cl	enantiopuro	CL1 3,93 min. (M+H) 557
19	7-Cl	4-CF ₃ O	enantiopuro	CL1 3,92 min. (M+H) 573
20	6,7-diCl	3,4-diCl	racémico	LC3 2,63 min. (M+H) 591
21	5,7-diF	3,4-diCl	racémico	LC3 2,48 min. (M+H) 559
22	5,7-diCl	3-CF ₃ O	enantiopuro	CL2 1,31 min. (M+H) 607
23	6,7-diCl	3-CF ₃ O	enantiopuro	CL2 1,31 min. (M+H) 607
24	5,7-diF	3-CF ₃ O	enantiopuro	CL2 1,28 min. (M+H) 575
25	5-Me, 7-F	3-CF ₃	racémico	CL2 1,28 min. (M+H) 555
26	6,7-diCl	4-CF ₃ O	enantiopuro	CL1 4,04 min. (M+H) 607
27	5-Me, 7-F	4-CF ₃ O	enantiopuro	CL1 3,89 min. (M+H) 571
28	5,7-diCl	3,4-diCl	enantiopuro	CL3 2,65 min. (M+H) 591
29	5-Me, 7-F	3,4-diCl	enantiopuro	CL3 2,54 min. (M+H) 555

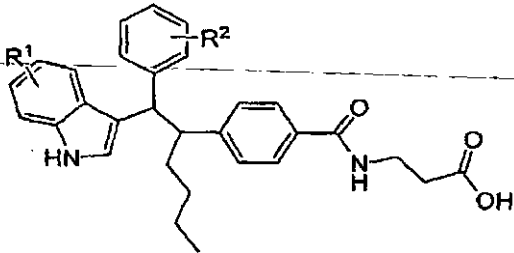
(Continuación)

TABLA I				
EJEMPLO	R ¹	R ²	enantiopureza	Datos de CL-EM
30	7-Cl	3,4-diCl	enantiopuro	CL3 2,49 min. (M+H) 557
31	7-Cl	3,4-diF	enantiopuro	CL3 2,36 min. (M+H) 525
32	6,7-diCl	3,4-diF	enantiopuro	CL3 2,41 min. (M+H) 559
33	5,7-diF	3,4-diF	enantiopuro	CL3 2,30 min. (M+H) 527
34	7-F	3,4-diCl	enantiopuro	CL3 2,42 min. (M+H) 541
35	5,7-diCl	3,4-diF	enantiopuro	CL3 2,48 min. (M+H) 559
36	5-CN	4-Cl	enantiopuro	CL1 3,53 min. (M+H) 514
37	5-MeS	4-Cl	enantiopuro	CL1 3,71 min. (M+H) 535
38	5,7-diCl	3-Cl	enantiopuro	CL2 1,27 min. (M+H) 557
39	5-Me	4-Cl	enantiopuro	CL1 3,74 min. (M+H) 503
40	5-Cl, 7-Me	4-Cl	enantiopuro	CL1 3,84 min. (M+H) 537
41	6,7-diCl	3-Cl	enantiopuro	CL2 1,27 min. (M+H) 557
42	5,7-diMe	4-Cl	enantiopuro	CL1 3,82 min. (M+H) 517
43	7-F	4-Cl	enantiopuro	CL1 3,68 min. (M+H) 507
44	5,7-diF	4-Cl	enantiopuro	CL1 3,71 min. (M+H) 525
45	7-Cl	3-Cl	enantiopuro	CL2 1,25 min. (M+H) 523
46	5-Me, 7-F	3-Cl	enantiopuro	CL2 1,25 min. (M+H) 521
47	7-CF ₃	3-Cl	enantiopuro	CL2 1,26 min. (M+H) 557
48	5,7-diF	3-Cl	enantiopuro	CL2 1,24 min. (M+H) 525
49	5,7-diCl	3-CF ₃	enantiopuro	CL2 1,30 min. (M+H) 591
50	6,7-diCl	3-CF ₃	enantiopuro	CL2 1,30 min. (M+H) 591
51	5,7-diF	3-CF ₃	enantiopuro	CL2 1,27 min. (M+H) 559
52	5-Me, 7-F	3,4-diF	enantiopuro	CL3 2,37 min. (M+H) 523
53	5,7-diCl	4-CF ₃	enantiopuro	CL2 1,31 min. (M+H) 591
54	5,7-diF	4-CF ₃	enantiopuro	CL2 1,27 min. (M+H) 559
55	5-Me, 7-F	4-CF ₃	enantiopuro	CL2 1,28 min. (M+H) 555

(Continuación)

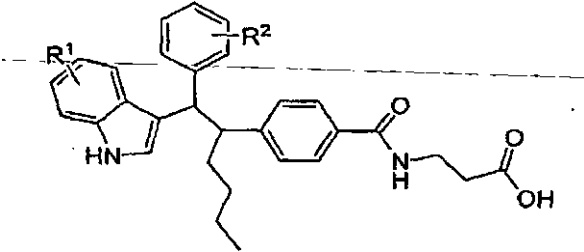
TABLA I				
				
EJEMPLO	R ¹	R ²	enantiopureza	Datos de CL-EM
56	5-Cl	4-CF ₃	enantiopuro	CL2 1,28 min. (M+H) 557
57	5,7-diCl	3-F, 4-Cl	enantiopuro	CL2 1,28 min. (M+H) 575
58	5-Me, 7-F	3-F, 4-Cl	enantiopuro	CL2 1,26 min. (M+H) 539
59	5-Me, 7-F	3,5-diF	enantiopuro	CL3 2,38 min. (M+H) 523
60	5,7-diCl	3,5-diF	enantiopuro	CL3 2,43 min. (M+H) 559
61	5,7-diCl	4-Me	enantiopuro	CL2 1,29 min. (M+H) 537
62	5-Me, 7-F	4-Me	enantiopuro	CL2 1,27 min. (M+H) 501
63	5-Cl, 7-Me	4-Me	enantiopuro	CL2 1,28 min. (M+H) 517
64	5,7-diCl	3,4-diMe	enantiopuro	CL2 1,28 min. (M+H) 551
65	5-Me, 7-F	3,4-diMe	enantiopuro	CL2 1,26 min. (M+H) 515
66	5-Cl, 7-Me	3,4-diMe	enantiopuro	CL2 1,27 min. (M+H) 531
67	5-Cl, 7-F	4-Cl	enantiopuro	CL1 3,86 min. (M+H) 541
68	5-CF ₃ O	4-MeO, 3-Cl	racémico	CL1 3,76 min. (M+H) 603

Los compuestos de la TABLA 2 se prepararon usando la química descrita en los Ejemplos 1 y 2. Los datos se refieren al isómero más activo.

TABLA 2				
				
EJEMPLO	R ¹	R ²	enantiopureza	Datos de CL-EM
69	5-CF ₃ O	4-MeO	enantiopuro	CL1 3,81 min (M+H) 583
70	5,7-diCl	4-MeO	enantiopuro	CL1 3,89 min (M+H) 567
71	7-CF ₃	4-MeO	enantiopuro	CL1 3,78 min (M+H) 567
72	4,7-diCl	4-MeO	enantiopuro	CL1 3,85 min (M+H) 567

(Continuación)

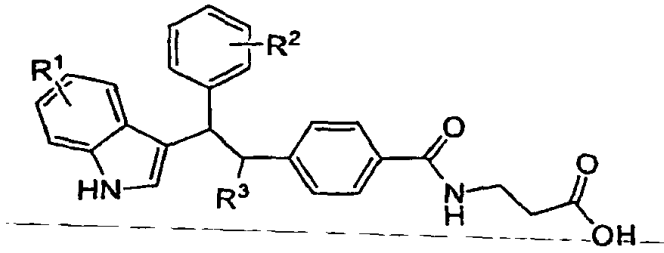
TABLA 2



EJEMPLO	R ¹	R ²	enantiopureza	Datos de CL-EM
73	5,7-diF	4-MeO	enantiopuro	CL1 3,69 min. (M+H) 535
74	7-Et	4-MeO	enantiopuro	CL1 3,77 min. (M+H) 527
75	5-Cl, 7-Me	4-MeO	enantiopuro	CL1 3,80 min. (M+H) 547
76	5-Bu, 7-Me	4-MeO	enantiopuro	CL1 4,15 min. (M+H) 569
77	5-Me, 7-F	4-MeO	enantiopuro	CL1 3,74 min. (M+H) 531
78	6,7-diCl	4-MeO	enantiopuro	CL1 3,82 min. (M+H) 567
79	5,7-diCl	4-Cl	enantiopuro	CL1 4,07 min. (M+H) 571
80	5-Me, 7-F	4-Cl	enantiopuro	CL1 3,93 min. (M+H) 535
81	5-Me, 7-F	H	enantiopuro	CL1 3,79 min. (M+H) 501
82	5,7-diCl	3,5-diF	enantiopuro	CL3 2,54 min. (M+H) 573

Los compuestos de la TABLA 3 se prepararon usando la química descrita en los Ejemplos 1 y 2. Todos los compuestos excepto el Ejemplo 88 son enantiopuros. Los datos se refieren al isómero más activo.

TABLA 3



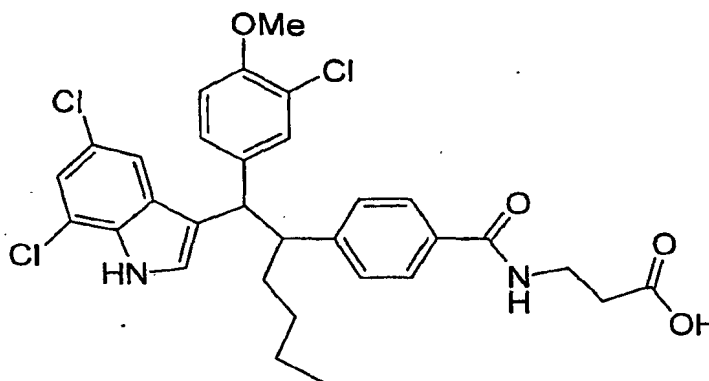
EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	Datos de CL-EM
83	5-CF ₃ O	4-Cl	Me	CL1 3,71 min. (M+H) 545
84	5-CF ₃ O	4-MeO	Me	CL1 3,47 min. (M+H) 541
85	7-CF ₃ O	4-Cl	Me	CL1 3,72 min. (M+H) 545
86	6-CF ₃ O	4-Cl	Me	CL1 3,72 min. (M+H) 545
87	5-CF ₃ O	4-MeO	Et	CL1 3,62 min. (M+H) 555
88	5,7-diCl	4-MeO	CF ₃ (CH ₂) ₃ -(racémico)	CL1 3,78 min. (M+H) 621
89	5,7-diCl	4-Cl	Et	LC3 2,46 min. (M+H) 543

(Continuación)

TABLA 3				
EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	Datos de CL-EM
90	5-Me, 7-F	4-Cl	Et	LC3 2,36 min. (M+H) 507

Ejemplo 91

N-(4-{1-[(3-Cloro-4-metoxifenil)(5,7-dicloro-1*H*-indol-3-il)metil]pentil}benzoi)-β-alanina



5 Etapa A. *N*-(4-{1-[(3-cloro-4-metoxifenil)-3-oxopropil]pentil}benzoi)-β-alaninato de *tert*-butilo

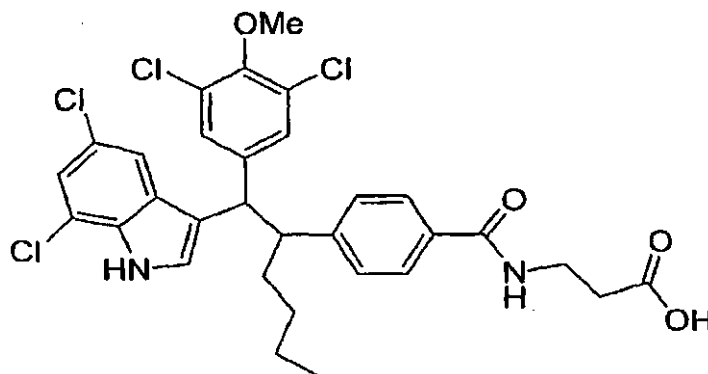
Se añadió *N*-clorosuccinamida (40 mg, mmol) a una solución de acetonitrilo (2 ml) que contenía *N*-(4-{1-[(4-metoxifenil)-3-oxopropil]pentil}benzoi)-β-alaninato de *tert*-butilo enantiopuro (20 mg, 0,42 mol), que se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Luego se calentó la solución en un tubo con tapón de rosca durante 35 minutos a 85 °C. Se concentró la solución y se purificó el residuo mediante CCFP usando un eluyente de EtOAc/hexanos, dando una mezcla de compuestos que contenía el compuesto del título y el correspondiente análogo de 3,5-diCl (~30 % según RMN). CL1 4,00 min. (M+H) 460, diCl CL1 4,15 min. (M+H) 494 datos seleccionados RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,35 (s, 1 H); 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,23-7,15 (m, 3 H); 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 3,88 (s, 3 H); 3,68 (c, J = 5,9 Hz, 2 H); 3,29-3,23 (m, 1 H); 2,75-2,65 (m, 1 H); 2,56-2,50 (m, 2 H); 2,39-2,31 (m, 1 H); 1,46 (s, 9H); 0,66 (t, 3H).

15 Etapa B. *N*-(4-{1-[(3-Cloro-4-metoxifenil)(5,7-dicloro-1*H*-indol-3-il)metil]pentil}benzoi)-β-alanina

El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio de la Etapa A siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C. Se purificó el material en bruto mediante CLAR, dando el compuesto del título (junto con el correspondiente análogo de 3,5-diCl). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 9,35 (s, 1 H); 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,49 (d, J = 2,4 Hz, 2 H); 7,41 (dd, J = 2,2; 8,5 Hz, 1 H); 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,29 (d, J = 2,5 Hz, 1 H); 7,08 (d, J = 1,7 Hz, 1 H); 7,04 (sa, 1 H); 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 4,44 (d, J = 11,7 Hz, 1 H); 3,83 (s, 3 H); 3,53-3,47 (m, 3 H); 2,53 (t, J = 6,7 Hz, 3 H); 1,51-1,43 (m, 2 H); 1,22-0,84 (m, 5 H); 0,69 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). CL1 3,99 min. (M+H) 601.

Ejemplo 92

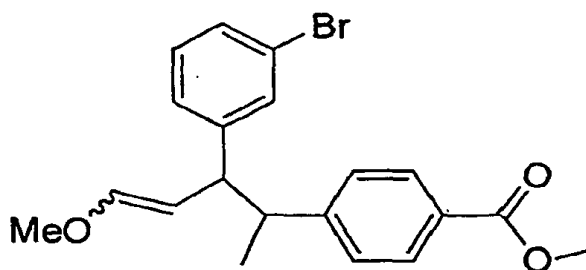
N-(4-{1-[(5,7-Dicloro-1*H*-indol-3-il)(3,5-dicloro-4-metoxifenil)metil]pentil}benzoil)-β-alanina



5 Se aisló el compuesto del título en la preparación descrita en el Ejemplo 91. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃CN): δ 9,41 (s, 1 H); 7,56-7,52 (m, 5 H); 7,38-7,32 (m, 3 H); 7,10 (d, J = 1,7 Hz, 1 H); 7,03 (sa, 1 H); 4,46 (d, J = 11,7 Hz, 1 H); 3,81 (s, 3 H); 3,54-3,48 (m, 4 H); 2,53 (t, J = 6,7 Hz, 3 H); 1,52-1,46 (m, 3 H); 1,26-0,86 (m, 6 H); 0,71 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). CL1 4,17 min. (M+H) 635

Compuesto intermedio 3

4-[(3*E,Z*)-2-(3-Bromofenil)-4-metoxi-1-metilbut-3-en-1-il]benzoato de metilo



10

Etapa A. (3-Bromofenil)acetato de 4-metoxibencilo

15 Se agitó durante una noche a temperatura ambiente una solución en DMF (30 ml) de ácido (3-bromofenil)acético (2,5 g, 11,6 mmol), carbonato de cesio (3,78 g, 11,6 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (1,82 g, 11,6 mmol). Luego se dividió la solución entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con agua (x 3) y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se filtró la solución, se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/acetato de etilo, dando el compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,43-7,39 (m, 2 H); 7,29-7,24 (m, 2 H); 7,20-7,16 (m, 2 H); 6,90-6,86 (m, 2 H); 5,07 (s, 2 H); 3,81 (s, 3 H); 3,60 (s, 2 H). CL1 3,70 min.

Etapa B. 4-{2-(3-Bromofenil)-3-[4-(metoxibenzil)oxi]-1-metil-3-oxopropil}benzoato de metilo

20 Se añadió LHMDS (THF 1,0M, 2,6 ml) en gotas a una solución en THF a -78 °C (4 ml) que contenía el compuesto intermedio de la Etapa A (0,827 g, 2,47 mmol). Tras agitar durante 10 minutos, se añadió una solución en THF (4 ml) que contenía 4-(1-bromoetil)benzoato de metilo (0,6 g, 2,47 mmol) en gotas. Se dejó calentar la solución hasta la temperatura ambiente. Tras 1,5 horas, se dividió la solución entre acetato de etilo y HCl 1N acuoso. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se filtró la solución y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/acetato de etilo, dando los compuestos del título en forma de una mezcla 1,67/1 de diastereómeros. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): datos seleccionados δ 5,16 (d, J = 12,0 Hz); 5,01 (d, J = 12,0 Hz); 4,82 (d, J = 12,0 Hz); 4,64 (d, J = 11,9 Hz); 1,34 (d, J = 6,8 Hz); 1,02 (d, J = 7,0 Hz). Diastereómero menor: CL-EM 1 4,08 min (M+Na) = 519. Diastereómero mayor: CL 1 4,19 min (M+Na) = 519.

30 Etapa C. Ácido 2-(3-bromofenil)-3-[4-(metoxicarbonil)fenil]butanoico

35 Se trató el compuesto intermedio de la Etapa B (0,8 g, 1,6 mmol) con 4-metoxibenceno (2 ml) y ácido trifluoroacético (15 ml). Tras agitar durante 1,5 horas, se concentró la solución y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/acetato de etilo (que contenía ácido acético al 0,05 %), dando los compuestos del título en forma de una mezcla de diastereómeros. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): datos seleccionados δ 3,90 (s); 3,85 (s); 3,72-3,64 (m); 3,52-3,42 (m); 1,39 (d, J = 6,8 Hz); 1,03 (d, J = 7,0 Hz). CL-EM 1

3,34 min. (M+H) = 377. CL1 3,57 min. (M+H) = 377.

Etapa D. 4-[2-(3-Bromofenil)-3-hidroxi-1-metilpropil]benzoato de metilo

Se añadió BOP (152 mg, 0,345 mmol) a una solución en THF (2 ml) que contenía el compuesto intermedio de la Etapa C (100 mg, 0,265 mmol) y DIEA (0,06 ml, 0,344 mmol). Tras agitar durante 5 minutos, se añadió borohidruro de sodio (20 mg, 0,53 mmol) a la solución. Se agitó la solución durante 15 minutos y se dividió entre HCl 1N acuoso y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se filtró la solución y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/acetato de etilo, dando los compuestos del título en forma de una mezcla de diastereómeros. Una porción del material aislado también contenía productos diastereoméricos individuales. Diastereómero A, eluyente más rápido sobre gel de sílice: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,48-7,40 (m, 2 H); 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,26-7,19 (m, 2 H); 3,92 (s, 3 H); 3,59-3,47 (m, 2 H); 3,10-3,04 (m, 1 H); 2,92-2,88 (m, 1 H); 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 3 H). CL1 3,60 min. (M-H₂O) = 345. Diastereómero B, eluyente más lento sobre gel de sílice: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,17-7,13 (m, 1 H); 7,04-6,96 (m, 4 H); 6,85 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 4,00-3,88 (m, 2 H); 3,87 (s, 3 H); 3,26-3,18 (m, 1 H); 3,02-2,96 (m, 1 H); 1,37 (d, J = 6,9 Hz, 3 H). CL 1 3,40 min. (M-H₂O) = 345.

Etapa E. 4-[2-(3-Bromofenil)-1-metil-3-oxopropil]benzoato de metilo

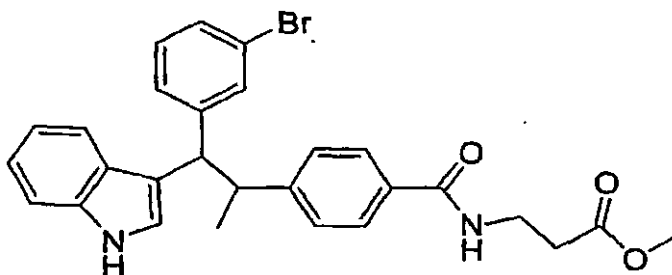
Se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,72 g, 1,7 mmol) a una solución de diclorometano (5 ml) del diastereómero A de la Etapa D (0,476 g, 1,31 mmol). Tras 1 hora, se concentró la solución y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/acetato de etilo, dando el compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,50-7,46 (m, 1H); 7,40-7,37 (m, 1H); 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,30-7,28 (m, 1H); 7,07 (d, J = 8,2 Hz); 3,91 (s, 3H); 3,81-3,76 (m, 1H); 3,64-3,53 (m, 1H); 1,11 (d, J = 7,0 Hz, 3H). CL1 3,58 min. (M+1) = 358.

Etapa F. 4-[(3-E,Z)-2-(3-Bromofenil)-4-metoxi-1-metilbut-3-en-1-il]benzoato de metilo

Se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (0,5M en tolueno, 8,6 ml, 4,3 mmol) en gotas a una solución en THF (18ml) de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1,5 g, 4,38 mmol) a -78 °C. Luego se agitó la solución a 0 °C durante 45 minutos. Se añadió una solución en THF (4 ml) del compuesto intermedio de la Etapa E (0,626 g, 1,73 mmol) en gotas. Después, se agitó la solución durante una noche a temperatura ambiente. Se dividió la reacción entre EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/acetato de etilo, dando el compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros E,Z. Una porción del material aislado fue un isómero individual (mayor): RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,34 (m, 2H); 7,16 (m, 3H); 7,06 (m, 1H); 5,99 (d, J = 12,5 Hz, 1H); 4,66 (dd, J = 9,1; 12,5 Hz, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,33 (s, 3H); 3,24 (t, J = 9,1 Hz, 1H); 3,05 (m, 1H); 1,12 (d, J = 6,9 Hz, 3H). CL1 3,87 min. (M+1) = 389.

Compuesto intermedio 4

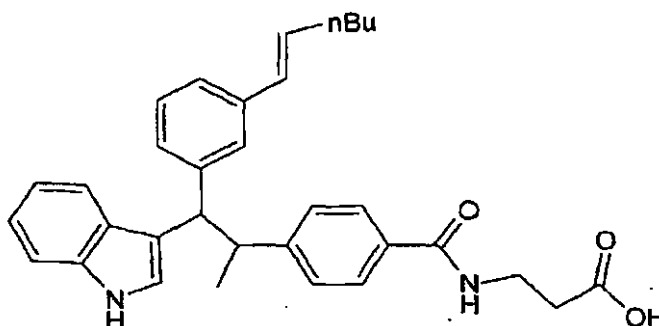
N-{4-[2-(3-Bromofenil)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]benzoil}- β -alaninato de metilo



El compuesto del título se preparó a partir del Compuesto intermedio 3 usando la química de indoles de Fischer descrita en el Ejemplo 1, Etapa C, seguida de las condiciones de hidrólisis del Compuesto intermedio 2, Etapa G y el acoplamiento de beta-alanina descrito en el Ejemplo 1, Etapa A. RMN de ^1H (500 MHz, CD_3CN): δ 9,00 (s, 1H); 7,66 (t, J = 1,8 Hz, 1H); 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,50 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,32 (m, 1H); 7,23-7,18 (m, 1H); 7,15 (d, J = 2,5 Hz, 1 H); 7,02-6,98 (m, 2 H); 6,94-6,92 (m, 1 H); 4,52 (d, J = 11,6 Hz, 1H); 3,78-3,69 (m, 1H); 3,60 (s, 3H); 3,51 (c, J = 6,5 Hz, 2H); 2,53 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H). CL1 3,32 min. (M+1) = 519.

Ejemplo 93

N-{4-[2-{3-[(1*E*)-Hex-1-en-1-il]fenil}-2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]benzoil}-β-alanina



Etapa A. *N*-{4-[2-{3-[(1*E*)-hex-1-en-1-il]fenil}-2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]benzoil}-β-alaninato de metilo

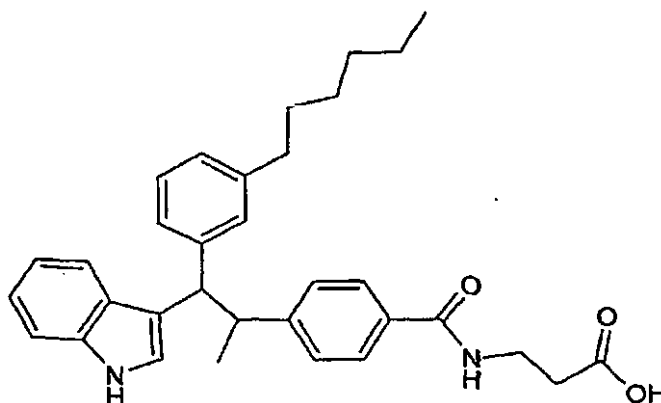
- 5 Se calentó a reflujo durante 1 hora una solución de 1,2-dimetoxietano (2 ml) y agua (0,5 ml) que contenía el Compuesto intermedio 4 (50 mg, 0,1 mmol), ácido (1*E*)-hex-1-en-1-ilborónico (51 mg, 0,4 mmol), carbonato de potasio (62 mg, 0,45 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,009 mmol). Se concentró la solución y se dividió entre EtOAc y HCl 1N acuoso. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante CLAR en fase inversa, dando el compuesto del título. CL2 1,30 min. (M+1) = 523.

10 Etapa B. *N*-{4-[2-{3-[(1*E*)-Hex-1-en-1-il]fenil}-2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]benzoil}-β-alanina

- El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio de la Etapa A en las condiciones de hidrólisis descritas en el Compuesto intermedio 2, Etapa G. Se purificó el material en bruto mediante CLAR. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃CN): δ 8,97 (s, 1 H); 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,49 (s, 1H); 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1 H); 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 2 H); 7,14 (m, 2 H); 7,07 (sa, 1 H); 6,99-6,96 (m, 1 H); 6,92-6,89 (m, 1 H); 6,40-6,25 (m, 2 H); 4,50 (d, J = 11,5 Hz, 1 H); 3,77-3,69 (m, 1 H); 3,49 (c, J = 6,4 Hz, 2 H); 2,53 (dd, J = 14,4; 21,1 Hz, 26 H); 1,47-1,33 (m, 4 H); 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). CL1 3,72 min. (M+1) = 509.

Ejemplo 94

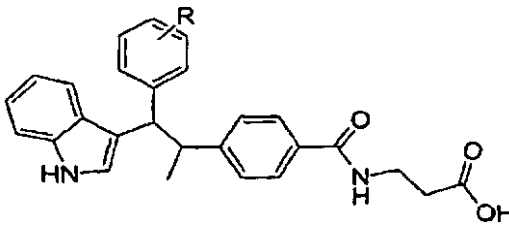
N-{4-[2-(3-Hexilfenil)-2-(1*H*-indol-3-il)-1-metiletil]benzoil}-β-alanina



- 20 Se agitó una solución de metanol (2 ml) que contenía el Ejemplo 93 (5 mg) y paladio/C al 10 % (punta de la espátula) bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) hasta que no quedó más material inicial mediante análisis de CLAR. Se filtró la solución, se concentró y se purificó el residuo mediante CLAR, dando el compuesto del título. RMN de ¹H (500 MHz, CD₃CN): δ 8,98 (s, 1 H); 7,53 (t, J = 8,8 Hz, 3 H); 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,35 (s, 1 H); 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 7,21-7,15 (m, 2 H); 7,11 (m, 2 H); 6,99-6,95 (m, 2 H); 6,92-6,88 (m, 1 H); 4,47 (d, J = 11,5 Hz, 1 H); 3,76-3,68 (m, 1 H); 3,50 (c, J = 6,4 Hz, 2 H); 55 2,59-2,51 1 (m, 4 H); 1,57 (t, J = 6,9 Hz, 2 H); 1,27 (m, 4 H); 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); 0,86 (t, J = 6,9 Hz, 3 H). CL1 3,76 min. (M+H) 511.

Los compuestos de la TABLA 4 se prepararon según lo descrito para los Ejemplos 93 y 94. Los datos se refieren al isómero más activo.

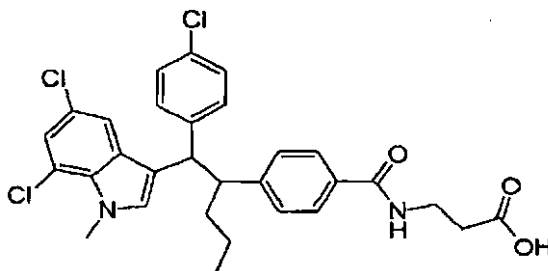
TABLA 4



EJEMPLO	R	enantiopureza	Datos de CL-EM
95	3-ciclohex-1-enilo	racémico	CL1 3,58 min. (M+H) 507
96	3-ciclohexilo	racémico	CL1 3,62 min. (M+H) 509
97	4-(4'-t-Bu-ciclohex-1'-enilo)	enantiopuro	CL1 4,45 min. (M+H) 563
98	4-(4'-t-Bu-ciclohexilo)	enantiopuro (mezcla de <i>cis</i> y <i>trans</i>)	CL1 4,47 min. (M+H) 565
99	4-hex-1-enilo	enantiopuro	CL1 4,04 min. (M+H) 509
100	4-hexilo	enantiopuro	CL1 4,14 min. (M+H) 511

Ejemplos 101/102

N-(4-{1-[(4-Clorofenil)(5,7-dicloro-1-metil-1*H*-indol-3-il)metil]butil}benzoil)-β-alanina



5 Etapa A. *N*-(4-{1-[(4-Clorofenil)(5,7-dicloro-1-metil-1*H*-indol-3-il)metil]butil}benzoil)-β-alaninato de metilo

Se añadió una solución de KOtBu (1,0M THF, aprox. 3 gotas, 0,045 ml) a una solución de dimetilacetamida (2 ml) del compuesto intermedio del Ejemplo 1, Etapa C (enantiómero eluyente más rápido sobre AD de ChiralPak, EtOH al 10 %/Heptano, 4 mg, 0,007 mmol). Luego se añadió metilioduro (tres gotas, exceso) en gotas. Se controló el progreso de la reacción durante la adición mediante EM-CLAR para minimizarse frente a la alquilación. Se detuvo la reacción con HCl 1N acuoso. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se lavaron los orgánicos combinados con agua y salmuera. Luego se secó la solución sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando el compuesto del título que se usó sin mayor purificación. CL-EM1 4,40 min. (M+H) = 585. También se llevó a cabo el procedimiento según lo descrito sobre el compuesto intermedio del Ejemplo 1, Etapa C (enantiómero eluyente más lento). CL-EM1 4,16 min. (M + H) = 585.

15 Etapa B. *N*-(4-{1-[(4-Clorofenil)(5,7-dicloro-1-metil-1*H*-indol-3-il)metil]butil}benzoil)-β-alanina

Usando las condiciones de hidrólisis descritas en el Compuesto intermedio 2, Etapa G, se prepararon los compuestos del título. Datos para el enantiómero eluyente más rápido: RMN de ¹H (500 MHz, CD₃CN): δ 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,42 (d, J = 1,9 Hz, 1 H); 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,3,1 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,16 (s, 1 H); 7,06 (sa, 1 H); 7,00 (d, J = 1,8 Hz, 1 H); 4,46 (d, J = 11,6 Hz, 1 H); 3,92 (s, 3 H); 3,52-3,45 (m, 3 H); 2,54 (t, J = 6,7 Hz, 2 H); 1,50-1,36 (m, 2 H); 1,00-0,90 (m, 2 H); 0,69 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). CL-EM 1 4,17 min. (M+H) = 571.

Datos para el enantiómero eluyente más lento: RMN de ¹H (500 MHz, CD₃CN): δ 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 2 H); 7,42 (d, J = 1,8 Hz, 1 H); 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,15 (s, 1 H); 7,07 (sa, 1 H); 7,00 (d, J = 1,8 Hz, 1 H); 4,45 (d, J = 11,6 Hz, 1 H); 3,91 (s, 3 H); 3,51-3,44 (m, 3 H); 2,53 (t, J = 6,6 Hz, 2 H); 1,49-1,35 (m, 2 H); 0,98-0,88 (m, 2 H); 0,68 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). CL-EM 1 4,16 min (M + H) = 571. Los compuestos

de la TABLA 5 se prepararon según lo descrito para los Ejemplos 101 y 102..

TABLA 5					
EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Datos CL-EM
103 (racémico)	Me	4-Cl	Bn	H	CL1 3,90 min. M+H = 551
104 (racémico)	<i>n</i> -Pr	4-Cl	<i>n</i> -Pr	5,7-diCl	CL1 4,38 min. (M+H) 599
105 (enantiómero 1)	<i>n</i> -Pr	4-CF ₃ O	Me	5,7-diCl	LC 1 4,20 min. (M+H) 621
106 (enantiómero 2)	<i>n</i> -Pr	4-CF ₃ O	Me	5,7-diCl	CL1 4,20 min. (M+H) 621
107 (enantiómero 1)	<i>n</i> -Bu	4-MeO	Me	5,7-diCl	CL1 4,02 min. (M+H) 581
108 (enantiómero 2)	<i>n</i> -Bu	4-MeO	Me	5,7-diCl	CL1 4,05 min. (M+H) 581

Los compuestos mostrados en la TABLA 6 se prepararon a partir de 2-acetil-6-metoxinaftaleno, usando la química descrita en el Ejemplo 1. Los datos se refieren al isómero más activo.

TABLA 6			
EJEMPLO	R ¹	enantiopureza	Datos de CL-EM
109	7-Cl	racémico	CL2 1,26 min. (M+H) 569
110	5-Cl	racémico	CL2 1,26 min. (M+H) 569
111	5-CF ₃ O	racémico	CL2 1,27 min. (M+H) 619
112	5,7-diCl	enantiopuro	CL2 1,28 min. (M+H) 603
113	6,7-diCl	enantiopuro	CL2 1,27 min. (M+H) 603
114	5-Me, 7-F	enantiopuro	CL2 1,26 min. (M+H) 567
115	7-CF ₃	enantiopuro	CL2 1,27 min. (M+H) 603

Ensayos biológicos

La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la unión del glucagón y su utilidad en el tratamiento o la prevención de la diabetes mellitus de tipo 2 y afecciones relacionadas se puede demostrar mediante los siguientes ensayos *in vitro*.

5 Ensayo de unión al receptor de glucagón

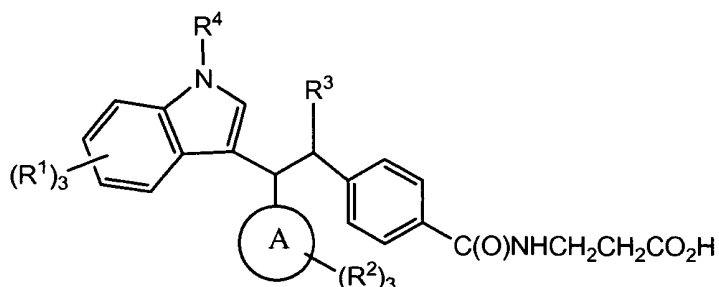
Se mantuvo una línea celular de CHO (ovario de hámster chino) estable que expresaba el receptor de glucagón humano según lo descrito (Chicchi *et al. J Biol Chem* 272, 7765-9 (1997); Cascieri *et al. J. Biol Chem.*, 274, 8694-7 (1999)). Para determinar la afinidad de unión antagonista de los compuestos, se incubaron 0,002 mg de las membranas celulares de estas células con ¹²⁵I-glucagón (New England Nuclear, MA) en un tampón que contenía
 10 Tris-HCl 50mM (pH 7,5), MgCl 5mM, EDTA 2mM, glicerol al 12 % y 0,200 mg de perlas de SPA de PVT revestidas de WGA (Amersham), ± compuestos o glucagón sin marcar 0,001mM. Tras 4-12 horas de incubación a temperatura ambiente, se determinó la radiactividad unida a las membranas celulares en un contador de detección de la emisión radiactiva (Wallac-Microbeta). Los datos se analizaron con el programa informático Prism⁰ de GraphPad. Los valores de CI₅₀ se calcularon mediante un análisis de regresión no lineal suponiendo la competición por un solo sitio. Los
 15 valores de CI₅₀ de los compuestos de la invención están generalmente en el intervalo de tan poco como aproximadamente 1nM hasta tanto como aproximadamente 500nM, y por tanto tienen utilidad como antagonistas del glucagón.

Inhibición de la formación de AMPc intracelular estimulada por glucagón

Se cosecharon células CHO en crecimiento exponencial que expresaban el receptor de glucagón humano con la
 20 ayuda de medios de disociación libres de enzimas (Specialty Media), se sedimentaron a baja velocidad y se volvieron a suspender en el tampón de estimulación celular incluido en el kit de AMPc en placa de desorción súbita (New England Nuclear, SMP0004A). El análisis de la adenilato ciclasa se configuró según las instrucciones del fabricante. En síntesis, los compuestos de los patrones se diluyeron en DMSO y se añadieron a células a una
 25 concentración de DMSO final del 5 %. Se preincubaron las células preparadas como se explica anteriormente en placas de desorción súbita revestidas con anticuerpos anti-AMPc (NEN) en presencia de compuestos o controles de DMSO durante 30 minutos y luego se estimularon con glucagón (250pM) durante otros 30 minutos. Se detuvo la estimulación celular mediante la adición de una cantidad igual de un tampón de detección que contenía tampón de lisis, así como trazador de AMPc marcado con ¹²⁵I (NEN). Tras 3 horas de incubación a temperatura ambiente, se determinó la radiactividad unida en un contador de centelleo líquido (TopCount-Packard Instruments). Se determinó
 30 la actividad basal (inhibición del 100 %) usando el control de DMSO, mientras se definía la inhibición del 0 % a la cantidad de AMPc pmolar, producida por glucagón 250pM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula I:



o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

- 5 el anillo A representa un grupo fenilo o naftilo;
 cada R^1 y R^2 representa H o se selecciona del grupo que consiste en halo, CN, OH, NO_2 , CO_2R^a , NR^aR^b , $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} o alcoxilo C_{1-10} , estando las partes alquilo y alquenilo de alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} y alcoxilo C_{1-10} opcionalmente sustituidas con 1-5 átomos halo hasta perhalo; y además opcionalmente sustituidas con 1 grupo seleccionado entre OH, oxo y alcoxilo C_{1-6} ;
- 10 p representa 0, 1 ó 2;
 cada R^a y R^b representa independientemente H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1-5 átomos halo hasta perhalo;
 y además, opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado entre OH, oxo y alcoxilo C_{1-6} ;
- 15 R^3 representa alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{2-6} , cada uno opcionalmente sustituido con 1-5 átomos halo hasta perhalo, además, opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado entre OH, oxo y alcoxilo C_{1-6} , y
 R^4 representa H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con 1-3 átomos halo hasta perhalo y 1 anillo de fenilo.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo A representa fenilo.
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo A representa naftilo.
4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que cada R^1 representa H o se selecciona del grupo que consiste en halo seleccionado entre flúor y cloro; SCH_3 ; CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} y alcoxilo C_{1-6} , estando las partes alquilo y alquenilo de SCH_3 , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} y alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de flúor.
- 20 5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que cada R^1 representa H o se selecciona del grupo que consiste en flúor y cloro; SCH_3 ; CN, alquilo C_{1-4} y OCH_3 , estando las partes alquilo de SCH_3 , alquilo C_{1-4} y OCH_3 opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de flúor.
- 25 6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que cada R^2 representa H o se selecciona del grupo que consiste en halo seleccionado entre flúor y cloro; SCH_3 ; CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} y alcoxilo C_{1-6} , estando las partes alquilo y alquenilo de SCH_3 , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} y alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de flúor.
- 30 7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que cada R^2 representa H o se selecciona del grupo que consiste en flúor y cloro; SCH_3 ; CN, alquilo C_{1-4} y OCH_3 , estando las partes alquilo de SCH_3 , alquilo C_{1-4} y OCH_3 opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de flúor.
8. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 representa un miembro seleccionado del grupo que consiste en: CH_3 , etilo, *n*-propilo, *n*-, *s*- y *t*-butilo y alilo.
- 35 9. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^4 se selecciona del grupo que consiste en: H, Me, Et, *n*-propilo, *n*-butilo y bencilo.
10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:
 el anillo A representa un grupo fenilo o naftilo;
 cada R^1 y R^2 representa H o se selecciona del grupo que consiste en halo seleccionado entre flúor y cloro;
 40 SCH_3 ; CN, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} y alcoxilo C_{1-6} , estando las partes alquilo y alquenilo de SCH_3 , alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-4} y alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de flúor;
 R^3 representa un miembro seleccionado del grupo que consiste en: CH_3 , etilo, *n*-propilo, *n*-, *s*- y *t*-butilo y alilo, y
 R^4 se selecciona del grupo que consiste en: H, Me, Et, *n*-propilo, *n*-butilo y bencilo.
11. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

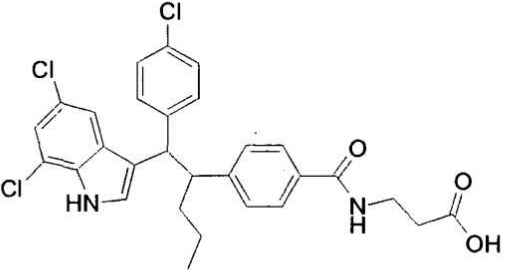
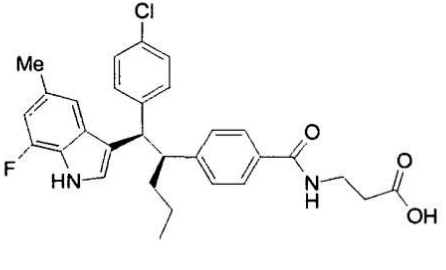
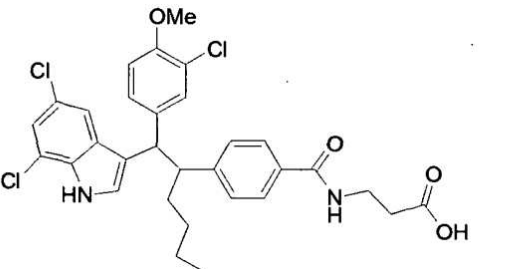
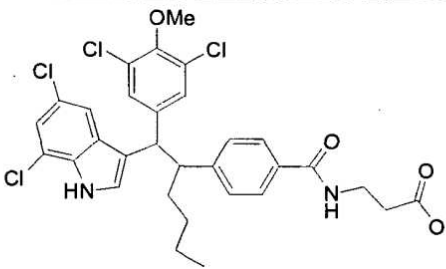
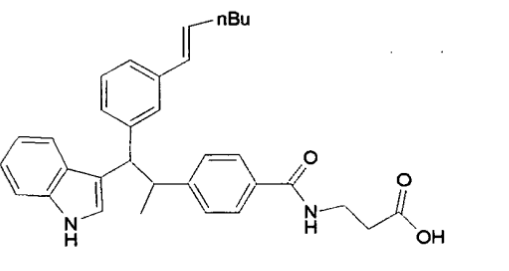
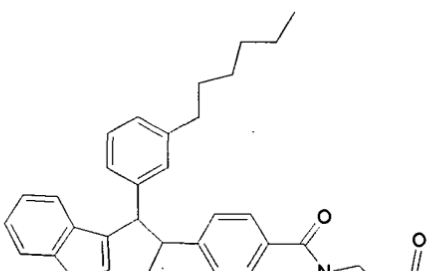
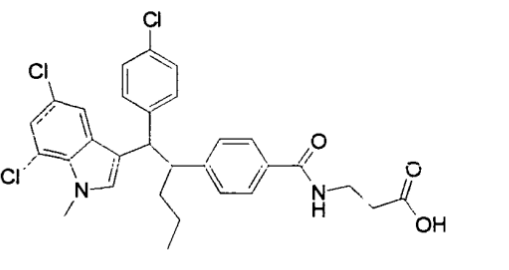
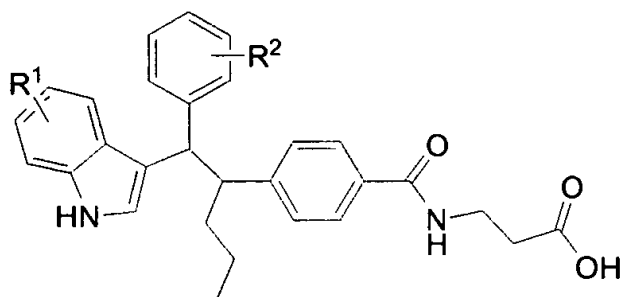
TABLA A	
1	2
	
91	92
	
93	94
	
101/102	
	

TABLA 1

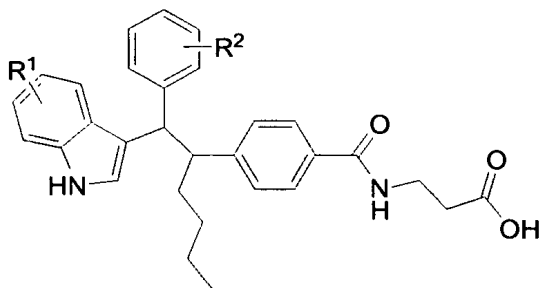


EJEMPLO	R ¹	R ²	EJEMPLO	R ¹	R ²
3	H	4-MeO	4	5-Cl	4-MeO
5	7-Cl	4-MeO	6	6-Cl	4-MeO
7	5-CF ₃ O	4-MeO	8	5-Bu, 7-Me	4-MeO
9	5-Me, 7-F	4-MeO	10	5,7-diCl	4-MeO
11	7-Me	4-MeO	12	5,7-diMe	4-MeO
13	5-CF ₃ O	4-Cl	14	5,7-diCl	4-CF ₃ O
15	4,6-diCl	4-CF ₃ O	16	5,7-diCl	2-CF ₃ , 4-Cl
17	7-Cl	4-Cl	18	6,7-diCl	4-Cl
19	7-Cl	4-CF ₃ O	20	6,7-diCl	3,4-diCl
21	5,7-diF	3,4-diCl	22	5,7-diCl	3-CF ₃ O
23	6,7-diCl	3-CF ₃ O	24	5,7-diF	3-CF ₃ O
25	5-Me, 7-F	3-CF ₃	26	6,7-diCl	4-CF ₃ O
27	5-Me, 7-F	4-CF ₃ O	28	5,7-diCl	3,4-diCl
29	5-Me, 7-F	3,4-diCl	30	7-Cl	3,4-diCl
31	7-Cl	3,4-diF	32	6,7-diCl	3,4-diF
33	5,7-diF	3,4-diF	34	7-F	3,4-diCl
35	5,7-diCl	3,4-diF	36	5-CN	4-Cl
37	5-MeS	4-Cl	38	5,7-diCl	3-Cl
39	5-Me	4-Cl	40	5-Cl, 7-Me	4-Cl
41	6,7-diCl	3-Cl	42	5,7-diMe	4-Cl
43	7-F	4-Cl	44	5,7-diF	4-Cl
45	7-Cl	3-Cl	46	5-Me, 7-F	3-Cl
47	7-CF ₃	3-Cl	48	5,7-diF	3-Cl
49	5,7-diCl	3-CF ₃	50	6,7-diCl	3-CF ₃
51	5,7-diF	3-CF ₃	52	5-Me, 7-F	3,4-diF

(Continuación)

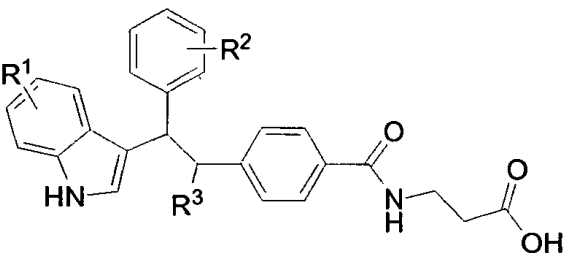
EJEMPLO	R ¹	R ²	EJEMPLO	R ¹	R ²
53	5,7-diCl	4-CF ₃	54	5,7-diF	4-CF ₃
55	5-Me, 7-F	4-CF ₃	56	5-Cl	4-CF ₃
57	5,7-diCl	3-F, 4-Cl	58	5-Me, 7-F	3-F, 4-Cl
59	5-Me, 7-F	3,5-diF	60	5,7-diCl	3,5-diF
61	5,7-diCl	4-Me	62	5-Me, 7-F	4-Me
63	5-Cl, 7-Me	4-Me	64	5,7-diCl	3,4-diMe
65	5-Me, 7-F	3,4-diMe	66	5-Cl, 7-Me	3,4-diMe
67	5-Cl, 7-F	4-Cl	68	5-CF ₃ O	4-MeO, 3-Cl

TABLA 2



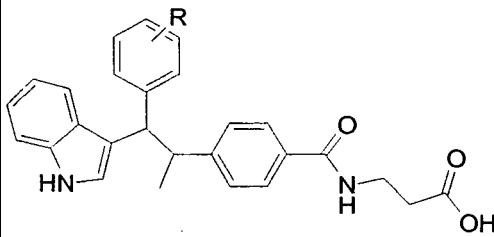
EJEMPLO	R ¹	R ²	EJEMPLO	R ¹	R ²
69	5-CF ₃ O	4-MeO	70	5,7-diCl	4-MeO
71	7-CF ₃	4-MeO	72	4,7-diCl	4-MeO
73	5,7-diF	4-MeO	74	7-Et	4-MeO
75	5-Cl, 7-Me	4-MeO	76	5-Bu, 7-Me	4-MeO
77	5-Me, 7-F	4-MeO	78	6,7-diCl	4-MeO
79	5,7-diCl	4-Cl	80	5-Me, 7-F	4-Cl
81	5-Me, 7-F	H	82	5,7-diCl	3,4-diF

TABLA 3



EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³
83	5-CF ₃ O	4-Cl	Me
84	5-CF ₃ O	4-MeO	Me
85	7-CF ₃ O	4-Cl	Me
86	6-CF ₃ O	4-Cl	Me
87	5-CF ₃ O	4-MeO	Et
88	5,7-diCl	4-MeO	CF ₃ (CH ₂) ₃ -(racémico)
89	5,7-diCl	4-Cl	Et
90	5-Me, 7-F	4-Cl	Et

TABLA 4



EJEMPLO	R
95	3-ciclohex-1-enilo
96	3-ciclohexilo
97	4-(4'- ¹ Bu-ciclohex-1'-enilo)
98	4-(4'- ¹ Bu-ciclohexilo)
99	4-hex-1-enilo
100	4-hexilo

TABLA 5

EJEMPLO	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
103	Me	4-Cl	Bn	H
(racémico)				
104 (racémico)	<i>n</i> -Pr	4-Cl	<i>n</i> -Pr	5,7-diCl
105 (enantiómero 1)	<i>n</i> -Pr	4-CF ₃ O	Me	5,7-diCl
106 (enantiómero 2)	<i>n</i> -Pr	4-CF ₃ O	Me	5,7-diCl
107 (enantiómero 1)	<i>n</i> -Bu	4-MeO	Me	5,7-diCl
108 (enantiómero 2)	<i>n</i> -Bu	4-MeO	Me	5,7-diCl

TABLA 6

EJEMPLO	R ¹	EJEMPLO	R ¹
109	7-Cl	110	5-Cl
111	5-CF ₃ O	112	5,7-diCl
113	6,7-diCl	114	5-Me, 7-F
115	7-CF ₃		

o una de sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. El compuesto según la reivindicación 1, que es:

N-(4-((1*S*)-1-((*R*)-(4-clorofenil)-(7-fluoro-5-metil-1*H*-indol-3-il)metil]butil)benzoil)-β-alanina, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquier reivindicación anterior en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 en un paciente mamífero.
- 5 15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para su uso en el tratamiento de la hiperglucemia, la diabetes o la resistencia a la insulina en un paciente mamífero.