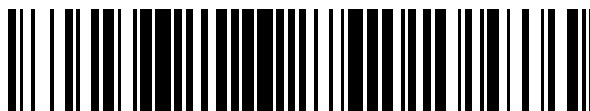


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 109**

51 Int. Cl.:
C07C 237/36 (2006.01)
C07C 255/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06850109 .7**
96 Fecha de presentación: **07.11.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1951661**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.08.2008**

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

30 Prioridad:
17.11.2005 US 737627 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.11.2012

73 Titular/es:
ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS IN 46285, US

72 Inventor/es:
CONNER, SCOTT, EUGENE;
LI, JIANKE y
ZHU, GUOXIN

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 391 109 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Antagonistas del receptor de glucagón, preparación y usos terapéuticos

5 Esta invención se refiere a compuestos que son antagonistas o agonistas inversos del receptor de glucagón y a composiciones farmacéuticas de los mismos y los usos de estos compuestos y composiciones en el tratamiento del cuerpo del ser humano o de animales. Los presentes compuestos muestran una alta afinidad y unión selectiva para el receptor de glucagón y como tales son útiles en el tratamiento de trastornos sensibles a la modulación de receptores de glucagón, tales como trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón.

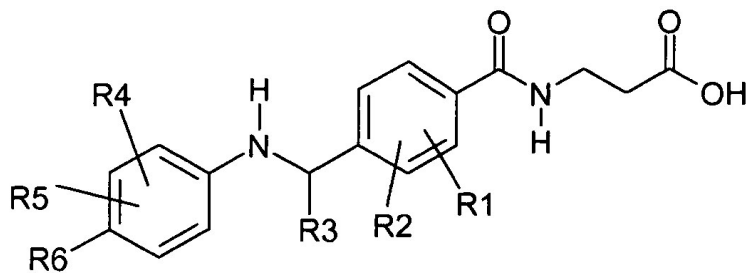
10 El glucagón es un agente hormonal clave que, en cooperación con insulina, media la regulación homeostática de la cantidad de glucosa en la sangre. El glucagón actúa principalmente por estimulación de ciertas células (entre éstas son importantes las células hepáticas) para liberar glucosa cuando caen los niveles de glucosa en sangre. La acción del glucagón es opuesta a la de la insulina, que estimula a las células a absorber y almacenar glucosa siempre que se eleven los niveles de glucosa en sangre. Tanto el glucagón como la insulina son hormonas peptídicas. El glucagón se produce en las células de islotes alfa del páncreas y la insulina se produce en las células de islotes beta. El glucagón ejerce su acción por unión a, y activando a, su receptor, que es un miembro de la rama Glucagón Secretina de la familia de los receptores acoplados a proteína G 7-transmembrana. El receptor funciona por activación del sistema del segundo mensajero de adenilil ciclasa en un aumento de los niveles de cAMP. El receptor de glucagón o variantes que se encuentran en la naturaleza del receptor, pueden poseer actividad constitutiva intrínseca, in vitro, así como in vivo (es decir, actividad en ausencia de un agonista). Los compuestos que actúan como agonistas inversos pueden inhibir esta actividad. La diabetes sacarina es un trastorno común del metabolismo de la glucosa. La enfermedad se caracteriza por hiperglucemia y se puede clasificar como diabetes de tipo 1, la forma que depende de la insulina o diabetes de tipo 2, que no es dependiente de la insulina en carácter. Los individuos con diabetes de tipo 1 son hiperglucémicos e hipoinsulinémicos y el tratamiento convencional para esta forma de la enfermedad es proporcionar insulina. Sin embargo, en algunos pacientes con diabetes de tipo 1 o de tipo 2, se ha demostrado que niveles de glucagón elevados absolutos o relativos, contribuyen al estado hiperglucémico. Tanto en animales de control sanos como en modelos de animales de diabetes de tipo 1 y de tipo 2, la eliminación de glucagón circulante con anticuerpos selectivos y específicos ha dado como resultado la reducción del nivel glucémico. Los ratones con delección de homocigotos del receptor de glucagón presentan tolerancia a la glucosa aumentada. También, la inhibición de la expresión del receptor de glucagón usando oligonucleótidos antisentido mejora el síndrome diabético en ratones db/db. Estos estudios sugieren que la supresión de glucagón o una acción que antagonice el glucagón podría ser un adjunto útil para el tratamiento convencional de la hiperglucemia en pacientes diabéticos. La acción del glucagón se puede suprimir proporcionando un antagonista o un agonista inverso, es decir sustancias que inhiben o evitan respuestas medidas por el receptor de glucagón. constitutivas o inducidas por glucagón.

35 Diversas publicaciones desvelan péptidos que se afirma que actúan como antagonistas de glucagón. Los antagonistas de péptidos de hormonas peptídicas con frecuencia son potentes; sin embargo se sabe que generalmente no están disponibles por vía oral debido a degradación por enzimas fisiológicas y una deficiente distribución in vivo. Por lo tanto, se prefieren en general antagonistas no peptídicos disponibles por vía oral de hormonas peptídicas.

40 Ha aparecido una serie de publicaciones en los últimos años refiriéndose a agentes no peptídicos que actúan en el receptor de glucagón. Por ejemplo, la patente internacional WO 03/048109, la patente internacional WO 2004/002480 y Kurukulasuriya et al., "Biaryl amide glucagon receptor antagonists" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 14, n° 9, páginas 2047-2050, 2.004, desvelan cada uno compuestos no peptídicos supuestamente con actividad antagonista del receptor de glucagón. A pesar del número de tratamientos para enfermedades que implican glucagón, los tratamientos actuales adolecen de una o más deficiencias, incluyendo eficacia deficiente o incompleta, efectos secundarios inaceptables y contraindicaciones para ciertas poblaciones de pacientes. Así, queda la necesidad de un tratamiento mejorado usando agentes farmacéuticos alternativos o mejorados que modulen la actividad del receptor de glucagón y traten las enfermedades que podían beneficiarse de la modulación del receptor de glucagón. La presente invención proporciona dicha contribución a la técnica basándose en el hallazgo de que una nueva clase de compuestos presenta una alta afinidad, selectividad y potente actividad inhibitoria en el receptor de glucagón. La presente invención es diferente en las estructuras particulares y sus actividades.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto representado de manera estructural por la Fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que:

5 R1 y R2 son independientemente -H o -halógeno;

R3 es

-alquilo (C₁-C₈) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C₃-C₇),

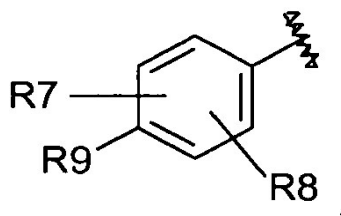
-alquilo (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₇) o -cicloalquilo (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₆)- (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

10 R4 y R5 son independientemente:

-H, -halógeno, -hidroxi, hidroximetilo, -CN, -alcoxi (C₁-C₇), -alqueno (C₂-C₇) o

-alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R6 es



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

15 R7 y R8 son

-H;

R9 es independientemente:

- H, halógeno, -CN, -cicloalquilo (C₃-C₇), -C(O)R10, -COOR10, -OC(O)R10,

-OS(O)₂R10, -SR10, -S(O)R10, -S(O)₂R10 u -Oalqueno (C₂-C₇),

20 -alcoxi (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) y

R10 es independientemente en cada caso

-hidrógeno o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

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

compuestos y composiciones para uso en el tratamiento de trastornos sensibles a la modulación de receptores de glucagón, tales como trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con glucagón.

Descripción detallada de la invención

5 En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I como se describe con detalle en la presente memoria. Aunque todos los compuestos de la presente invención son útiles, algunos de los compuestos son interesantes en particular y se prefieren. El siguiente listado indica diversos grupos de compuestos preferidos. Se entenderá que cada uno del listado se puede combinar con otros listados para crear grupos adicionales de realizaciones preferidas como se indica en la presente memoria.

En otra realización la invención proporciona un compuesto de fórmula I en la que:

10 R1 y R2 son -H;

R3 es

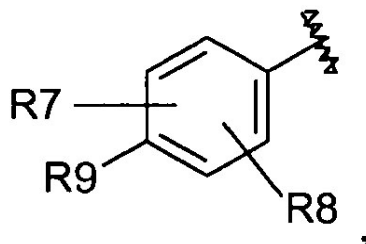
-alquilo (C₁-C₈) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C₃-C₆),

-alquilo (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₆) o -cicloalquilo (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

15 R4 y R5 son independientemente:

-H, -halógeno o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R6 es



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

R7 y R8 son

- H y

R9 es independientemente

-H, halógeno o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

25 En otra realización la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que:

R1 y R2 son -H;

R3 es

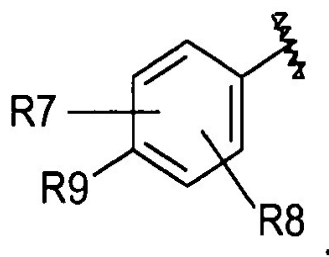
-alquilo (C₁-C₈) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C₃-C₆),

30 -alquilo (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₆) o -cicloalquilo (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R4 y R5 son independientemente:

-H, -halógeno o -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R6 es



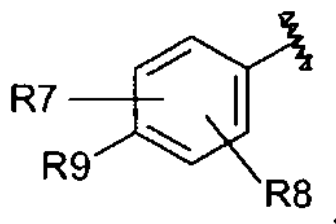
en el que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula madre;

5 R7 y R8 son -H y

R9 es independientemente -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

En otra realización la invención proporciona un compuesto de fórmula I en el que R1 y R2 son -H; R3 es -alquilo (C₁-C₈) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilo (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₆) o -cicloalquilo (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); R4 y R5 son -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) y cada uno ocupa una posición adyacente a R6 en el anillo de fenilo al que está unido R6;

R6 es



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

R7 y R8 son

15 -H y

R9 es independientemente -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

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

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

Preferiblemente R1 es -H. Preferiblemente R1 es flúor. Preferiblemente R1 es cloro. Preferiblemente R2 es -H. Preferiblemente R2 es flúor. Preferiblemente R2 es cloro. Preferiblemente R1 y R2 son -H. Preferiblemente R1 es flúor y R2 es flúor.

Preferiblemente R3 es -alquilo (C₁-C₈) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferiblemente R3 es etilo, propilo, isopropilo, butilo, tercbutilo, 3-metil-butilo, pentilo, hexilo, heptilo octilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-trifluoropropilo o 4-trifluorobutilo. Preferiblemente R3 es isopropilo, butilo, tercbutilo, 3-metil-butilo, pentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-trifluoropropilo o 4-trifluorobutilo. Preferiblemente R3 es isopropilo, 3-metil-butilo, trifluoropropilo o 4-trifluorobutilo.

Preferiblemente R3 es -cicloalquilo (C₃-C₇). Preferiblemente R3 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Preferiblemente R3 es ciclopropilo. Preferiblemente R3 es ciclobutilo. Preferiblemente R3 es ciclopentilo. Preferiblemente R3 es ciclohexilo.

5 Preferiblemente R3 es -alquilo (C₁-C₆)-[cicloalquilo (C₃-C₇). Preferiblemente R3 es -alquilo (C₁-C₃)-cicloalquilo (C₃-C₆). Preferiblemente R3 es -alquilo (C₁-C₃)-ciclopropilo. Preferiblemente R3 es -alquilo (C₁-C₃)-ciclobutilo. Preferiblemente R3 es -alquilo (C₁-C₃)-ciclopentilo. Preferiblemente R3 es -alquilo (C₁-C₃)-ciclohexilo.

10 Preferiblemente R3 es -cicloalquilo (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferiblemente R3 es -ciclopropil-alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferiblemente R3 es -ciclobutil-alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferiblemente R3 es -ciclopentil-alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferiblemente R3 es -ciclohexil-alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

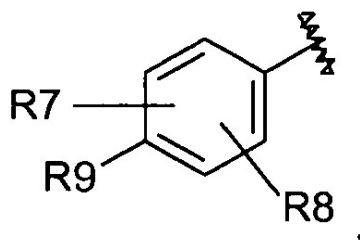
15 Preferiblemente R4 es -H, -halógeno, -hidroxi, hidroximetilo o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferiblemente R4 es -H, -halógeno o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferiblemente R4 es -H, -halógeno o -CH₃. Preferiblemente R4 es -H. Preferiblemente R4 es flúor, cloro o bromo. Preferiblemente R4 es -CH₃.

Preferiblemente R5 es -H, -halógeno, -hidroxi, hidroximetilo o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferiblemente R5 es -H, -halógeno o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferiblemente R5 es -H, -halógeno o -CH₃. Preferiblemente R5 es -H. Preferiblemente R5 es flúor, cloro o bromo. Preferiblemente R5 es -CH₃.

20 Preferiblemente R4 y R5 son -H. Preferiblemente R4 es halógeno y R5 es -H. Preferiblemente R4 es -H y R5 es -CH₃. Preferiblemente R4 y R5 son -CH₃. Preferiblemente R4 y R5 son -CH₃ y cada uno ocupa una posición adyacente a R6 en el anillo de fenilo al que está unido R6.

25 Preferiblemente R9 es -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferiblemente R9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tercbutilo, trifluorometilo, 3-metilbutilo, pentilo, hexilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-trifluoropropilo o 4-trifluorobutilo. Preferiblemente R9 es isopropilo, tercbutilo o trifluorometilo.

Preferiblemente R6 es:



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

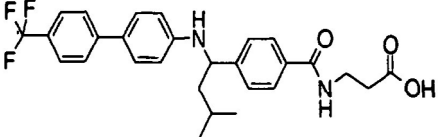
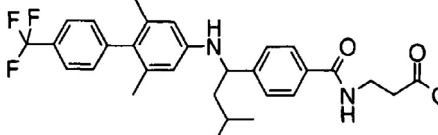
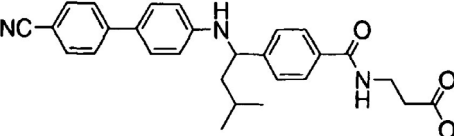
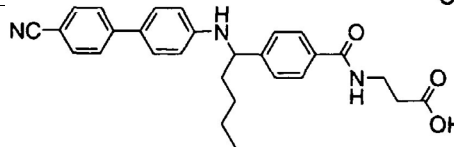
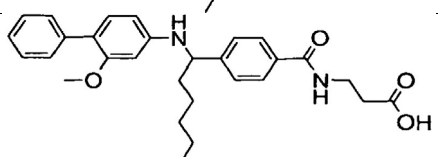
Preferiblemente R10 es independientemente en cada caso -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

35 Más realizaciones de la invención incluyen los compuestos de fórmulas Z1 a Z6. Una realización más de la invención es cualquier preparación intermedia nueva descrita en la presente memoria que sea útil para preparar los antagonistas o agonistas inversos del receptor de glucagón de fórmulas I o Z1 a Z6.

Tabla 1

Número Fórmula	Estructura
Z1	<p>The structure of Z1 is a complex molecule consisting of a central benzene ring substituted with a tert-butyl group, a propyl group, and a 2-((4-((tert-butyl)phenyl)phenyl)amino)acetic acid moiety.</p>

(continuación)

Número Fórmula	Estructura
Z2	
Z3	
Z4	
Z5	
Z6	

Debido a su interacción con el receptor de glucagón, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de un amplio intervalo de afecciones y trastornos en que es beneficiosa una interacción con el receptor de glucagón. Estos trastornos y afecciones se definen en la presente memoria como "trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con glucagón". Un experto en la materia puede identificar "trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con glucagón" por la implicación de señalización mediada por el receptor de glucagón en la fisiopatología del trastorno o en la respuesta homeostática al trastorno. Así, los compuestos pueden encontrar uso por ejemplo para evitar, tratar o aliviar, enfermedades o afecciones o síntomas asociados o secuelas del sistema endocrino, el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, el sistema cardiovascular, el sistema pulmonar y el sistema gastrointestinal, mientras se reducen o eliminan uno o más de los efectos secundarios no deseados asociados a los tratamientos actuales. "Trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con glucagón" incluye, pero no se limita a, diabetes, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, hiperglucemia, hiperinsulinemia, reposo de células beta, función mejorada de las células beta por restablecimiento de la respuesta de primera fase, hiperglucemia prandial, prevención de la muerte celular programada, apoptosis, alteración de la glucosa en ayunas (IFG, por sus siglas en inglés), síndrome metabólico, hipoglucemia, hiper-/hipocalemia, normalización de los niveles de glucagón, relación LDL/HDL mejorada, reducción de picar entre horas, trastornos de la alimentación, pérdida de peso, poliquistosis ovárica (PCOS) obesidad como consecuencia de diabetes, diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), insulinitis, trasplante de islotes, diabetes pediátrica, diabetes gestacional, complicaciones diabéticas tardías, micro-/macroalbuminuria, nefropatía, retinopatía, neuropatía, úlceras del pie diabético, motilidad intestinal disminuida debido a la administración de glucagón, síndrome de intestino corto, antidiarreico, secreción gástrica aumentada, flujo sanguíneo disminuido, disfunción eréctil, glaucoma, estrés postquirúrgico, mejora de la lesión en tejidos u órganos causada por revascularización de flujo sanguíneo después de isquemia, daño al corazón por isquemia, insuficiencia cardíaca, fallo cardíaco congestivo, apoplejía, infarto de miocardio, arritmia, muerte prematura, anti-muerte celular programada, curación de heridas, tolerancia a la glucosa alterada (IGT), síndromes de resistencia a la insulina, síndrome X, hiperlipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia, arteriosclerosis incluyendo aterosclerosis, glucagonomas, pancreatitis aguda, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, hipertrofia cardíaca, trastornos gastrointestinales, obesidad, diabetes como consecuencia de obesidad y dislipidemia diabética.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéutica del mismo o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéutica del mismo y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable: para uso en la inhibición del receptor de glucagón; para uso en la inhibición de una respuesta celular mediada por receptor de glucagón en un mamífero; para uso en la reducción del nivel glucémico en un mamífero; para uso en el tratamiento de una enfermedad que surge de glucagón

excesivo; para uso en el tratamiento de trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con glucagón en un mamífero y para uso en el tratamiento de diabetes, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, apoplejía, neuropatía y curación de heridas. Así, los métodos de esta invención incluyen una administración profiláctica y terapéutica de un compuesto de Fórmula I.

- 5 La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéutica del mismo para la fabricación de un medicamento para inhibir el receptor de glucagón; para la fabricación de un medicamento para inhibir una respuesta celular mediada por el receptor de glucagón en un mamífero; para la fabricación de un medicamento para reducir el nivel glucémico en un mamífero; para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad que surge de glucagón excesivo; para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con glucagón en un mamífero y para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar diabetes, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, apoplejía, neuropatía y curación de heridas inadecuada.

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

- 15 El compuesto o sal de la presente invención proporciona además un agente de diagnóstico para identificar los pacientes con un defecto en el receptor de glucagón, como tratamiento para aumentar las secreciones de ácido gástrico e invertir la hipomotilidad intestinal debido a la administración de glucagón. La invención también proporciona un método para el tratamiento de trastornos o enfermedades, en los que es beneficiosa una acción antagonista de glucagón, comprendiendo el método administrar a un individuo con necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto según la invención. En otra realización de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones y enfermedades mediadas por glucagón. En otra realización de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento de hiperglucemia. En otra realización más de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de un medicamento para reducir la glucosa en sangre en un mamífero. Los presentes compuestos son eficaces en la reducción de la glucosa en sangre, tanto en estado en ayunas como en el estado postprandial. En otra realización más de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de IGT. En una realización más de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de diabetes de tipo 2. En una realización más de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso o la prevención de la evolución de IGT a diabetes de tipo 2. En otra realización más de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso o la prevención de la evolución de diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina. En una realización más de la invención los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de diabetes de tipo 1. Dicho tratamiento va normalmente acompañado de tratamiento con insulina. En una realización más de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de obesidad. En una realización más de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del metabolismo de los lípidos. En otra realización más de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una regulación del apetito o trastorno de gasto de energía. En una realización más de la invención, el tratamiento de un paciente con los presentes compuestos se combina con dieta y/o ejercicio.

- 20 En un aspecto más de la invención los presentes compuestos se administran junto con una o más sustancias activas adicionales en cualquier proporción adecuada. Tales sustancias activas adicionales se pueden seleccionar por ejemplo de antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensores, agentes para el tratamiento de complicaciones que resultan de o se asocian con diabetes y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos que resultan de o se asocian con obesidad. El siguiente listado señala diversos grupos de combinaciones. Se entenderá que cada uno de los agentes mencionados se puede combinar con otros agentes mencionados para crear combinaciones adicionales.

- 25 Así, en una realización más de la invención, los presentes compuestos se pueden administrar junto con uno o más antidiabéticos.

- 30 Agentes antidiabéticos adecuados incluyen insulina, análogos de insulina y derivados tal como los desvelados en la patente europea EP 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo insulina humana N¹⁵:B²⁹-tetradecanoil des (B30), EP 214 826 y EP 705 275 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo insulina humana Asp^{B28}, patente de EE.UU. 5.504.188 (Eli Lilly), por ejemplo insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29}, patente europea EP 368 187 (Aventis), por ejemplo Lantus®, que se incorporan todos en la presente memoria por referencia, derivados GLP-1 y GLP-1 tal como los desvelados en la patente internacional WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), así como agentes hipoglucémicos activos por vía oral.

- Los agentes hipoglucémicos activos por vía oral comprenden preferiblemente imidazolininas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas oxadiazolidinodionas, tiazolidinodionas, sensibilizadores de insulina, secretagogos de insulina, tal como glimepirida, inhibidores de α -glucosidasa, agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de AT de las células β por ejemplo abridores de los canales de potasio tal como los desvelados en la patente internacional WO 97/26265, la patente internacional WO 99/03861 y la patente internacional WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S) o mitiglinida o un bloqueador de los canales de potasio, tal como BTS-67582, nateglinida, antagonistas de glucagón tales como los desvelados en la patente internacional WO 99/01423 y la patente internacional WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), antagonistas de GLP-1, inhibidores de DPP-1V (dipeptidil peptidasa-IV), inhibidores de PTPasa (proteína tirosina fosfatasa), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenolisis, moduladores de la absorción de la glucosa, activadores de glucocinasa (GK) tales como los desvelados en la patente internacional WO 00/58293, la patente internacional WO 01/44216, la patente internacional WO 01/83465, la patente internacional WO 01/83478, la patente internacional WO 01/85706, la patente internacional WO 01/85707 y la patente internacional WO 02/08209 (Hoffman-La Roche) o los desvelados en la patente internacional WO 03/00262, la patente internacional WO 03/00267 y la patente internacional WO 03/15774 (AstraZeneca), inhibidores de GSK-3 (glucógeno sintasa cinasa-3), compuestos que modifican el metabolismo de los lípidos tales como agentes antilipidémicos tales como inhibidores de HMG CoA (estatinas), compuestos que reducen la absorción de alimentos, ligandos PPAR (Receptor activado por proliferadores de peroxisomas) incluyendo los subtipos PPAR-alfa, PPAR-gamma y PPAR-delta y agonistas de RXR (receptor X retinoide), tal como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.
- En otra realización, los presentes compuestos se administran junto con insulina o un análogo o derivado de insulina, tal como insulina humana N^{6B29}-tetradecanoil des (B30), insulina humana Asp^{B28}, insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29}, Lantus® o una preparación-mezcla que comprende uno o más de éstos.
- En una realización más de la invención, los presentes compuestos se administran junto con una sulfonilurea tal como glibenclamida, glipizida, tolbutamida, cloropamidem, tolazamida, glimeprida, glicazida y gliburida.
- En otra realización de la invención, los presentes compuestos se administran junto con una biguanida, por ejemplo, metformina.
- En otra realización más de la invención, los presentes compuestos se administran junto con una meglitinida, por ejemplo, repaglinida o nateglinida.
- En otra realización más de la invención, los presentes compuestos se administran junto con un sensibilizador de insulina de tiazolidinodiona, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, piolitazona, rosiglitazona, isaglitazona, darglitazona, englitazona, CS-011/C1-1037 o T 174 o los compuestos desvelados en la patente internacional WO 97/41097, la patente internacional WO 97/41119, la patente internacional WO 97/41120, la patente internacional WO 00/41121 y la patente internacional WO 98/45292 (Fundación de Investigación Dr. Reddy).
- En otra realización más de la invención, los presentes compuestos se pueden administrar junto con un sensibilizador de insulina, por ejemplo, tal como GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 o los compuestos desvelados en las patentes internacionales WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193 tales como ragaglitazar (NN 622 o (-)DRF 2725) (Fundación de Investigación Dr. Reddy) y las patentes internacionales WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 63196, WO 00/63209, WO 00/63190 y WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S).
- En una realización más de la invención, los presentes compuestos se administran junto con un inhibidor de α -glucosidasa, por ejemplo, voglibosa, emiglitato, miglitol o acarbosa.
- En otra realización de la invención, los presentes compuestos se administran junto con un agente que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β , por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glicazida, BTS-67582 o repaglinida.
- En otra realización de la invención más, los presentes compuestos se pueden administrar junto con nateglinida.
- En otra realización más de la invención, los presentes compuestos se administran junto con un agente antilipidémico o agente antihiperlipidémico por ejemplo colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozilo, lovastatina, pravastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, probucol, dextrotiroxina, fenofibrato o atorvastatina.
- En otra realización más de la invención, los presentes compuestos se administran junto con compuestos que reducen la absorción de alimentos.
- En otra realización de la invención, los presentes compuestos se administran junto con más de uno de los compuestos mencionados anteriormente, por ejemplo, junto con metformina y una sulfonilurea tales como gliburida; una sulfonilurea y acarbosa; nateglinida y metformina; repaglinida y metformina, acarbosa y metformina; una sulfonilurea, metformina y troglitazona; insulina y una sulfonilurea; insulina y metformina; insulina, metformina y una sulfonilurea; insulina y troglitazona; insulina y lovastatina.

En una realización más de la invención, los presentes compuestos se pueden administrar junto con uno o más agentes antiobesidad o agentes reguladores del apetito. Tales agentes se pueden seleccionar del grupo constituido por agonistas de CART (transcripción regulada por cocaína y anfetamina), antagonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas de MC4 (melanocortina 4), agonistas de MC3 (melanocortina 3), antagonistas de orexina, agonistas de TNF (factor de necrosis tumoral), agonistas de CRF (factor de liberación de corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de unión de factor de liberación de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas adrenérgicos β 3 tales como agonistas de CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 o AZ-40140 MSH (hormona estimuladora de melanocitos), antagonistas de MCH (hormona de concentración de melanocitos), agonistas de CCK (colecistocinina), inhibidores de reabsorción de serotonina tales como fluoxetina, seroxat o citalopram, e inhibidores de la reabsorción de serotonina y noradrenalina, serotonina mixta y compuestos noradrenérgicos, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento, factores de crecimiento tales como prolactina o lactógeno placentario, compuestos de liberación de hormona del crecimiento, agonistas de TRH (hormona de liberación de tireotropina), moduladores de UCP 2 ó 3 (proteína 2 ó 3 de desacoplamiento), agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR (receptor activado de proliferador de peroxisomas), moduladores de RXR (receptor X retinoide), agonistas de TR β , inhibidores de AGRP (proteína relacionada con Agouti), antagonistas de histamina H3, antagonistas de opioides (tales como naltrexona), exendina-4, GLP-1 y factor neurotrófico ciliar (tal como axocina), antagonista de los receptores de cannabinoides por ejemplo CB-1 (tal como rimonabant). En otra realización, el agente antiobesidad es dexanfetamina o anfetamina. En otra realización, el agente antiobesidad es leptina. En otra realización, el agente antiobesidad es fenfluramina o exfenfluramina. En otra realización más, el agente antiobesidad es sibutramina. En una realización más, el agente antiobesidad es orlistat. En otra realización el agente antiobesidad es mazindol o fentermina. En otra realización más, el agente antiobesidad es fendimetrazina, dietilpropión, fluoxetina, bupropión, topiramato o ecopipam.

Además, los presentes compuestos se pueden administrar junto con uno o más agentes antihipertensores. Ejemplos de agentes antihipertensores son bloqueantes β tales como: alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de SCE (enzima de conversión de angiotensina) tales como: benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril, bloqueantes de los canales de calcio tales como nifedipin, felodipin, nicardipin, isradipin, nimodipin, diltiazem y verapamilo y bloqueantes α tales como: doxazosina, urapidil, prazosina y terazosina. Se puede hacer referencia además a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1.995.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar junto con inhibidores de FAS. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar junto con desacopladores químicos, inhibidor de lipasa sensible a hormonas, imidazolininas, inhibidores de 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, activador de lipoproteína lipasa, activadores de AMPK, fármacos inmunosupresores, nicotinamida, ASIS, anti-andrógenos o inhibidores de carboxipeptidasa.

Se debería entender que cualquier combinación adecuada de los compuestos según la invención con dieta y/o ejercicio y uno o más de los compuestos mencionados anteriormente se considera que está dentro del alcance de la presente invención.

Los términos generales usados en la descripción de compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente memoria, soportan sus significados normales. En toda la presente solicitud, los siguientes términos presentan los significados indicados:

"GLP-1" significa péptido 1 de tipo glucagón. El término "receptor de glucagón" significa uno o más receptores que interactúan específicamente con glucagón para dar como resultado una señal biológica. El término "receptor de GLP-1" significa uno o más receptores que interactúan específicamente con péptido 1 de tipo glucagón para dar como resultado una señal biológica.

El término "antagonista de los receptores de glucagón" significa un compuesto de la presente invención con la capacidad para bloquear la producción de cAMP como respuesta a glucagón. El término "agonista inverso de los receptores de glucagón" significa un compuesto de la presente invención con la capacidad para inhibir la actividad constitutiva de receptores de glucagón. El término "selectivo" antagonista o agonista inverso significa un compuesto con mayor afinidad para el receptor de glucagón cuando se compara con la afinidad para el receptor de GLP-1.

En las fórmulas generales del presente documento, los términos químicos generales presentan sus significados normales. Por ejemplo,

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

El término "alquilo," a menos que se indique de otro modo, se refiere a los grupos alquilo de un número designado de átomos de carbono de una configuración saturada lineal o ramificada. Como se usa en la presente memoria, "alquilo (C₁-C₃)" son uno a tres átomos de carbono, tales como: metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo y formas ramificadas o isómeras de los mismos y opcionalmente puede ser sustituido con uno a tres halógenos o un número de sustituyentes designados como se explica en las realizaciones referidas en la presente memoria. "Alquilo (C₁-C₆)"

- son uno a seis átomos de carbono tales como: metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo y formas ramificadas o isómeras de los mismos y opcionalmente puede estar sustituido con uno a tres halógenos o un número de sustituyentes designados como se explica en las realizaciones referidas en la presente memoria. "Alquilo (C₁-C₈)" son uno a ocho átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y formas ramificadas o isómeras de los mismos y opcionalmente puede estar sustituido con uno a tres halógenos como se explica en las realizaciones referidas en la presente memoria.
- El término "cicloalquilo (C₃-C₇)" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado que contiene uno o más anillos de desde 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo (C₃-C₇) incluyen pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- El término "alcoxi (C₁-C₆)" representa un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono unidos por un puente de oxígeno, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi y pentoxi. El término "alcoxi (C₁-C₇)" representa un grupo alquilo de uno a siete átomos de carbono unidos por un puente de oxígeno, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi y pentoxi y puede estar opcionalmente sustituido con tres halógenos como se expone en las realizaciones referidas en la presente memoria.
- El término "alqueno (C₂-C₇)" significa cadena hidrocarbonada de dos a siete átomos de carbono de configuración lineal o ramificada con al menos un doble enlace carbono-carbono que puede presentarse en cualquier punto a lo largo de la cadena, tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, vinilo, alquilo y 2-butenilo y puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos como se expone en las realizaciones referidas en la presente memoria.
- El término "opcionalmente sustituido" o "sustituyentes opcionales," como se usa en la presente memoria, significa que los grupos en cuestión están no sustituidos o sustituidos con uno o más de los sustituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión están sustituidos con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Además, cuando se usan los términos "independientemente," "son independientemente" y "seleccionados independientemente de" se quiere decir que los grupos en cuestión pueden ser iguales o diferentes. Algunos de los términos definidos en la presente memoria pueden aparecer más de una vez en la fórmula estructural y en tal caso cada término se definirá independientemente de los demás.
- El término "paciente" incluye animales humanos y no humanos tales como animales de compañía (perros y gato) y ganado. El ganado son animales criados para producción de alimento. Los rumiantes o animales "que rumian" tal como vacas, toros, vaquillas, novillos, oveja, búfalo, bisonte, cabras y antílopes son ejemplos de ganado. Otros ejemplos de ganado incluyen cerdos y aves (aves de corral) tal como pollos, patos, pavos y gansos. Otros ejemplos más de ganado incluyen peces, marisco y crustáceos criados en acuicultura. También se incluyen animales exóticos usados en producción de alimentos tales como caimanes, búfalo de agua y rátidas (por ejemplo, emú, ñandú o avestruces). El paciente que se tiene que tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.
- El término "una respuesta celular mediada por los receptores de glucagón" incluye diversas respuestas mediante células de mamífero para estimulación con glucagón o actividad de los receptores de glucagón. Por ejemplo "respuestas celulares mediadas por los receptores de glucagón," incluye pero no se limita a, liberación de glucosa del hígado, u otras células, como respuesta a la estimulación con glucagón o la actividad de los receptores de glucagón. Un experto en la materia puede identificar fácilmente otras respuestas celulares mediadas por actividad de los receptores de glucagón, por ejemplo por observación de un cambio en el punto medio celular responsable después de ponerse en contacto la célula con una dosis eficaz de glucagón.
- Los términos "tratamiento", "que trata" y "trata", como se usa en la presente memoria, incluyen sus significados generalmente aceptados, es decir, el tratamiento y cuidado de un paciente con el fin de prevenir, prohibir, restringir, aliviar, mejorar, reducir, detener, retrasar o invertir la evolución o la importancia de una enfermedad, trastorno o estado patológico, descrito en la presente memoria, incluyendo la paliación o alivio de los síntomas o complicaciones o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno o afección.
- "Composición" significa una composición farmacéutica y se pretende que incluya un producto farmacéutico que comprende el o los ingredientes activos incluyendo el compuesto o los compuestos de Fórmula I y el ingrediente o los ingredientes inertes que puede absorber el vehículo. De acuerdo con esto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen cualquier composición fabricada por mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- El término "disolvente adecuado" se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes, inerte a la reacción en marcha que solubiliza de manera suficiente los reactantes para proporcionar un medio dentro del cual efectuar la reacción deseada.
- El término "forma farmacéutica unitaria" significa unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para individuos humanos y otros animales no humanos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un vehículo farmacéutico adecuado.

Los compuestos de la presente invención pueden ser quirales y se pretende que cualquier enantiómero, puro, parcialmente puro o mezclas racémicas, se incluyan dentro del alcance de la invención. Además, cuando está presente en la molécula un doble enlace o un sistema de anillo totalmente o parcialmente saturados o más de un centro de asimetría o un enlace con capacidad rotatoria restringida, se pueden formar diastereómeros. Se pretende que cualquier diastereómero, como diastereómeros separados, puros o parcialmente purificados o mezclas de los mismos se incluyan dentro del alcance de la invención. Además, algunos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautómeras y se pretende que cualquier forma tautómera que puedan formar los compuestos se incluyan dentro del alcance de la presente invención. La invención también incluye tautómeros, enantiómeros y otros estereoisómeros de los compuestos de Fórmula I. Tales variaciones se considera que están dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de Fórmula I, cuando existen como mezcla de diastereómeros, se pueden separar en pares de diastereómeros de enantiómeros por ejemplo, por cristalización fraccionada de un disolvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo o una mezcla de los mismos. El par de enantiómeros así obtenidos se puede separar en estereoisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo por el uso de un ácido ópticamente activo como agente de resolución. Alternativamente, se puede obtener cualquier enantiómero de un compuesto de Fórmula I por síntesis estereoespecífica usando materiales de partida o reactivos ópticamente puros de configuración conocida o por síntesis enantioselectiva.

El término "enriquecimiento enantiomérico" como se usa en la presente memoria se refiere al aumento en la cantidad de un enantiómero cuando se compara con el otro. Un método conveniente de expresión del enriquecimiento enantiomérico conseguido es el concepto de exceso enantiomérico o "ee," que se encuentra usando la siguiente ecuación:

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

en la que E^1 es la cantidad del primer enantiómero y E^2 es la cantidad del segundo enantiómero. Así, si la relación inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como está presente en una mezcla racémica y se consigue un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una relación final de 70:30, el ee con respecto al primer enantiómero es 40%. Sin embargo, si la relación final es 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es 80%. Se prefiere un ee mayor que 90%, un ee mayor que 95% es lo más preferido y un ee mayor que 99% es lo más especialmente preferido. El enriquecimiento enantiomérico es determinado fácilmente por un experto en la materia usando técnicas y procedimientos clásicos, tales como cromatografía de gases o cromatografía líquida de alta resolución con una columna quiral. La elección de la columna quiral apropiada, el eluyente y las condiciones necesarias para efectuar la separación del par enantiomérico está dentro del conocimiento de un experto en la materia ordinario. Además, los estereoisómeros y enantiómeros específicos de los compuestos de Fórmula I, se pueden preparar por un experto en la materia ordinario utilizando técnicas y procedimientos conocidos, tales como los descritos por J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions," John Wiley and Sons, Inc., 1.981 y E. L. Eliel y S. H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds," (Wiley-Interscience 1.994) y la Solicitud de Patente Europea N° EP-A-838448, publicada el 29 de abril de 1.998. Ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o cromatografía quiral. A menos que se indique de otro modo, un compuesto que se indica que es "isómero 1" será el primer isómero eluido de la columna de separación quiral e "isómero 2" será el segundo.

La presente invención también incluye sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos. En general, el término "farmacéutico" cuando se usa como adjetivo significa sustancialmente no tóxico para organismos vivos. Por ejemplo, el término "sal farmacéutica" como se usa en la presente memoria, se refiere a sales de los compuestos de Fórmula I, que son sustancialmente no tóxicas para organismos vivos. Véase, por ejemplo, Berge, S. M, Bighley, L. D., y Monkhouse, D. C., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66: 1, 1.977. Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para prepararlas son conocidas en la técnica. Véase, *por ejemplo*, P. Stahl, et al., "Handbook Of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use," (VCHA/Wiley-VCH, 2.002); Berge, S. M, Bighley, L. D., y Monkhouse, D. C., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66: 1, 1.977.

La invención también incluye profármacos de los presentes compuestos, que en su administración experimentan conversión química por procesos metabólicos antes de llegar a ser sustancias farmacológicamente activas. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los presentes compuestos, que son fácilmente convertibles *in vivo* en un compuesto de la presente invención. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1.985.

Los compuestos de Fórmula I, pueden ser preparados por un experto en la materia siguiendo una variedad de procedimientos, algunos de los cuales se ilustran en los procedimientos y esquemas explicados a continuación. El orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de Fórmula I depende del compuesto particular que se tenga que sintetizar, el compuesto de partida y la propensión relativa de los restos sustituidos. Los

reactivos o materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la materia y hasta el grado no comercialmente disponible, se sintetizan fácilmente por un experto en la materia, junto con los diversos procedimientos y esquemas explicados a continuación.

5 Los siguientes Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos se proporcionan para elucidar mejor la práctica de la presente invención y no se deberían interpretar de ningún modo como limitación del alcance de la misma. Los expertos en la materia reconocerán que se pueden hacer diversas modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Todas las publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva indican el nivel de los expertos en la materia a que se refiere esta invención.

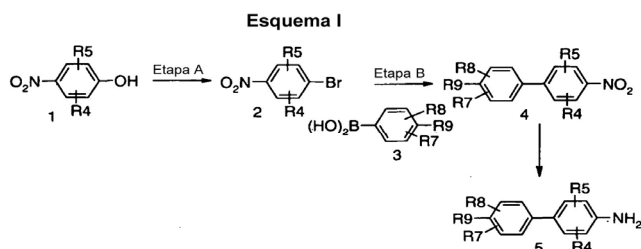
10 El tiempo óptimo para realizar las reacciones de los Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos se puede determinar controlando el progreso de la reacción por técnicas cromatográficas convencionales. Además, se prefiere conducir las reacciones de la invención en atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, argón o, en particular, nitrógeno. La elección de disolvente en general no es crítica siempre que el disolvente empleado sea inerte para la reacción en marcha y solubilice de manera suficiente los reactantes para efectuar la reacción deseada. Los compuestos se 15 aislan preferiblemente y se purifican antes de su uso en reacciones posteriores. Algunos compuestos pueden cristalizar de la disolución de reacción durante su formación y recogerse después por filtración o se puede retirar el disolvente de reacción por extracción, evaporación o decantación. Los compuestos intermedios y los productos finales de Fórmula I se pueden purificar además, si se desea por técnicas comunes tales como recristalización o cromatografía sobre soportes sólidos tales como gel de sílice o alúmina.

20 El experto apreciará que no todos los sustituyentes son compatibles con todas las condiciones de reacción. Estos compuestos se pueden proteger o modificar en un punto conveniente en la síntesis por métodos conocidos en la técnica.

25 Los términos y las abreviaturas usadas en los Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos inmediatos presentan sus significados normales a menos que se indique de otro modo. Por ejemplo, como se usa en la presente memoria, los siguientes términos presentan los significados indicados: "min" se refiere a minutos; "h" o "hr" se refiere a horas; "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución; "R_f" se refiere a factor de retención; "R_t" se refiere a tiempo de retención; "δ" se refiere a parte por millón a campo bajo de tetrametilsilano; "EM" se refiere a espectrometría de masas; "EM (ES)" se refiere a espectrometría de masas de tipo electropulverización, "UV" se refiere a espectrometría ultravioleta; "RMN de ¹H" se refiere a 30 espectrometría de resonancia magnética nuclear del protón. Además; "TA" se refiere a temperatura ambiente; "DEAD" se refiere a dietilazodicarboxilato; "PPh₃" se refiere a trifenil-fosfina; "ADDP" se refiere a 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; "PBu₃" se refiere a tributilfosfina; "OTf" se refiere a triflato; "LAH" se refiere a hidruro de litio y aluminio; "DIBAL-H" se refiere a hidruro de diisobutilaluminio; "KOtBu" se refiere a t-butóxido de potasio; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; "TBP" se refiere a tributilfosfina; "EDCl" se refiere a hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiámid; "DMAP" se refiere a dimetilaminopiridina; "HNMe(OMe)" se refiere a N,N-dimetilhidroxiamina; "CDMT" se refiere a 2-cloro-4,6-dimetoxi-[1.3.5] triazina; "NMM" se refiere a N-metilmorfolina; "DCM" se refiere a diclorometano; "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "Et₃N" se refiere a trietilamina; "DMF" se refiere a dimetilformamida; "Et" en una fórmula se refiere a etilo, por ejemplo Et₂O se refiere a dietil éter y EtOAc se refiere a acetato de etilo; "PyBOP" se refiere a hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio; "Me" se refiere a metilo como en MeOH que es metanol; "Pd/C" se refiere a paladio sobre carbón al 10%. A menos que se indique de otro modo, isómero 1 se refiere al primer isómero que se eluye en una separación quiral e isómero 2 se refiere al segundo isómero que eluye en una separación quiral.

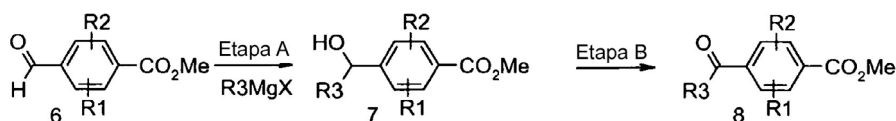
Esquemas generales

45 Todos los compuestos de la presente invención se pueden preparar químicamente, por ejemplo, siguiendo las rutas sintéticas explicadas en los Esquemas y /o las Preparaciones y Ejemplos más adelante. Sin embargo, no se desea que la siguiente discusión limite el alcance de la presente invención de ningún modo. Por ejemplo, las etapas específicas sintéticas para cada una de las rutas descritas se pueden combinar de diferentes maneras o junto con las etapas de diferentes esquemas, para preparar compuestos adicionales de Fórmula I.



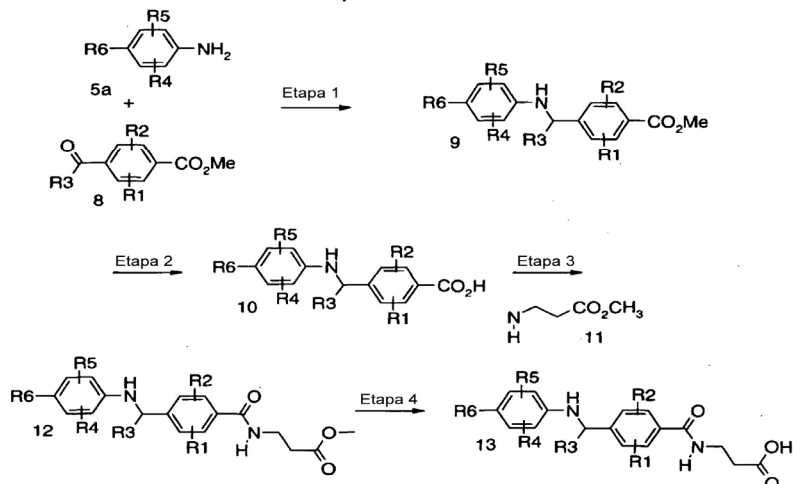
- En el Esquema I, Etapa A, se convierte un 4-nitrofenol de fórmula 1 en un 1-bromo-4-nitrobenceno de fórmula 2 por formación de compuesto intermedio de éster de ácido trifluorometanosulfónico seguido por una sustitución nucleófila aromática con anión bromuro. El 4-nitrofenol es tratado con anhídrido triflico en presencia de una base orgánica, tal como piridina a 0°C a temperatura ambiente durante 1 a 20 horas para el triflato de fórmula 2. A continuación del tratamiento final se disuelve el resto del producto en un disolvente inerte de alta ebullición tal como DMSO o DMF, siendo preferido DMF. El triflato se trata con una fuente de anión bromuro tal como bromuro de tetrabutilamonio, bromuro de cesio, bromuro de sodio o bromuro de litio, siendo preferido bromuro de litio, a una temperatura de 150°C, durante aproximadamente 8 a 48 horas para proporcionar el 1-bromo-4-nitrobenceno de fórmula 2.
- En el Esquema I, Etapa B, se acopla un 1-bromo-4-nitrobenceno de fórmula 2 con un ácido fenilborónico de fórmula 3 usando una reacción de Suzuki para proporcionar un nitrobifenilo de fórmula 4. Un experto en la materia reconocerá que tales acoplamientos de Suzuki usando triflatos de arilo y ácidos fenilborónicos se pueden realizar usando una amplia variedad de condiciones de reacción. Las condiciones preferidas usan tetraquis(trifenilfosfina)paladio con fluoruro de potasio en nitrógeno. La reacción tiene lugar en un disolvente inerte tal como tolueno o benceno y agua a una temperatura de 40°C a la temperatura de reflujo de la reacción durante aproximadamente 4 a 48 horas.
- En el Esquema I, Etapa C, un nitrobifenilo de fórmula 4 se reduce a una bifenílamina de fórmula 4. Numerosos métodos para reducir nitrobencenos son conocidos para el experto y se pueden encontrar en el texto de R. C. Larock in "Comprehensive Organic Transformations", Editorial VCH, 1.989, pág. 412 -415. El grupo nitro se reduce sobre paladio sobre carbón al 5 ó 10% en un disolvente tal como THF, acetato de etilo, metanol o etanol, siendo preferido etanol. La reacción se pone en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 a 24 horas. Se elaboran además bifenílaminas de fórmula 5 como se muestra en el Esquema III, en el que R6 es un fenilo sustituido con R7, R8 y R9.

Esquema II



- En el Esquema II, Etapa A, se convierte un éster metílico del ácido 4-formilbenzoico de fórmula 6 en un alcohol secundario de fórmula 7 por reacción con un reactivo de Grignard tal como bromuro de hexilmagnesio o bromuro de isobutilmagnesio.
- En el Esquema II, Etapa B, se oxida el alcohol secundario de fórmula 7 a la cetona de fórmula 8. Hay numerosos métodos para oxidar alcoholes secundarios que son reconocidos por un experto en la materia. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, permanganato de potasio, óxido de manganeso (IV), tetróxido de rutenio, dicromato de piridio, Oxone®, ácido o-yodobenzoico, peryodinano Dess-Martin, perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP). Las condiciones preferidas usan clorocromato de piridinio en un disolvente inerte tal como diclorometano a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 a 48 horas.

Esquema III



En el Esquema III, Etapa 1, una anilina de fórmula 5a (en la que R6 es como se definió anteriormente) se combina con una cetona de fórmula 8 para proporcionar una amina secundaria de fórmula 9. Un experto en la materia reconocerá que hay numerosos métodos para realizar una aminación reductora con agentes reductores tales como: borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio. Las condiciones preferidas usan cloruro de titanio (IV) como agente deshidratante en un disolvente inerte tal como diclorometano. Cuando el material de partida se consume, la imina resultante se trata con cianoborohidruro de sodio en metanol. Llevar a cabo la reacción alcalina con hidróxido de sodio acuoso y extracción con acetato de etilo proporciona la amina de fórmula 9.

En el Esquema III, Etapa 2, la funcionalidad éster contenida en el compuesto de fórmula 9 se hidroliza al ácido benzoico de fórmula 10 en un disolvente tal como THF, etanol o metanol con una base inorgánica tal como hidróxido de potasio o sodio. El metanol es el disolvente preferido con hidróxido de sodio como base a 0 a 50°C durante aproximadamente 2 a 24 horas. El producto puede ser aislado con técnicas extractivas comunes usando ácido clorhídrico acuoso.

En el Esquema III, Etapa 3, el ácido benzoico de fórmula 10 es acetilado para proporcionar la amida de fórmula 12. Se reconocerá por un experto en la materia que hay numerosas condiciones para formación de enlace amida entre un ácido carboxílico y una amina. Tales métodos se pueden encontrar en el texto de R. C. Larock en "Comprehensive Organic Transformations", Editorial VCH, 1.989, pág. 972-976. Las condiciones preferidas usan una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), hidrocloreuro de 1,[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI) y una base orgánica tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente inerte tal como diclorometano. El éster activo es tratado con una amina de fórmula 11 a 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero preferiblemente a temperatura ambiente, durante aproximadamente 4 a 48 horas.

En el Esquema III, Etapa 4, el éster metílico de fórmula 12 se hidroliza al ácido de fórmula 13 usando condiciones como se describe para el Esquema III, etapa 2, anteriormente.

Preparaciones y ejemplos

Los Ejemplos proporcionados en la presente memoria son ilustrativos de la invención reivindicada en la presente memoria y no se pretende limitar el alcance de la invención reivindicada de ningún modo. Los nombres de las preparaciones y los ejemplos se encuentran usando ChemDraw.

Los espectros RMN de ¹H se registran en un espectrómetro Varian de 400 MHz a temperatura normal. RMN de ¹H indica un espectro de RMN que se obtuvo de manera satisfactoria para el compuesto descrito. Se obtienen datos espectrales de masas monoisotópicas en un instrumento de cuadrupolo único Agilent G 1956B MSD usando ionización por electropulverización (ESI o ES). Se realiza cromatografía de capa fina analítica en placas 60-F de gel de sílice de 0,25 mm de Reactivo EM. La visualización se lleva a cabo con luz UV. Todos los ejemplos son racémicos a menos que se indique de otro modo.

Preparación 1

4'-terc-Butil-bifenil-4-ilamina

Etapa A. 4'-terc-Butil-4-nitro-bifenilo

A una disolución de 1-bromo-4-nitro-benceno (2,02 g, 10 mmol) en tolueno (20 ml) se añade paladio tetraquis trifetilfosfina (1,156 g, 1 mmol), ácido 4-t-butilfenilborónico (3,56 g, 20 mmol) y fluoruro de potasio (1,74 g, 30 mmol). La reacción se purga con nitrógeno tres veces y se calienta a reflujo en nitrógeno. A la temperatura de reflujo, se añade agua (5 ml) a la reacción y se deja la reacción a reflujo en nitrógeno. La reacción se vigila por HPLC y cuando termina, se deja enfriar a temperatura ambiente. La reacción se diluye con acetato de etilo y se añade Celite®, seguido por agua. Esta mezcla se filtra después por un lecho corto de Celite®. La disolución se vierte en un embudo de separación y se lava la capa orgánica con agua y salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna de resolución rápida, eluyendo con acetato de etilo/hexanos para proporcionar 1,8 g del producto como un sólido amarillo. RMN de ¹H.

Etapa B. 4'-terc-Butil-bifenil-4-ilamina

A una disolución del 4'-terc-butil-4-nitro-bifenilo (1,8 g) en etanol (20 ml) se añade paladio (10%) sobre carbón (0,15 g). Se carga la reacción a 207 kPa (30 psi) en una atmósfera de hidrógeno y se dejó agitar durante 4 h. después se filtra la mezcla por un lecho corto de Celite®. La disolución se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa usando TFA al 0,1% en agua y acetonitrilo proporcionando 1,6 g del compuesto del título como un sólido blanco. RMN de ¹H.

Preparación 2

4'-Trifluorometil-bifenil-4-ilamina

El compuesto del título se prepara por el método general ejemplificado en la Preparación 1 usando

1-bromo-4-nitro-benceno y ácido 4'-trifluorometilfenilborónico como materiales de partida. RMN de ^1H .

Preparación 3

2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilamina

Etapa A. 2-Bromo-1,3-dimetil-5-nitro-benceno

5 Se añade 2'6'-dimetil-4-nitrofenol (3 g, 18 mmol) a diclorometano (50 ml) seguido por la adición de piridina (3,6 ml). La disolución se enfría a 0°C y se añade gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (3,6 ml) durante 20 min. La reacción se agita durante 3 h a 0°C. Se añade agua (25 ml) para enfriar rápidamente la reacción. Se extrae la capa orgánica con HCl 1 N (2 x 25 ml), agua (2 x 25 ml), NaOH 1 N (2 x 25 ml), agua (2 x 25 ml). Se seca la porción orgánica con MgSO_4 y se concentra a presión reducida. Se disuelve el residuo resultante en DMF (40 ml) seguido
10 por la adición de bromuro de litio (4,7 g, 540 mmol). La mezcla se hace hervir a reflujo durante 17 h a 150°C. La mezcla se concentra a alto vacío. El residuo se agita con agua (60 ml) y acetato de etilo (60 ml). La mezcla es filtra, se separa la capa orgánica y se seca con MgSO_4 . Se concentra la capa orgánica y se purifica por cromatografía de columna, eluyendo con acetato de etilo/hexanos proporcionando 2,7 g del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN de ^1H .

15 Etapa B. 2,6-Dimetil-4-nitro-4'-trifluorometil-bifenilo

A una disolución de 2-bromo-1,3-dimetil-5-nitro-benceno (1 g, 4,3 mmol) en tolueno (20 ml) se añade paladio tetraquis trifenilfosfina (0,5 g, 0,43 mmol), ácido 4'-trifluorometilfenilborónico (1,65 g, 8,7 mmol) y fluoruro de potasio (0,75 g, 12,9 mmol). La reacción se purga con nitrógeno tres veces y se calienta a reflujo en nitrógeno. A la temperatura de reflujo, se añade agua (5 ml) a la reacción y la reacción se deja a reflujo en nitrógeno. La reacción se
20 controla por HPLC y cuando se completa, se deja enfriar a temperatura ambiente. La reacción se diluye con acetato de etilo y se añade Celite®, seguido por agua. Esta mezcla se filtra después por un lecho corto de Celite®. Se vierte la disolución en un embudo de separación y se lava la capa orgánica con agua y salmuera. Se seca la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía de columna de resolución rápida eluyendo con acetato de etilo/hexanos proporcionando 0,68 g del compuesto del título como un sólido amarillo. RMN de ^1H .

Etapa C. 2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilamina

A una disolución de 2,6-dimetil-4-nitro-4'-trifluorometil-bifenilo (0,68 g) en etanol (20 ml) se añade paladio al 10% sobre carbón (0,02 g). Se carga la reacción a 207 kPa (30 psi) en una atmósfera de hidrógeno y se dejó agitar durante 4 h. La mezcla se filtra después por un lecho corto de Celite®. Se concentra la disolución y se purifica por
30 HPLC de fase inversa usando al TFA 0,1% en agua y acetonitrilo proporcionando 0,63 g del compuesto del título. RMN de ^1H .

Preparación 4

Éster metílico del ácido 4-(3-metil-butiril)-benzoico

Etapa A. Éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butiril)-benzoico

35 Una disolución de éster metílico del ácido 4-formil-benzoico (32,4 g, 147 mmol) en THF anhidro (800 ml) se enfría a 0°C mientras se agita en nitrógeno. Se añade bromuro de isobutilmagnesio (2,0 M en dietil éter, 110 ml, 221 mmol) lentamente durante 10 min. Se deja agitar la reacción a 0°C durante 1 h y se deja calentar después a temperatura ambiente. Se controla la reacción por HPLC y cuando se completa el consumo del aldehído, la reacción se enfría rápidamente cuidadosamente con HCl 1 N. La reacción se diluye con dietil éter y agua, seguido por extracción. Se
40 lava la capa orgánica con agua y salmuera, seguido por secado sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtra y se concentra la disolución, después se purifica además usando cromatografía de columna de resolución rápida usando acetato de etilo/hexanos proporcionando 12 g (37%) de producto.

Etapa B. Éster metílico del ácido 4-(3-metil-butiril)-benzoico

45 A una disolución de éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butiril)-benzoico (19,72 g, 88,78 mmol) en diclorometano (300 ml) se añade clorocromato de piridinio (22,03 g, 97,65 mmol). Se deja agitar la mezcla a temperatura ambiente y la disolución se vuelve negra con el tiempo. Se controla la reacción por HPLC. Cuando se completa la conversión, la reacción se diluye con diclorometano y se añade gel de sílice (2% en peso) a la mezcla. La mezcla es purificada por cromatografía de columna de resolución rápida usando diclorometano como fase móvil, produciendo 15,79 g (72%) de producto. EM (ES): 221,3 ($M^+ + 1$).

50 Preparación 5

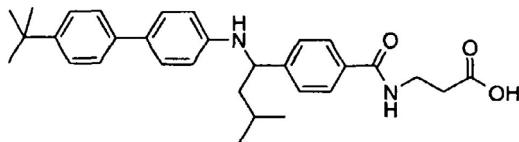
Éster metílico del ácido 4-hexanoil-benzoico

El compuesto del título se prepara por el método general ejemplificado en la Preparación 4 usando benzoato de

4-formilmetilo y bromuro de hexilmagnesio como materiales de partida. RMN de ^1H .

Ejemplo 1

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico



Etapa A. Éster metílico del ácido 4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-ilamino)-3-metil-butil]-benzoico

- 5 A una disolución de éster metílico del ácido 4-(3-metil-butiril)-benzoico (Preparación 4) (440 mg, 2 mmol) en diclorometano (30 ml) se añade 4'-terc-butil-bifenil-4-ilamina (Preparación 1) (450 mg, 2 mmol) y trietilamina (606 mg, 6 mmol). Se añade gota a gota cloruro de titanio (IV) en diclorometano (1 M, 1 ml). Se controla la reacción por TLC. Cuando se consume el material de partida, se enfría rápidamente la reacción con cianoborohidruro de sodio (377 mg, 6 mmol) en MeOH (5 ml) y se agita durante 2 h. Se ajusta la reacción a pH = 13 con NaOH 5 N, se extrae con EtOAc, se secó (Na_2SO_4) y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se purifica por cromatografía de gel de sílice, eluyendo con diclorometano proporcionando 718 mg del compuesto del título. RMN de ^1H .

Etapa B. Ácido 4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-ilamino)-3-metil-butil]-benzoico

- 15 Se lleva éster metílico del ácido 4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-ilamino)-3-metil-butil]-benzoico (718 mg) a MeOH (10 ml), seguido por la adición de NaOH 5 N (1 ml). La reacción se agita durante 4 h, se diluye con EtOAc, se lava con HCl acuoso y salmuera. Se seca la porción orgánica sobre MgSO_4 y se concentra proporcionando 510 mg del compuesto del título, que se usa directamente en la etapa siguiente.

Etapa C. Éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-difenil-4-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico

- 20 A una mezcla de ácido 4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-ilamino)-3-metil-butil]-benzoico (310 mg, 0,75 mmol) en cloruro de metileno (7 ml) se añade trietilamina (0,31 ml, 2,24 mmol), DMAP (5,0 mg), éster metílico del ácido 3-amino-propiónico (156 mg, 1,12 mmol) y EDCI (431 mg, 2,24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, se carga sobre gel de sílice y eluye con hexanos usando un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo proporcionando 230 mg del compuesto del título como un sólido blanco. RMN de ^1H .

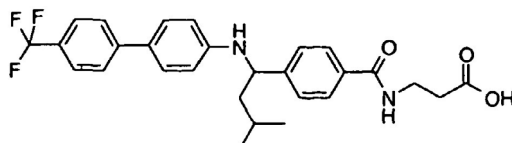
Etapa D. Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico

- 25 Se lleva éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico (30 mg) a MeOH (10 ml), seguido por la adición de NaOH 5 N (1 ml). La reacción se agita durante 4 h, se diluye con EtOAc, se lava con HCl acuoso y salmuera. Se seca la porción orgánica sobre MgSO_4 y se concentra proporcionando 16 mg

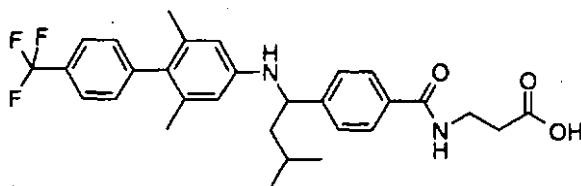
- 30 del compuesto del título. EM (ES): 487,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 2

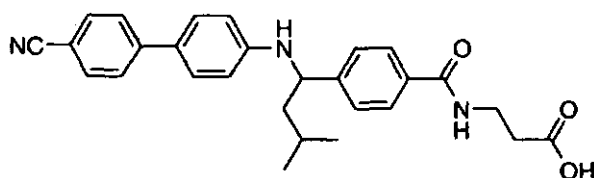
Ácido 3-{4-[3-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico



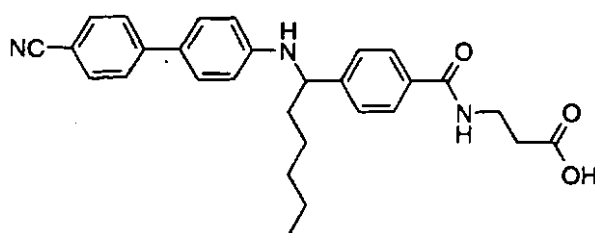
- 35 El compuesto del título se prepara por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(3-metil-butiril)-benzoico (Preparación 4) y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ilamina (Preparación 2) como materiales de partida. EM (ES): 499,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

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

- 5 El compuesto del título se prepara por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(3-metil-butiril)-benzoico (Preparación 4) y 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilamina (Preparación 3) como materiales de partida. EM (ES): 527,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 4**Ácido 3-{4-[1-(4'-ciano-bifenil-4-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico**

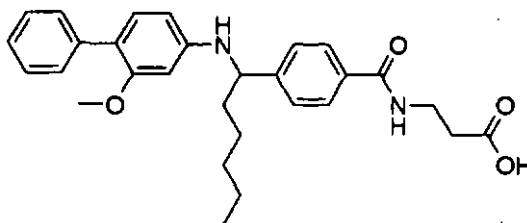
- 10 El compuesto del título se prepara por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(3-metil-butiril)-benzoico (Preparación 4) y 4'-aminobifenil-4-carbonitrilo como materiales de partida. EM (ES): 456,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 5**Ácido 3-{4-[1-(4'-ciano-bifenil-4-ilamino)-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico**

- 15 El compuesto del título se prepara por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 3-(4-hexanoil-benzoilamino)-propiónico (Preparación 5) y 4'-amino-bifenil-4-carbonitrilo como materiales de partida. EM (ES): 470,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

- 20 **Ácido 3-{4-[1-(2-metoxi-bifenil-4-ilamino)-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico**

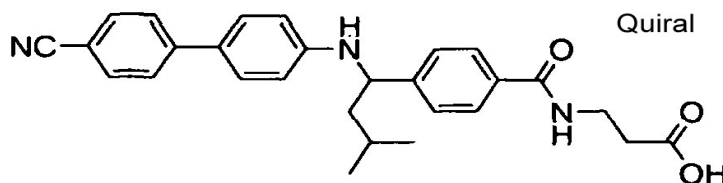


El compuesto del título se prepara por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 3-(4-hexanoil-benzoylamino)-propiónico (Preparación 5) y 2-metoxi-bifenil-4-ilamina como materiales de partida. EM (ES): 475,2 [M+H]⁺.

5

Ejemplo 7

Ácido 3-{4-[1-(4'-ciano-bifenil-4-ilamino)-3-metil-butil]-benzoylamino}-propiónico, Isómero 1

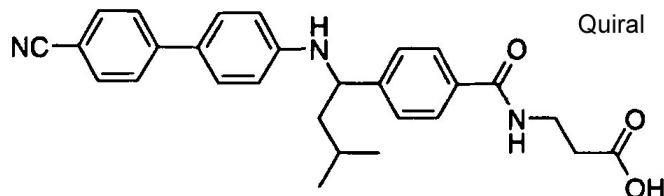


10 **Separación Quiral:** Se resolvió éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-ciano-bifenil-4-ilamino)-3-metil-butil]-benzoylamino}-propiónico (obtenido en la preparación de Ejemplo 4) en una columna Chiralcel OJ-H (4,6 x 150 mm). Se eluye con metanol (100) y se concentran las fracciones proporcionando un éster enantiómero puro (isómero 1, >99 % ee). El enantiómero puro del éster se hidroliza de una manera similar a la descrita en el Ejemplo 1, Etapa D proporcionando el compuesto del título. EM (ES): 456,2 [M+H]⁺.

15 Los siguientes compuestos enantiómicamente puros (Ejemplos 8 a 12) se obtienen por separaciones quirales sustancialmente similares del éster como se describe en el Ejemplo 7 usando columna Chiralpak-H (4,6 x 150 mm) o columna Chiralcel OJ-H (4,6 x 150 mm), seguido por hidrólisis como se describe en el Ejemplo 1, Etapa D.

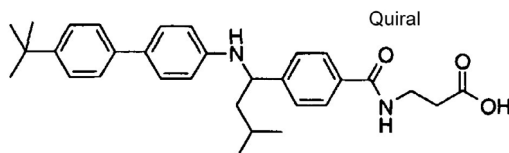
Ejemplo 8

Ácido 3-{4-[1-(4'-ciano-bifenil-4-ilamino)-3-metil-butil]-benzoylamino}-propiónico, Isómero 2

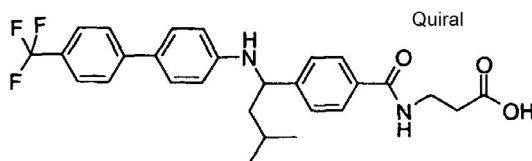


25

El compuesto del título se obtiene resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-ciano-bifenil-4-ilamino)-3-metil-butil]-benzoylamino}-propiónico (obtenido en la preparación del Ejemplo 4) en columna Chiralcel OJ-H (4,6 x 150 mm), seguido por hidrólisis. EM (ES): 456,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 9**Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1 y****Ejemplo 10****Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2**

5 Los compuestos del título se obtienen resolviendo éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico (Ejemplo 1, Etapa C) en la columna Chiralcel OJ-H (4,6 x 150 mm), seguido por hidrólisis. Isómero 1 EM (ES): 487,3 [M+H]⁺. Isómero 2 EM (ES): 487,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 11**10 Ácido 3-{4-[3-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1 y****Ejemplo 12****Ácido 3-{4-[3-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2**

15 Los compuestos del título se obtienen resolviendo éster metílico del ácido 3-{4-[3-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico (obtenido en la preparación del Ejemplo 2) en la columna Chiralcel OJ-H (4,6 x 150 mm), seguido por hidrólisis. Isómero 1 EM (ES): 499,2 [M+H]⁺. Isómero 2 EM (ES): 499,2 [M+H]⁺.

20 Preferiblemente, el compuesto se administra por vía oral. Preferiblemente, la preparación farmacéutica está en una forma farmacéutica unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de magnitud conveniente que contengan cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad eficaz para conseguir el fin deseado. Por lo tanto, otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de Fórmula I y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales composiciones farmacéuticas y procedimientos para prepararlas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19^a ed., MackPublishing Co., 1.995). La dosis particular de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo requerida para constituir una cantidad eficaz según esta invención dependerá de las circunstancias particulares de las condiciones para tratar. Consideraciones tales como dosis, vía de administración y frecuencia de dosificación se deciden mejor por el médico que atienda.

30 Las composiciones de la invención se pueden formular de manera que se proporcione liberación rápida, prolongada o retardada del ingrediente activo después de administración al paciente. Las composiciones de la presente invención se pueden formular en forma de liberación prolongada para proporcionar la liberación a velocidad controlada de uno o más cualesquiera de los componentes o ingredientes activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, actividad antagonista de los receptores de glucagón. Las formas farmacéuticas adecuadas para liberación prolongada incluyen comprimidos estratificados que contienen capas de velocidad de disgregación variables o matrices poliméricas de liberación prolongada impregnadas con los componentes activos y conformadas en forma de comprimidos o cápsulas que contienen tales matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

40 Preferiblemente, la preparación farmacéutica está en una forma farmacéutica unitaria. La cantidad de la composición activa inventiva en una dosis unitaria de preparación puede variar en general o ajustarse desde aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 1.000 miligramos, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a

aproximadamente 950 miligramos, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 miligramos y típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 miligramos, según la aplicación particular. La dosis real empleada puede variar dependiendo de la edad, el sexo, el peso del paciente y la importancia de la afección que se tenga que tratar. Tales técnicas son conocidas para los expertos en la materia. Generalmente, la forma farmacéutica oral humana que contiene los ingredientes activos se puede administrar 1 ó 2 veces al día.

Hay pruebas crecientes de que el glucagón desempeña un papel importante en la homeostasis de la glucosa. Los compuestos de Fórmula I son eficaces como antagonistas o agonistas inversos de los receptores de glucagón y así inhibe la actividad de los receptores de glucagón. Más en particular, estos compuestos son antagonistas o agonistas inversos selectivos de los receptores de glucagón. Como antagonistas o agonistas inversos selectivos, los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones sensibles a la inactivación de los receptores de glucagón, incluyendo pero no limitándose a trastornos diabéticos y otros trastornos relacionados con el glucagón. Se espera que los antagonistas o agonistas inversos selectivos de los receptores de glucagón disminuirán los niveles de glucosa en plasma y evitarán o tratarán así trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón.

Métodos farmacológicos

En la siguiente sección, se describen ensayos de unión así como ensayos funcionales útiles para evaluar la eficacia de los compuestos de la invención. Se puede determinar la unión de compuestos al receptor de glucagón en un ensayo de unión de competición usando el receptor de glucagón humano clonado y selectividad contra el receptor de hGIpI. Se puede determinar el antagonismo como la capacidad de los compuestos para inhibir la cantidad cAMP formada en el ensayo en presencia de glucagón 5 nM.

Ensayo de Unión al Receptor de Glucagón (hGlucR)

El ensayo de unión al receptor usa receptor de glucagón humano clonado (Lok S, Kuijper JL, Jelinek LJ, Kramer JM, Whitmore TE, Sprecher CA, Mathewes S, Grant FJ, Biggs SH, Rosenberg GB, et al. Gene 140 (2), 203-209 (1.994)) aislado de membranas 293HEK. El ADNc hGlucR se subclona en pHD de plásmido de expresión (Trans-activated expression of fully gamma-carboxylated recombinant human protein C, an antithrombotic factor. Grinnell, B. W., Berg, D. T., Walls, J. y Yan, S. B. Bio/Technology 5: 1.189-1.192 (1.987)). Este ADN plásmido se transfecta a células 293 HEK y se selecciona con Higromicina de 200 µg/ml.

Se preparan membranas de plasma brutas usando células de cultivo en suspensión. Se lisan las células sobre hielo en tampón hipotónico que contiene Tris 25 mM HCl, pH 7,5, MgCl₂ 1 mM, ADNsel, 20 u/ml e Inhibidores Completos de Roche sin AEDT. Se homogeneiza la suspensión de células con un homogeneizador dounce de vidrio usando una mano de mortero de Teflón para 25 golpes. Se centrifuga el homogenado a 4 grados C a 1.800 x g durante 15 min. Se recoge el sobrenadante y se resuspende el gránulo en tampón hipotónico y se vuelve a homogenizar. Se centrifuga la mezcla a 1.800 x g durante 15 min. El segundo sobrenadante se combina con el primer sobrenadante. Se vuelven a centrifugar los sobrenadantes combinados a 1.800 x g durante 15 min para clarificación. Se transfiere el sobrenadante clarificado a tubos de alta velocidad y se centrifuga a 25.000 x g durante 30 minutos a 4 grados C. Se vuelve a suspender el gránulo de membranas en tampón de homogenización y se almacena como alícuotas congeladas en congelador a -80 grados C hasta que se necesita.

El glucagón es radioyodado por procedimiento de I-125-lactoperoxidasa y se purifica por HPLC de fase inversa en Perkin-Elmer/NEN (NEX207). La actividad específica es 2.200 Ci/mmol. Se realiza la determinación del K_d por competición de homólogos en vez de unión de saturación debido a alto contenido de propanol en el material de I-125 glucagón. Se estima que el K_d es 3 nM y se usa para calcular valores de K_i para todos los compuestos ensayados.

Se llevan a cabo los ensayos de unión usando un Ensayo de Proximidad de Centelleo (Amersham) con perlas WGA bloqueadas previamente con BSA sin ácido graso al 1% (ICN). El tampón de unión contiene Hepes 25 mM, pH 7,4, CaCl₂ 2,5 mM, MgCl₂ 1 mM, BSA sin ácido graso al 0,1%, (ICN), tween-20 al 0,003% e Inhibidores Completos de Roche sin AEDT. Se disuelve glucagón en HCl 0,01 N a 1 mg/ml y se congela inmediatamente a -80 grados C en alícuotas de 30 µl. Se diluye la alícuota de glucagón y se usa en ensayos de unión en una hora. Se disuelven compuestos de ensayo en DMSO y se diluyen progresivamente en DMSO. Se transfieren 10 µl de compuestos o DMSO diluido a placas de ensayo de fondo claro opaco de Coming 3632 que contienen 90 µl de tampón de unión de ensayo o glucagón frío (NSB a 1 µM final). Se añaden 50 µl de I-125 glucagón (0,15 nM final en la reacción), 50 µl de membranas (300 µg/pozo) y 40 µl de perlas de WGA (150 mg/pozo), se tapa y se mezcla extremo sobre extremo. Se leen las placas con un MicroBeta después de 14 horas de tiempo de sedimentación a temp. ambiente.

Los resultados se calculan como un porcentaje de unión de I-125-glucagón específica en presencia de compuesto. La dosis CE50 absoluta de compuesto se deriva por regresión no lineal de porcentaje de unión específica de I-125-glucagón frente a la dosis de compuesto añadido. La dosis CE50 se convierte en K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3.099-3.108, 1.973).

Ensayo de Unión al Receptor de Péptido Similar al Glucagón 1 (Glp1-R)

El ensayo de unión al receptor usa receptor de péptido similar a glucagón 1 humano clonado (hGlp1-R) (Graziano MP, Hey PJ, Borkowski D, Chicchi GG, Strader CD, Biochem Biophys Res Commun. 15 de octubre de 1.993; 196 (1):141-6) aislado de membranas 293HEK. Se subclona el ADNc de hGlp1-R en pHd de plásmido de expresión (Trans-activated expression of fully gamma-carboxylated recombinant human protein C, an antithrombotic factor. Grinnell, B. W., Berg, D. T., Walls, J. y Yan, S. B. Bio/Technology 5: 1.189-1.192 (1.987)). Este ADN de plásmido se transfecta en células 293 HEK y se selecciona con Higromicina de 200 µg/ml.

Se prepara membrana de plasma bruto usando células de cultivo en suspensión. Se lisaron las células en hielo en tampón hipotónico que contiene Tris 25 mM HCl, pH 7,5, MgCl₂ 1 mM, ADNsa, 20 µ/ml e Inhibidores Completos de Roche sin AEDT. Se homogeneiza la suspensión de células con un homogeneizador dounce de vidrio usando una mano de mortero de Teflón durante 25 golpes. Se centrifuga el homogenado a 4 grados C a 1.800 x g durante 15 min. Se recoge el sobrenadante y se resuspende el gránulo en tampón hipotónico y se vuelve a homogenizar. Se centrifuga la mezcla a 1.800 x g durante 15 min. El segundo sobrenadante se combina con el primer sobrenadante. Se vuelven a centrifugar los sobrenadantes combinados a 1.800 x g durante 15 min para clarificación. Se transfiere el sobrenadante clarificado a tubos de alta velocidad y se centrifuga a 25.000 x g durante 30 minutos a 4 grados C. Se vuelve a suspender el gránulo de membranas en tampón de homogenización y se almacena como alícuotas congeladas en congelador a -80 grados C hasta su uso.

El péptido similar a glucagón 1 (Glp-1) es radioyodado por el procedimiento de I-125-lactoperoxidasa y se purifica por HPLC de fase inversa en Perkin-Elmer/NEN (NEX308). La actividad específica es 2.200 Ci/mmol. Se realiza la determinación del K_d por competición de homólogos en vez de unión de saturación debido a alto contenido de propanol en el material de I-125 Glp-1. Se estima que el K_d es 3 nM y se usa para calcular valores de K_i para todos los compuestos ensayados.

Se llevan a cabo los ensayos de unión usando un Ensayo de Proximidad de Centelleo (Amersham) con perlas de aglutinina de germen de trigo (WGA) bloqueadas previamente con BSA sin ácido graso al 1% (ICN). El tampón de unión contiene Hepes 25 mM, pH 7,4, CaCl₂ 2,5 mM, MgCl₂ 1 mM, BSA sin ácido graso al 0,1%, (ICN), tween-20 al 0,003% e Inhibidores Completos de Roche sin AEDT. Se disuelve el péptido similar a glucagón 1 en PBS a 1 mg/ml y se congela inmediatamente a -80 grados C en alícuotas de 30 µl. Se diluye la alícuota de péptido similar a glucagón y se usa en ensayos de unión en una hora. Se disuelven compuestos de ensayo en DMSO y se diluyen progresivamente en DMSO. Se transfieren 10 µl de compuestos o DMSO diluido a placas de ensayo de fondo claro opaco de Corning 3632 que contienen 90 µl de tampón de unión de ensayo o péptido similar a glucagón 1 frío (NSB a 1 µM final). Se añaden 50 µl de péptido similar a glucagón 1 I-125 (0,15 nM final en la reacción), 50 µl de membranas (600 µg/pozo) y 40 µl de perlas de WGA (150 µg/pozo), se tapa y se mezcla extremo sobre extremo. Se leen las placas con un MicroBeta después de 14 horas de tiempo de sedimentación a temp. ambiente.

Los resultados se calculan como un porcentaje de unión de péptido similar a I-125 -glucagón 1 específica en presencia de compuesto. La dosis CE50 absoluta de compuesto se deriva por regresión no lineal de porcentaje de unión específica de péptido similar a I-125-glucagón 1 frente a la dosis de compuesto añadido. La dosis CE50 se convierte en K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3.099-3.108, 1.973).

Ensayo de Antagonista Funcional de cAMP Estimulado por Glucagón

El ensayo funcional de cAMP usa la misma línea celular de receptores de glucagón humano clonado para el ensayo de unión de hGlucR descrito anteriormente. Se estimularon células con una mezcla de una dosis de CE80 de glucagón en presencia de compuesto. El cAMP generado dentro de la célula se cuantifica usando un Ensayo Homogéneo de Proximidad Luminiscente Amplificada, Alpha Screen, de Perkin Elmer (6760625R). En pocas palabras, el cAMP dentro de la célula compite para unión de cAMP biotinilado del estuche a una perla de Aceptor de anticuerpos anti-cAMP recubierta y una perla de donador recubierta de estreptavidina. Cuando aumenta el nivel de cAMP dentro de la célula, tiene lugar una ruptura del complejo perla de Aceptor-cAMP biotinilado-perla de Donador y disminuye la señal.

Se disuelve glucagón en HCl 0,01 N a 1 mg/ml y se congela inmediatamente a -80 grados C en alícuotas de 30 µl. Se diluye la alícuota de glucagón y se usa en el ensayo funcional en una hora. Se recogen células de placas de cultivo de tejido subconfluyente con Disolución de Disociación de Células Sin Enzimas (Specialty Media 5-004-B). Las células se aglomeraron a baja velocidad y se lavaron 3 veces con tampón de ensayo [Hepes 25 mM en HBS-con Mg y Ca (GIBCO, 14025-092) con BSA Sin Ácido Graso al 0,1% (ICN)], después se diluyen a una concentración final de 250.000 células por ml. Se diluyen los compuestos progresivamente en DMSO, después se diluyen en tampón de ensayo co una concentración 3X de glucagón y DMSO al 3%. La CE80 del glucagón se determina previamente a partir de la respuesta de la dosis de glucagón completa y representa la dosis a la que el glucagón produce un 80% de la respuesta máxima del glucagón. Una mezcla de cAMP biotinilado (1 unidad/pozo final) del Estuche Alpha Screen y 3X IBMX (1.500 µM) se prepara en Tampón de Ensayo.

Se realizó el ensayo funcional en Placas Costar de poliestireno, blancas, de bajo volumen, de 96 pozos (3.688). Se

5 pone la mezcla de cAMP/IBMX biotinilada, 0,02 mls, en cada pozo, seguido por adición de 0,02 mls de respuesta de dosis de glucagón, curva estándar de cAMP o mezclas de compuesto/glucagón. La reacción comienza con la adición de 0,02 mls de células (5.000/pozo final). Después de 60 minutos a temperatura ambiente, se detiene la reacción por adición de 0,03 mls de Tampón de Lisis [Hepes 10 mM, pH 7,4, NP40 al 1% y BSA sin ácido graso al 0,01% (ICN) conteniendo 1 unidad cada uno/pozo de perlas de Aceptor y Donador a partir del Estuche Alpha Screen]. Se realizó adición de Tampón de Lisis bajo una luz verde para evitar la decoloración de las perlas de detección. Se envolvieron las placas en papel de estaño y se dejaron equilibrar durante la noche a temperatura ambiente. Se leen las placas en un Instrumento Packard Fusion™-α.

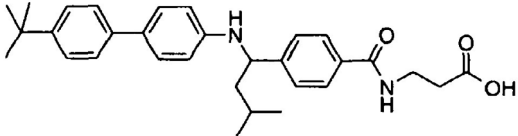
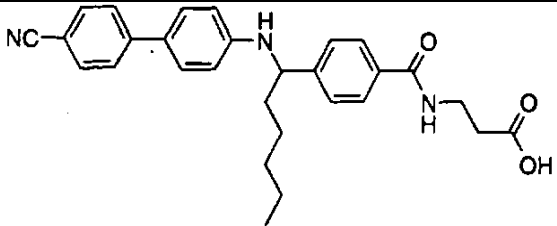
10 Se convirtieron las unidades alfa screen en pmoles de cAMP generados por pocillo basándose en la curva estándar de cAMP. Los pmoles cAMP producidos en presencia de compuesto se convierten en % de una respuesta máxima con la dosis de CE80 de glucagón sólo. Con cada experimento, se determina la dosis de glucagón necesaria para producir una respuesta del 50% de pmoles de cAMP. Esta dosis de CE50 se usa para normalizar los resultados a un Kb usando una ecuación de Cheng-Prusoff modificada (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3.099-3.108, 1.973), donde $K_b = (\text{compuesto CE50})/[1 + (\text{glucagón pM usado/ CE50 en pM para respuesta a la dosis de glucagón})]$.

15 Los compuestos según la invención presentan preferiblemente un valor de K_i no mayor que 50 μM como se determina por el Ensayo de Unión del Receptor de (hGlucR) desvelado en la presente memoria. Más preferiblemente, los compuestos según la invención presentan un valor de K_i menor que 5 μM , preferiblemente menor que 500 nM e incluso más preferido menor que 100 nM cuando se determina por el Ensayo de Unión al Receptor de Glucagón (hGlucR) desvelado en la presente memoria. Generalmente, los compuestos según la invención muestran una afinidad mayor para el receptor de glucagón comparado con el receptor de GLP-1 y preferiblemente presentan una afinidad de unión mayor al receptor de glucagón que al receptor de GLP-1. Todos los ejemplos proporcionados en la presente memoria presentan un valor de K_i menor que 1 μM .

Los resultados son proporcionan a continuación para el compuesto indicado.

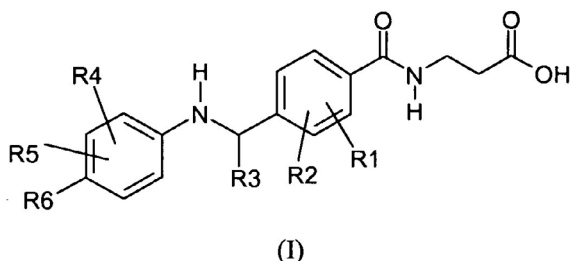
25

Tabla 1:

Ejemplo	K_i (nM)
	40
	173

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado de manera estructural por la Fórmula I



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que:

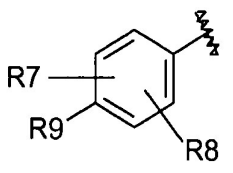
R1 y R2 son independientemente -H o -halógeno;

R3 es

10 -alquilo (C₁-C₈) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C₃-C₇), -alquilo (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₇) o -cicloalquilo (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R4 y R5 son independientemente: -H, -halógeno, -hidroxi, hidroximetilo, -CN, -alcoxi (C₁-C₇), -alquenilo (C₂-C₇) o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R6 es



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

15 R7 y R8 son -H;

R9 es independientemente -H, halógeno, -CN, -cicloalquilo (C₃-C₇), -C(O)R₁₀, -COOR₁₀, -OC(O)R₁₀, -OS(O)₂R₁₀, -SR₁₀, -S(O)R₁₀, -S(O)₂R₁₀ u -Oalquenilo (C₂-C₇), alcoxi (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) y R₁₀ es independientemente en cada caso -hidrógeno o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

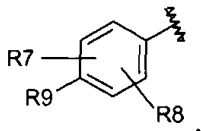
20 2. Un compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que:

R1 y R2 son H;

R3 es -alquilo (C₁-C₈) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquil (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₆) o -cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

25 R4 y R5 son independientemente -H, -halógeno o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R6 es



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

R7 y R8 son -H y

R9 es independientemente: -H, halógeno o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

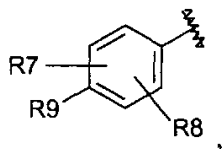
5 3. Un compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que:

R1 y R2 son -H;

R3 es -alquilo (C₁-C₈) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilo (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₆) o -cicloalquilo (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R4 y R5 son independientemente: -H, -halógeno o -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

10 R6 es



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

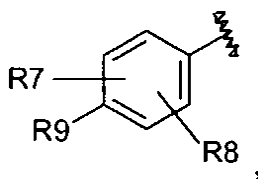
R7 y R8 son -H; y

R9 es independientemente -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

15 4. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que:

R1 y R2 son -H; R3 es -alquilo (C₁-C₈) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C₃-C₆), -alquilo (C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₆) o -cicloalquilo (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); R4 y R5 son -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) y cada uno ocupa una posición adyacente a R6 en el anillo de fenilo al que está unido R6;

20 R6 es



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

R7 y R8 son -H y R9 es independientemente -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

5. El compuesto o sal según la reivindicación 1, en el que:

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

30

6. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo constituido por las fórmulas Z1 a Z6;

Número Fórmula	Estructura
Z1	
Z2	
Z3	
Z4	
Z5	
Z6	

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc -Butil-bifenil-4-ilamino) -3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

5 Ácido 3-{4-[3-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilamino)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(2,6 -Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4'-Ciano-bifenil -4-ilamino)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4' -Ciano-bifenil -4-ilamino)-hexil] -benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(2 -Metoxi-bifenil -4-ilamino)-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

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

15 10. Un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para uso en el tratamiento de diabetes, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, apoplejía, neuropatía y curación de heridas inadecuada.