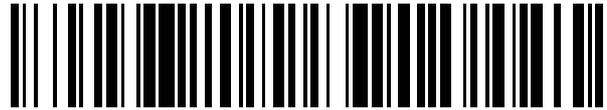


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 516 691**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/41** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2006 E 06850764 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 1957068**

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

30 Prioridad:

**22.11.2005 US 738723 P**

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

**31.10.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CONNER, SCOTT EUGENE;  
HIPSKIND, PHILIP ARTHUR;  
LI, JIANKE y  
ZHU, GUOXIN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 516 691 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Antagonistas del receptor de glucagón, preparación y usos terapéuticos

La presente solicitud de patente reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos n.º 60/738.723 presentada el 22 de noviembre de 2005.

5 La presente invención se refiere a compuestos que son antagonistas o agonistas inversos del receptor de glucagón, y a composiciones farmacéuticas de los mismos, y a los usos de estos compuestos y composiciones en el tratamiento del cuerpo humano o animal. Los presentes compuestos muestran una gran afinidad y unión selectiva por el receptor de glucagón, y como tales son útiles en el tratamiento de trastornos que responden a la modulación de los receptores de glucagón, tales como trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón.  
10

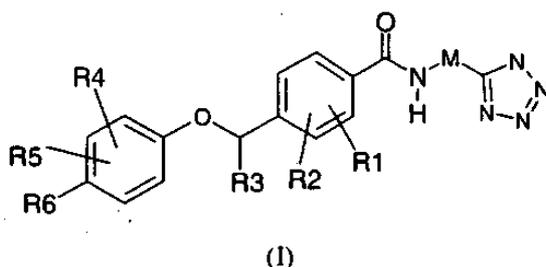
El glucagón es un agente hormonal clave que, en cooperación con la insulina, media en la regulación de homeostática de la cantidad de insulina en la sangre. El glucagón principalmente actúa mediante la estimulación de determinadas células (entre las que destacan los hepatocitos) a fin de liberar glucosa cuando descienden los niveles de glucemia. La acción del glucagón es opuesta a la de la insulina, que estimula a las células para absorber y almacenar glucosa siempre que aumenten los niveles de glucemia. Tanto el glucagón como la insulina son hormonas peptídicas. El glucagón se produce en las células alfa de los islotes del páncreas y la insulina se produce en las células beta de los islotes. El glucagón ejerce su acción uniéndose a su receptor y activándolo, que es un miembro del grupo Glucagón-Secretina de la familia de receptores acoplados a proteínas G 7-transmembranarias. El receptor funciona activando el sistema del segundo mensajero de adenilato-ciclase produciendo un aumento de los niveles de AMPc. El receptor de glucagón, o variantes naturales del receptor, puede mostrar actividad constitutiva intrínseca, *in vitro* así como *in vivo* (es decir, actividad en ausencia de un agonista). Los compuestos que actúan como agonistas inversos pueden inhibir esta actividad. La diabetes mellitus es un trastorno común del metabolismo de la glucosa. La enfermedad se caracteriza por hiperglucemia y puede clasificarse en diabetes tipo 1, la forma insulino dependiente, o diabetes tipo 2, de naturaleza no insulino dependiente. Los sujetos con diabetes 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 tipo 1 o tipo 2, se ha demostrado que los niveles de glucagón elevados, absolutos o relativos, contribuyen al estado hiperglucémico. Tanto en animales de control sanos, como en modelos animales con diabetes tipo 1 y tipo 2, la eliminación del glucagón circulante con anticuerpos selectivos y específicos ha provocado una reducción del nivel glucémico. Los ratones con una eliminación homocigótica del receptor de glucagón muestran una mayor tolerancia a la glucosa. Además, la inhibición de la expresión del receptor de glucagón que usa oligonucleótidos no codificantes mejora el síndrome diabético en ratones db/db. Estos estudios apuntan a que la supresión del glucagón o una acción que antagoniza el glucagón podría ser un complemento útil al 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 las respuestas mediadas por el receptor de glucagón, constitutivas o inducidas por glucagón.  
15  
20  
25  
30  
35

Varias publicaciones divulgan péptidos que, según se afirma, actúan como antagonistas del glucagón. Los antagonistas peptídicos de hormonas peptídicas son, a menudo, potentes; no obstante, son generalmente conocidos por no estar disponibles por vía oral debido a su degradación por enzimas fisiológicas y mala distribución *in vivo*. Por tanto, generalmente son preferentes antagonistas no peptídicos de hormonas peptídicas disponibles por vía oral.

40 En los últimos años, han aparecido una serie de publicaciones informando de a agentes no peptídicos que actúan en el receptor de glucagón. Por ejemplo, cada uno de los documentos WO 03/048109, WO 2004/002480 y Kurukulasuriya et al. "Biaryl amide glucagon receptor antagonists", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 14, n.º 9, páginas 2047-2050, 2004, divulga compuestos no peptídicos que supuestamente presentan actividad antagonista en el receptor de glucagón. A pesar de la variedad de tratamientos para enfermedades que involucran el glucagón, los tratamientos actuales adolecen de una o más deficiencias, entre las que se incluye una eficacia escasa o incompleta, efectos secundarios inadmisibles y contraindicaciones en determinadas poblaciones de pacientes. Por tanto, se plantea la necesidad de un tratamiento mejorado que use agentes farmacéuticos alternativos o mejorados que modulen la actividad del receptor de glucagón y traten las enfermedades que podrían beneficiarse de la modulación del receptor de glucagón. La presente invención proporciona dicha contribución a la técnica basada en el descubrimiento de que una clase novedosa de compuestos tiene una actividad inhibitoria potente, selectiva y de gran afinidad en el receptor de glucagón. La presente invención se distingue en las estructuras particulares y sus actividades.  
45  
50

### Sumario de la invención

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



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

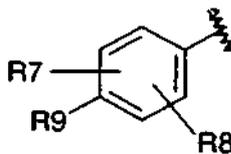
M es -CH<sub>2</sub>- o un enlace;

R1 y R2 son independientemente -H o -halógeno;

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

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

R6 es



10

en la que la línea en zigzag muestra el punto de unión a la molécula precursora;

R7 y R8 son independientemente -H, -halógeno, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)R10, -COOR10, -OC(O)R10, -OS(O)<sub>2</sub>R10, -SR10, -S(O)R10, -S(O)<sub>2</sub>R10 o -O-alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>);

15 R9 es independientemente -H, -halógeno, -CN, -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)R10, -COOR10, -OC(O)R10, -OS(O)<sub>2</sub>R10, -SR10, -S(O)R10, -S(O)<sub>2</sub>R10, o -O-alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

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

20 La presente invención proporciona compuestos útiles como antagonistas o agonistas inversos del receptor de glucagón. La presente invención proporciona adicionalmente compuestos antagonistas o agonistas selectivos del receptor de glucagón a través del receptor de GLP-1. La presente invención proporciona adicionalmente 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 adicionalmente

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

### Descripción detallada de la invención

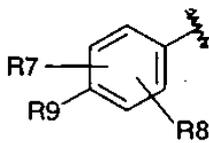
30 En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I, tal como se describe en detalle en el presente documento. Aunque todos los compuestos de la presente invención son útiles, algunos de los compuestos son particularmente interesantes y son preferentes. La siguiente lista expone varios grupos de compuestos preferentes. Se entenderá que cada una de las listas puede combinarse con otras listas a fin de crear grupos adicionales de realizaciones preferentes, tal como se indica en el presente documento.

En otra realización la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que M es -CH<sub>2</sub>- o un enlace;

35 R1 y R2 son -H;

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

R4 y R5 son independientemente -H, -halógeno, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);  
R6 es



en la que la línea en zigzag muestra el punto de unión a la molécula precursora;

5 R7 y R8 son independientemente -H, -halógeno, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, o -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y

R9 es independientemente -H, -halógeno, o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que:

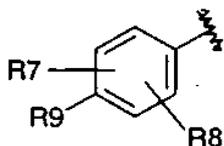
M es -CH<sub>2</sub>- o un enlace;

10 R1 y R2 son -H;

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

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

R6 es



15

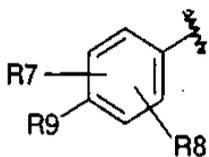
en la que la línea en zigzag muestra el punto de unión a la molécula precursora;

R7 y R8 son independientemente -H o -halógeno; y

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

20 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que M es -CH<sub>2</sub>-; R1 y R2 son -H; R3 es -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) - cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquil (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) - alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); R4 y R5 son CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) y cada uno ocupa una posición contigua a R6 en el anillo de fenilo al que está unido R6;

R6 es



25

en la que la línea en zigzag muestra el punto de unión a la molécula precursora;

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

30 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I, en la que M es -CH<sub>2</sub>-; 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, terc-butilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; R4 y R5 son independientemente hidrógeno, metilo etilo, terc-butilo, ciclohexilo, pentilo, isopropoxi, cloro, flúor, bromo, hidroxilo, trifluorometilo, -CN, metoxi, hidroximetilo, 4-metilpentiloxi o pentiloxi; R7 y R8 son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, pentilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, acetilo, 2-metilpropilo, metoxi, ciclohexilo o trifluorometoxi; y R9 es

hidrógeno, bromo, flúor, metilo, terc-butilo, trifluorometilo o isopropilo.

Se proporcionan otras realizaciones de la invención, en las que cada una de las realizaciones descritas anteriormente en el presente documento está adicionalmente limitada tal y como se escribe en las siguientes preferencias. Específicamente, cada una de las preferencias expuestas a continuación se combina independientemente con cada una de las realizaciones anteriores y la combinación particular proporciona otra realización en la que la variable indicada en la preferencia está limitada según la preferencia.

5 Preferentemente M es -CH<sub>2</sub>-. Preferentemente M es un enlace. Preferentemente R1 es -H. Preferentemente R1 es flúor. Preferentemente R1 es cloro. Preferentemente R2 es -H. Preferentemente R2 es flúor. Preferentemente R2 es cloro. Preferentemente R1 y R2 son -H. Preferentemente R1 es flúor y R2 es flúor.

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

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

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

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

30 Preferentemente R4 es -H, -halógeno, -hidroxi, hidroximetilo o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente R4 es -H, -halógeno o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente R4 es -H, -halógeno o -CH<sub>3</sub>. Preferentemente R4 es -H. Preferentemente R4 es flúor, cloro o bromo. Preferentemente R4 es -CH<sub>3</sub>.

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

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

40 Preferentemente R7 es -halógeno, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)R<sub>10</sub>, -COOR<sub>10</sub>, -OC(O)R<sub>10</sub>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -SR<sub>10</sub>, -S(O)R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub> o -O-alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>). Preferentemente R7 es -halógeno, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Preferentemente R7 es -H o -halógeno. Preferentemente R7 es -H.

45 Preferentemente R8 es -halógeno, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)R<sub>10</sub>, -COOR<sub>10</sub>, -OC(O)R<sub>10</sub>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -SR<sub>10</sub>, -S(O)R<sub>10</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub> o -O-alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>). Preferentemente R8 es -halógeno, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Preferentemente R8 es -H o -halógeno. Preferentemente R8 es -H. Preferentemente R7 es -H y R8 es -H.

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

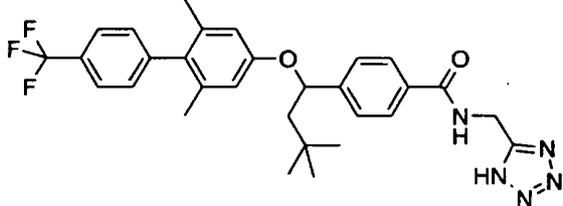
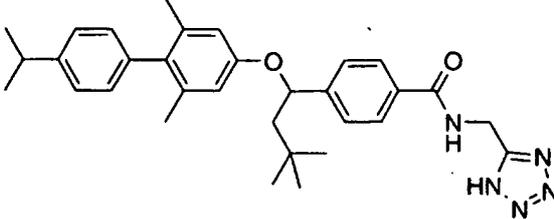
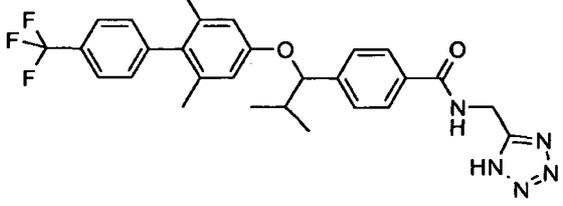
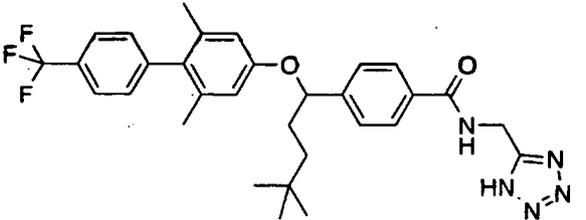
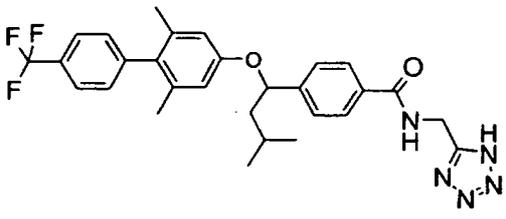
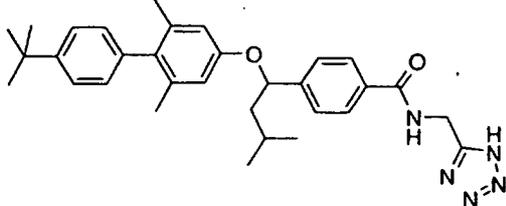
50 Preferentemente R7 es -H, R8 es -H, y R9 es isopropilo, terc-butilo o trifluorometilo.

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

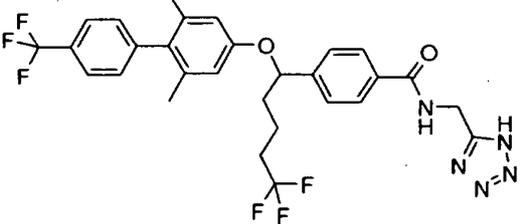
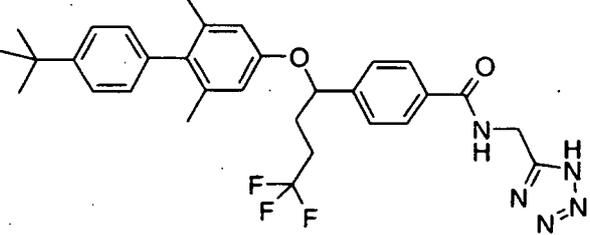
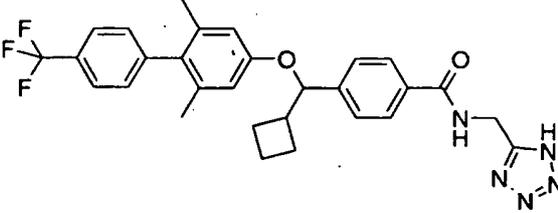
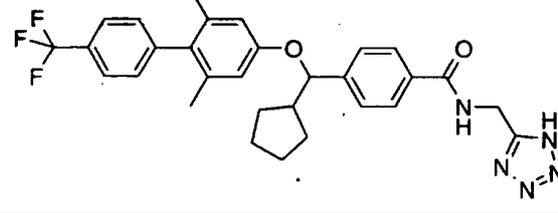
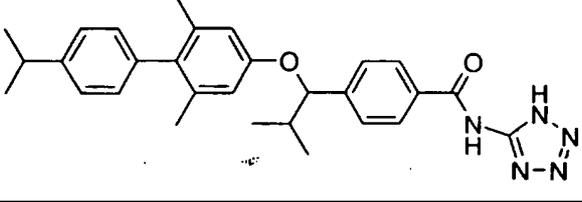
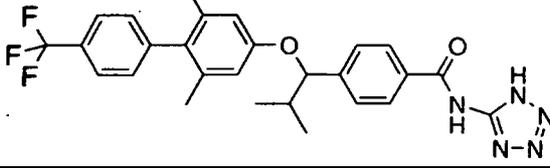
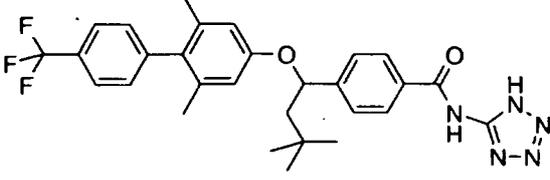
Realizaciones adicionales de la invención incluyen los compuestos de fórmulas X1 a X17. Una realización adicional de la invención son las preparaciones intermedias novedosas descritas en el presente documento, que son útiles en

la preparación de antagonistas o agonistas inversos del receptor de glucagón de fórmulas I, o X1 a X17.

Tabla 1

Número de fórmula	Estructura
X1	
X2	
X3	
X4	
X5	
X6	

(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X7	
X8	
X9	
X10	
X11	
X12	
X13	

(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X14	
X15	
X16	
X17	

- Debido a su interacción con el receptor de glucagón, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de un amplio espectro de afecciones y trastornos en los que es beneficiosa una interacción con el receptor de glucagón.
- 5 Estos trastornos y afecciones se definen en el presente documento como "trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón". Cualquier experto en la técnica es capaz de identificar los "trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón" mediante la intervención de la señalización mediada por el receptor de glucagón, bien en la fisiopatología del trastorno, o bien en la respuesta homeostática frente al trastorno. Por tanto, los compuestos pueden encontrar uso, por ejemplo, para prevenir, tratar o aliviar
- 10 enfermedades o afecciones o síntomas o secuelas asociados, del sistema endocrino, del sistema nervioso central, del sistema nervioso periférico, del sistema cardiovascular, del sistema pulmonar y del sistema gastrointestinal, al tiempo que reducen o eliminan uno o más de los efectos secundarios no deseados asociados con los tratamientos actuales. Los "trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón" incluyen, pero sin limitación, diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, hiperglucemia, hiperinsulinemia, reposo de células beta, función
- 15 mejorada de células beta restaurando la respuesta de la primera fase, hiperglucemia prandial, prevención de apoptosis, glucosa alterada en ayunas (IFG), síndrome metabólico, hipoglucemia, hiper-/hipocalemia, niveles normalizantes de glucagón, proporción LDH/HDL mejorada, reducción de las comidas entre horas, trastornos alimenticios, pérdida de peso, síndrome del ovario poliquístico (PCOS), obesidad como consecuencia de la diabetes, diabetes autoinmunitaria latente del adulto (LADA), insulinitis, trasplante de islotes, diabetes pediátrica, diabetes
- 20 gestacional, complicaciones diabéticas tardías, micro/macroalbuminuria, nefropatía, retinopatía, neuropatía, úlceras de pie diabético, movilidad intestinal reducida debido a la administración de glucagón, síndrome del intestino corto, antidiarreicos, aumento de la secreción gástrica, disminución del flujo sanguíneo, disfunción eréctil, glaucoma, estrés posquirúrgico, mejora de lesión tisular orgánica producida por reperfusión de flujo sanguíneo después de isquemia, lesión cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, apoplejía, infarto de miocardio,
- 25 arritmia, muerte prematura, antiapoptosis, cicatrización de heridas, intolerancia a la glucosa (ITG), síndromes de resistencia a la insulina, síndrome X, hiperlipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia, arterioesclerosis incluyendo aterosclerosis, glucagonomas, pancreatitis aguda, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, hipertrofia cardíaca, trastornos gastrointestinales, obesidad, diabetes como consecuencia de obesidad, dislipidemia diabética, etc.
- 30 Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, o una

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

La presente invención proporciona 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 la 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 se origina por un exceso de glucagón; para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón en un mamífero; y para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar diabetes, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, apoplejía, neuropatía y cicatrización de heridas inadecuada.

La presente invención proporciona adicionalmente un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento de afecciones que se originan por un exceso de glucagón en un mamífero; para su uso en la inhibición del receptor de glucagón en un mamífero; para su uso en la inhibición de una respuesta celular mediada por el receptor de glucagón en un mamífero; para su uso en la reducción del nivel glucémico en un mamífero; para su uso en el tratamiento de trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón en un mamífero; y para su uso en la prevención o tratamiento de la diabetes, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, apoplejía, neuropatía y cicatrización de heridas inadecuada.

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

El compuesto o sal de la presente invención proporciona adicionalmente un agente de diagnóstico para identificar pacientes que tienen un defecto en el receptor de glucagón, como tratamiento para incrementar las secreciones de ácido gástrico y para invertir la hipomovilidad intestinal debida a la administración de glucagón. La invención proporciona además un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de trastornos o enfermedades, en los que es beneficiosa una actividad antagonista del glucagón. En otra realización de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cualesquiera 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 aún otra realización de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de un medicamento para disminuir la glucemia en un mamífero. Los presentes compuestos son eficaces en la disminución de la glucemia, tanto en la fase en ayunas como en la postprandial. En todavía otra realización de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de ITG. En una realización adicional de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de diabetes tipo 2. En aún una realización adicional de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para retrasar o prevenir el avance de ITG a diabetes tipo 2. En aún una realización adicional de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para retrasar o prevenir el avance de diabetes tipo 2 que no requiere insulina a diabetes tipo 2 que requiere insulina. En una realización adicional de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de diabetes tipo 1. Dicho tratamiento viene acompañado generalmente de tratamiento con insulina. En aún una realización adicional de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la obesidad. En todavía una realización adicional de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del metabolismo lipídico. En todavía otra realización de la invención, los presentes compuestos se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno relacionado con la regulación del apetito o el consumo de energía. En una realización adicional de la invención, el tratamiento del paciente con los presentes compuestos se combina con dieta y/o ejercicio.

En un aspecto adicional de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una o más sustancias activas adicionales en cualesquiera proporciones adecuadas. Dichas sustancias activas adicionales pueden estar seleccionadas, por ejemplo, de antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensores,

agentes para el tratamiento de complicaciones derivadas de o asociadas con la diabetes y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos derivados de o asociados con la obesidad. La siguiente lista expone varios grupos de combinaciones. Se entenderá que cada uno de los agentes citados puede combinarse con otros agentes citados a fin de crear combinaciones adicionales.

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

Agentes antidiabéticos adecuados incluyen insulina, análogos de la insulina y derivados, tales como los divulgados en los documentos EP 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo, la insulina humana N<sup>tB29</sup>-tetradecanoil des (B30), EP 214 826 y EP 705 275 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo, la insulina humana Asp<sup>B28</sup>, US 5.504.188 (Eli Lilly), por ejemplo, la insulina humana Lys<sup>B28</sup> Pro<sup>B29</sup>, EP 368 187 (Aventis), por ejemplo, Lantus®, todos ellos incorporados en presente documento por referencia, GLP-1 y derivados de GLP-1, tales como los divulgados en el documento WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), incorporado en el presente documento por referencia, así como agentes hipoglucémicos activos por vía oral.

15 Los agentes hipoglucémicos activos por vía oral comprenden preferentemente imidazolinias, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidinodionas, tiazolidinodionas, sensibilizantes de insulina, secretagogos de insulina, tales como glimepirida, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células  $\beta$ , por ejemplo, desbloqueantes del canal de potasio, tales como los divulgados en los documentos WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S) que se incorporan en el presente documento por referencia, o mitiglinida, o un bloqueante del canal de potasio, tal como BTS-67582, nateglinida, antagonistas de GLP-1, inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV), inhibidores de PTPasa (proteína tirosina fosfatasa), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa, activadores de glucocinasa (GK), tales como los divulgados en los documentos WO 00/58293, WO 01/44216, WO 01/83465, WO 01/83478, WO 01/85706, WO 01/85707 y WO 20 02/08209 (Hoffman-La Roche) o los divulgados en los documentos WO 03/00262, WO 03/00267 y WO 03/15774 25 (AstraZeneca), que se incorporan en el presente documento por referencia, inhibidores de GSK-3 (glucógeno sintasa cinasa-3), compuestos modificadores del metabolismo lipídico, tales como agentes antilipídicos, tales como inhibidores de HMG CoA (estatinas), compuestos que disminuyen la ingesta de alimentos, ligandos de PPAR (receptores activados por proliferadores de Peroxisomas), incluyendo los subtipos PPAR-alfa, PPAR-gamma y PPAR-delta y agonistas de RXR (receptor X retinoideo), tales como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.

30 En otra realización, los presentes compuestos se administran en combinación con insulina o un análogo o derivado de insulina, tales como insulina humana N<sup>tB29</sup>-tetradecanoil des (B30), insulina humana Asp<sup>B28</sup>, insulina humana Lys<sup>B28</sup> Pro<sup>B29</sup>, Lantus® o una preparación mixta que comprende uno o más de estos.

En una realización adicional de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una sulfonilurea, tal como glibenclamida, glipizida, tolbutamida, cloropamidem, tolazamida, glimeprida, glicazida y gliburida. 35

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

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

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

45 En todavía otra realización de la invención, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con un sensibilizante de insulina, tal como, por ejemplo, GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H 039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 o los compuestos divulgados en los documentos WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193, tales como ragaglitazar (NN 622 o (-) DRF 2725) (Dr. Reddy's Research Foundation) y WO 00/23425, WO 00/23415, WO 50 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 63196, WO 00/63209, WO 00/63190 y WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S), que se incorporan en el presente documento por referencia.

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

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

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

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

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

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

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

15 Dichos agentes pueden seleccionarse del grupo que consiste en agonistas de CART (transcrito regulado por anfetamina/cocaína), antagonistas del NPY (neuropéptido Y), agonistas de MC4 (melanocortina 4), agonistas de MC3 (melanocortina 3), antagonistas de orexina, agonistas del FNT (factor de necrosis tumoral), agonistas de CRF (factor liberador de corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de unión al factor liberador de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas  $\beta_3$  adrenérgicos tales como CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 o AZ-40140, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), antagonistas de MCH (hormona concentradora de melanocitos), agonistas de CCK (pancreocimina), inhibidores de la recaptación de serotonina, tales como, fluoxetina, seroxat o citalopram, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, compuestos mixtos de serotonina y noradrenérgicos, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona del crecimiento, factores de crecimiento, tales como, prolactina o lactógeno placentario, compuestos liberadores de hormona del crecimiento, agonistas de TRH (hormona liberadora de tireotropina), moduladores de UCP 2 o 3 (proteína no acopladora 2 o 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR (receptores activados por proliferadores de peroxisomas), moduladores de RXR (receptor X retinoideo), agonistas de TR $\beta$ , inhibidores de AGRP (proteína relacionada con Agouti), antagonistas de histamina H3, antagonistas de opioides (tales como naltrexona), exendina4, GLP-1 y factor neurotrófico ciliar (tal como axoquina), antagonistas del receptor canabinoide, por ejemplo, CB-1 (tal como rimonabant). En otra realización el agente antiobesidad es dexanfetamina o anfetamina. En otra realización el agente antiobesidad es leptina. En otra realización el agente antiobesidad es fenfluramina o exfenfluramina. En todavía otra realización el agente antiobesidad es sibutramina. En una realización adicional, el agente antiobesidad es orlistat. En otra realización el agente antiobesidad es mazindol o fentermina. En todavía otra  
35 realización el agente antiobesidad es fendimetrazina, dietilpropión, fluoxetina, bupropión, topiramato o ecopipam.

Adicionalmente, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antihipertensores. Ejemplos de agentes antihipertensores son  $\beta$ -bloqueantes tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de SCE (enzima convertidora de angiotensina), tales como, benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril, bloqueantes del canal de calcio, tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamil, y  $\alpha$ -bloqueantes, tales como doxazosin, urapidil, prazosin y terazosin. Pueden hacerse referencias adicionales a "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 19<sup>a</sup> edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con inhibidores de FAS.

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

50 Debe entenderse que cualquier combinación adecuada de los compuestos de acuerdo con la invención con dieta y/o ejercicio, uno o más de los compuestos anteriormente mencionados, se consideran dentro del ámbito de la presente invención.

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

55 "GLP-1" significa péptido 1 similar a glucagón. El término "receptor de glucagón" significa uno o más receptores que interaccionan específicamente con el glucagón dando como resultado una señal biológica. El término "receptor de GLP-1" significa uno o más receptores que interaccionan específicamente con el péptido 1 similar a glucagón para dar como resultado una señal biológica.

El término "antagonista del receptor de glucagón" significa un compuesto de la presente invención que tiene la capacidad de bloquear la producción de AMPc en respuesta al glucagón. El término "agonista inverso del receptor de glucagón" significa un compuesto de la presente invención que tiene la capacidad de inhibir la actividad constitutiva del receptor de glucagón. El término antagonista o agonista inverso "selectivo" significa un compuesto que tiene mayor afinidad por el receptor de glucagón frente a la afinidad por el receptor de GLP-1.

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

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

El término "alquilo", a menos que se indique lo contrario, se refiere a los grupos alquilo de un número designado de átomos de carbono de una configuración saturada, bien lineal o ramificada. Tal como se usa en el presente documento, "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)" son de uno a tres átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo y formas ramificadas o isoméricas de los mismos y puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos, tal como se expone en las realizaciones enumeradas en el presente documento. "Alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" son de 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 isoméricas de los mismos y opcionalmente puede estar sustituido con de uno a tres halógenos, tal como se expone en las realizaciones enumeradas en el presente documento. "Alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)" son de uno a ocho átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y formas ramificadas o isoméricas de los mismos y puede estar opcionalmente sustituido con de uno a tres halógenos, tal como se expone en las realizaciones enumeradas en el presente documento.

El término "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado que contiene uno o más anillos de 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El término "cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)" se refiere a un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)" representa un grupo alquilo de uno a tres átomos de carbono unido por un puente de oxígeno, como metoxi, etoxi y propoxi. El término "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" representa un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono unido por un puente de oxígeno, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi y pentoxi. El término "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)" representa un grupo alquilo de uno a siete átomos de carbono unido por un puente de oxígeno, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi y pentoxi, y puede estar opcionalmente sustituido con tres halógenos, tal como se expone en las realizaciones enumeradas en el presente documento.

El término "alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)" significa una cadena de hidrocarburo de dos a siete átomos de carbono, bien de una configuración lineal o ramificada, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono que puede aparecer en cualquier punto a lo largo de la cadena, tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, vinilo, alquilo y 2-butenilo, y puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos, tal como se expone en las realizaciones enumeradas en el presente documento.

El término "opcionalmente sustituido" o "sustituyentes opcionales", tal como se usa en el presente documento, significa que los grupos en cuestión no están sustituidos o bien están sustituidos con uno o más de los sustituyentes especificados. Si los grupos en cuestión están sustituidos con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Adicionalmente, cuando se usan los términos "independientemente" "son independientemente" e "independientemente seleccionado de" significa que los grupos en cuestión pueden ser iguales o diferentes. Algunos de los términos definidos en el presente documento pueden aparecer en más de una ocasión en las fórmulas estructurales y a partir de dicha aparición cada término deberá definirse independientemente del otro.

El término "paciente" incluye animales humanos y no humanos, tales como animales de compañía (perros y gatos) y animales de cría. Los animales de cría son animales criados para producción de alimentos. Los rumiantes o los animales "masticadores del bolo alimenticio", tales como vacas, toros, terneras, bueyes, ovejas, búfalos, bisontes, cabras y antílopes son ejemplos de animales de cría. Otros ejemplos de animales de cría incluyen cerdos y aves (aves de corral), tales como pollos, patos, pavos y gansos. Aún otros ejemplos de animales de cría incluyen pescado, marisco y crustáceos criados en acuicultura. También se incluyen animales exóticos usados en la producción de alimentos, tales como caimanes, búfalos de agua y rátidias (p. ej. emúes, ñandúes o avestruces) El paciente a tratar es preferentemente un mamífero, en particular, un ser humano.

El término "respuesta celular mediada por el receptor de glucagón" incluye varias respuestas por células de mamífero frente a la estimulación del glucagón o actividad del receptor de glucagón. Por ejemplo, "respuestas celulares mediadas por el receptor de glucagón" incluyen, sin limitación, liberación de glucosa desde el hígado u otras células, en respuesta a la estimulación del glucagón o a la actividad del receptor de glucagón. Un experto en la técnica ordinario puede identificar fácilmente otras repuestas celulares mediadas por la actividad del receptor de glucagón, por ejemplo, observando un cambio en el criterio de valoración celular sensible después de poner en contacto la célula con una dosis eficaz de glucagón.

Los términos "tratamiento", "tratando" y "tratar", tal como se usan en el presente documento, incluyen sus

significados generalmente aceptados, es decir, la asistencia y el cuidado de un paciente con el fin de prevenir, prohibir, reprimir, mitigar, mejorar, reducir, detener, retrasar o invertir el avance o gravedad de una enfermedad, trastorno, o afección patológica descrita en el presente documento, incluyendo la mitigación o alivio de los síntomas o complicaciones, o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno o afección.

5 "Composición" significa una composición farmacéutica y pretende englobar un producto farmacéutico que comprende el/los principio(s) activo(s) incluyendo compuesto(s) de Fórmula I y el/los principios(s) inerte(s) que constituye(n) el vehículo. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 El término "disolvente adecuado" se refiere a cualquier disolvente o mezcla de disolventes, inerte en la reacción en curso que solubiliza suficientemente los reactivos para permitir un medio en el que llevar a cabo la reacción deseada.

15 El término "forma de dosificación unitaria" significa unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias en sujetos humanos y otros animales no humanos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo farmacéutico adecuado.

20 Los compuestos de la presente invención pueden ser quirales y se pretende que cualesquiera enantiómeros, ya sean puros o parcialmente purificados, o mezclas racémicas, se incluyan dentro del ámbito de la invención. Adicionalmente, si en la molécula está presente un doble enlace o un sistema de anillos completamente o parcialmente saturado o más de un centro asimétrico o un enlace con rotabilidad restringida, se pueden formar diastereómeros. Se pretende que cualesquiera diastereómeros, bien diastereómeros separados, puros o parcialmente purificados, o mezclas de los mismos, estén incluidos dentro del ámbito de la invención. Adicionalmente, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que cualesquiera formas tautoméricas que los compuestos son capaces de formar estén incluidas dentro del ámbito de la presente invención. La invención también incluye tautómeros, enantiómeros y otros estereoisómeros de los compuestos de Fórmula I. Se contempla que dichas variaciones estén dentro del ámbito de la invención.

30 Los compuestos de Fórmula I, si existen en forma de una mezcla diastereomérica, pueden separarse en pares diastereoméricos de enantiómeros mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada a partir de un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol o acetato de etilo o una mezcla de los mismos. El par de enantiómeros así obtenidos se puede separar en estereoisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo, usando un ácido ópticamente activo como un agente de resolución. De manera alternativa, cualquier enantiómero de un compuesto de Fórmula I, se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida o reactivos ópticamente puros de configuración conocida o a través de síntesis enantioselectiva.

35 El término "enriquecimiento enantiomérico", tal como se usa en el presente documento, se refiere al incremento en la cantidad de un enantiómero comparado con el otro. Un procedimiento conveniente de expresar el enriquecimiento enantiomérico logrado es el concepto de exceso enantiomérico, o "ee", que se encuentra usando la siguiente ecuación:

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

40 en la que  $E^1$  es la cantidad del primer enantiómero y  $E^2$  es la cantidad del segundo enantiómero. Por tanto, si la proporción inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como está presente en una mezcla racémica, y se logra un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una proporción final de 70:30, el ee con respecto al primer enantiómero es del 40 %. Sin embargo, si la proporción final es 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es del 80 %. Es preferente un ee de más del 90 %, un ee de más del 95 % es lo más preferente y un ee de más del 99 % es lo más especialmente preferente. El enriquecimiento enantiomérico se determina fácilmente por un experto en la técnica ordinario usando técnicas y procedimientos estándar, tales como cromatografía de gases o cromatografía líquida de alto rendimiento con una columna quiral. La elección de la columna quiral, el eluyente y las condiciones apropiadas necesarias para efectuar la separación del par enantiomérico es bien conocida por un experto en la técnica ordinario. Además, los estereoisómeros y enantiómeros específicos de compuestos de Fórmula I se pueden preparar por un experto en la técnica ordinario utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos, tales como los divulgados por J. Jacques et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981 y E.L. Eliel y S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994) y la solicitud de patente europea n.º: EP-A-838448, publicada el 29 de abril de 1998. Ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o de cromatografía quiral. A menos que se indique lo contrario, un compuesto indicado que es "Isómero 1" será el primer isómero eluido de la columna de separación quiral y el "Isómero 2" será el segundo.

En general, cuando el término "farmacéutica" se usa como adjetivo significa sustancialmente no tóxico para

organismos vivos. Por ejemplo, el término "sal farmacéutica", tal como se usa en el presente documento, se refiere a sales de compuestos de Fórmula I que son sustancialmente no tóxicos para organismos vivos. La presente invención también engloba sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véase p. 5 ej. P. Stahl et al., "Handbook Of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", (VCHA/Wiley-VCH, 2002); Berge, S.M. Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 66:1, 1977.

La invención también engloba profármacos de los presentes compuestos, que en administración se someten a una conversión química mediante procesos metabólicos antes de convertirse en sustancias farmacológicamente activas. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los presentes compuestos, que se convierten 10 fácilmente *in vivo* en un compuesto de la presente invención. Los procedimientos convencionales para la selección y la preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar por un experto en la técnica ordinario siguiendo una serie de procedimientos, de los que algunos se ilustran en los procedimientos expuestos más adelante. El orden particular de 15 las etapas requeridas para producir los compuestos de Fórmula I es dependiente del compuesto particular que se esté sintetizando, del compuesto de partida y de la sensibilidad relativa de los residuos sustituidos. Los reactivos o materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la técnica y, en la medida en que no estén comercialmente disponibles, se sintetizan fácilmente por un experto en la técnica ordinario siguiendo procedimientos estándar comúnmente empleados en la técnica, junto con los diferentes procedimientos y esquemas expuestos más 20 adelante.

Los siguientes Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos se proporcionan para explicar mejor la práctica de la presente invención y no deben interpretarse de manera que limiten en modo alguno el ámbito de los mismos. Todas las publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva indican el nivel de los expertos en la 25 técnica a la que pertenece esta invención.

El tiempo óptimo para llevar a cabo las reacciones de los Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos se puede determinar mediante la supervisión del avance de la reacción por medio de técnicas cromatográficas convencionales. Adicionalmente, es preferente efectuar las reacciones de la invención en una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, de argón, o particularmente, nitrógeno. La elección del disolvente no es generalmente crítica, siempre que el disolvente empleado sea inerte en la reacción en curso y solubilice suficientemente los reactivos para 30 efectuar la reacción deseada. Preferentemente, los compuestos se aíslan y se purifican antes de su uso en reacciones posteriores. Algunos compuestos pueden separarse por cristalización de la disolución de reacción durante su formación y posteriormente recogerse por filtración, o se puede retirar el disolvente de reacción por extracción, evaporación o decantación. Los intermedios y productos finales de Fórmula I pueden purificarse adicionalmente si se desea por medio de técnicas comunes, tales como recristalización o cromatografía sobre 35 soportes sólidos, tales como gel de sílice o alúmina.

El experto apreciará que no todos los sustituyentes son compatibles con todas las condiciones de reacción. Estos compuestos pueden protegerse o modificarse en un punto conveniente en la síntesis mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Los términos y abreviaturas usadas en los presentes Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos tienen sus significados normales, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, tal como se 40 usan en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados indicados: "psi" se refiere a libras por pulgada cuadrada; "min" se refiere a minutos; "h" se refiere a horas; "TLC" se refiere a cromatografía de capa fina; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento; "Fr" se refiere a factor de retención; "Tr" se refiere a tiempo de retención; "δ" se refiere a partes por millón campo abajo de tetrametilsilano; "EM" se refiere a espectrometría de masas, "EM (ES)" se refiere a espectrometría de masas de electropulverización, "UV" se refiere a espectrometría ultravioleta, "RMN de <sup>1</sup>H" se refiere a espectrometría de resonancia magnética nuclear de protón. Además, "TA" se refiere a temperatura ambiente; "DEAD" se refiere a azodicarboxilato de dietilo; "PPh<sub>3</sub>" se refiere a 45 trifenilfosfina; "ADDP" se refiere a 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina. "PBU<sub>3</sub>" se refiere a tributilfosfina; "OTf" se refiere a triflato; "LAH" se refiere a hidruro de litio y aluminio; "DIBAL-H" se refiere a hidruro de diisobutilaluminio; "KOtBu" se refiere a t-butóxido de potasio; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; "TBP" se refiere a tributilfosfina; "EDCI" se refiere a clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; "DMAP" se refiere a dimetilaminopiridina; "HNMe(OMe)" se refiere a N,N-dimetilhidroxiamina; "CDMT" se refiere a 2-cloro-4,6-dimetoxi-[1,3,5] triazina; "NMM" se refiere a N-metil morfolina; "DCM" se refiere a diclorometano. "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "ET<sub>3</sub>N" se refiere a trietilamina; "DMF" se refiere a dimetilformamida; "PBr<sub>3</sub>" se refiere a tribromuro de fósforo; "Et" en una fórmula se refiere a etilo, por ejemplo, Et<sub>2</sub>O se refiere a éter dietílico, y EtOAc se refiere a acetato de etilo; "PyBOP" 50 se refiere a hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio; "Me" se refiere a metilo, como en MeOH que es metanol. "Pd/C" se refiere a paladio al 10 % sobre carbono. A menos que se indique lo contrario, isómero 1 se refiere al primer isómero eluido en una separación quiral e isómero 2 se refiere al segundo isómero eluido en una separación quiral.

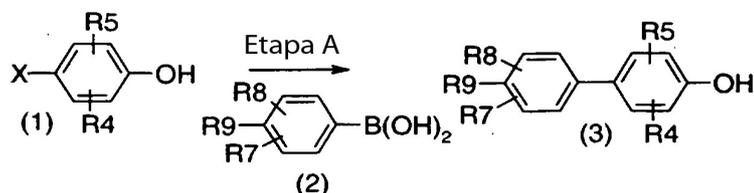
#### Esquemas generales

60 Todos los compuestos de la presente invención se pueden preparar químicamente, por ejemplo, siguiendo las rutas

sintéticas expuestas en los Esquemas y/o las Preparaciones y Ejemplos siguientes. Sin embargo, de ninguna manera el siguiente análisis pretende verse limitado por el ámbito de la presente invención. Por ejemplo, las etapas sintéticas específicas para cada una de las rutas descritas pueden combinarse de diferentes formas, o conjuntamente, con etapas de diferentes esquemas para preparar compuestos adicionales de Fórmula I.

5

## Esquema I



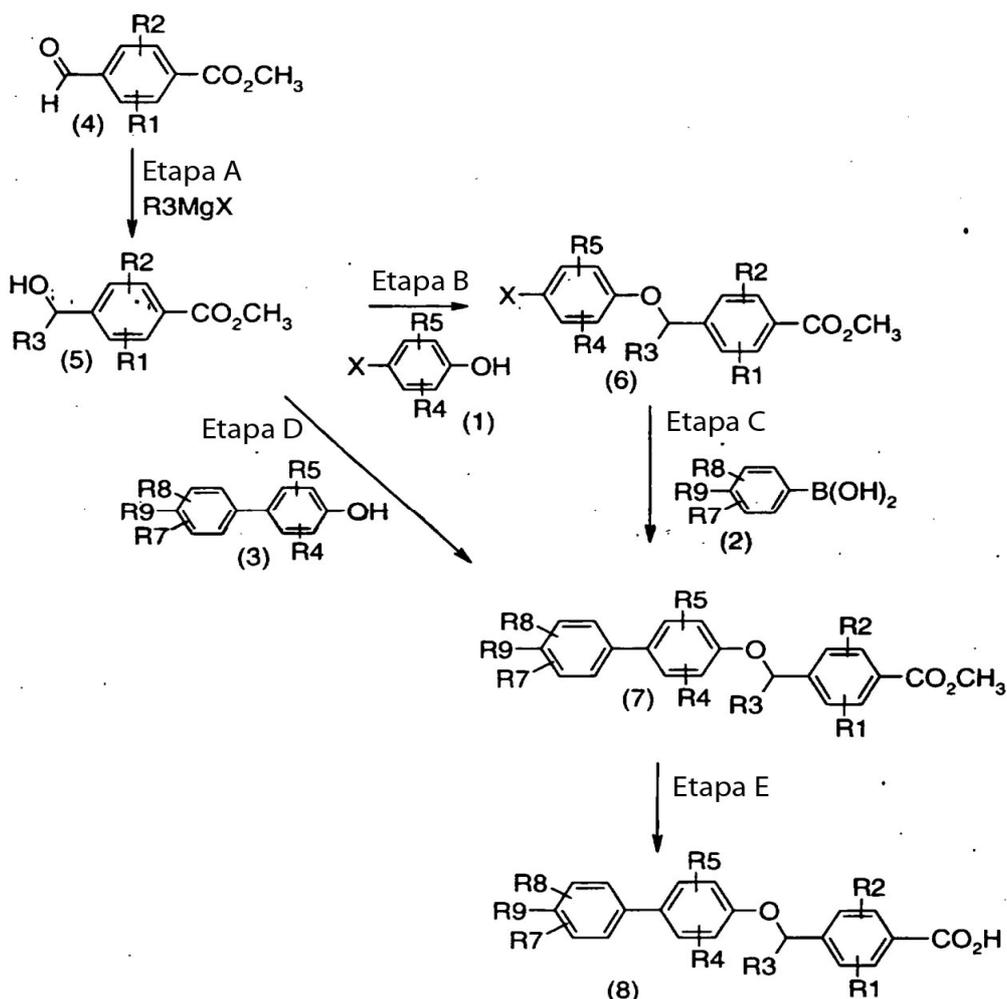
10

En el Esquema I, Etapa A, un 4-halofenol de fórmula (1), (X = I o Br) se acopla con un ácido fenilborónico de fórmula (2) usando una reacción de Suzuki para proporcionar un hidroxibifenilo de fórmula (3). Un experto en la técnica reconocerá que dichos acoplamiento de Suzuki que usan haluros de arilo y ácidos fenilborónicos pueden efectuarse usando una gran variedad de condiciones de reacción. Las condiciones preferentes usan (oxidi-2,1-fenilien)bis(difenilfosfina) en presencia de acetato de paladio y fluoruro de potasio, en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano. La reacción se calienta en atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 50 °C hasta la temperatura de reflujo del disolvente durante aproximadamente de 4 a 48 horas.

15

Otro conjunto de condiciones preferentes usan tetraquis(trifenilfosfina)paladio con fluoruro de potasio en atmósfera de nitrógeno. La reacción transcurre en un disolvente inerte, tal como tolueno o benceno y agua, a una temperatura de 40 °C hasta la temperatura de reflujo de la reacción durante aproximadamente de 4 a 48 horas.

## Esquema II



En el Esquema II, Etapa A, un éster metílico de ácido 4-formilbenzoico de fórmula (4) se hace reaccionar con un reactivo de Grignard ( $X = \text{Br}$  o  $\text{Cl}$ ) para dar un alcohol secundario de fórmula (5), en el que, por ejemplo,  $\text{R}_3$  es tal como se define anteriormente.

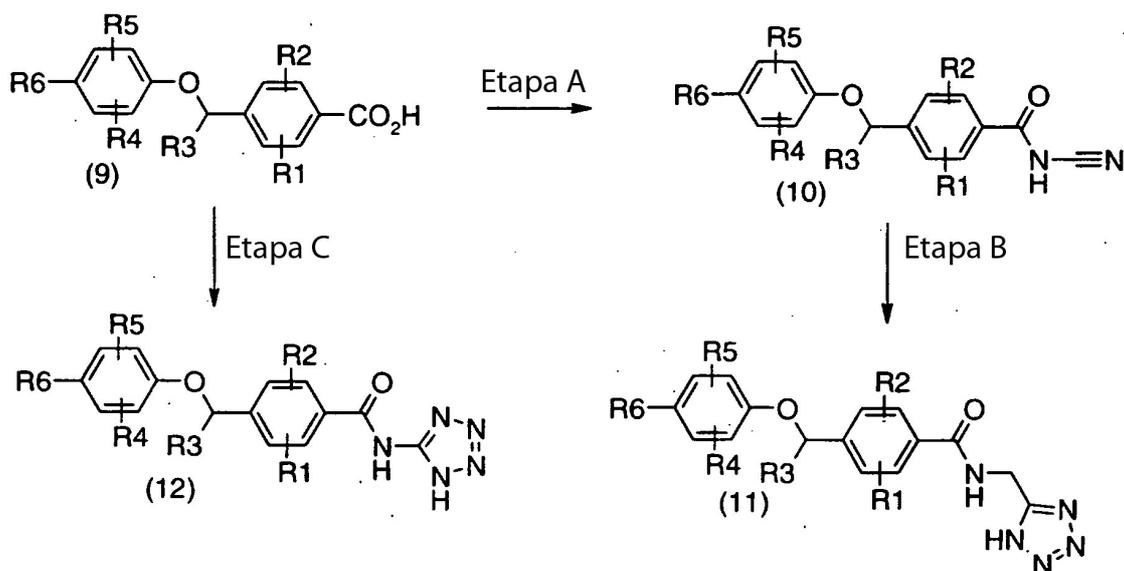
5 En el Esquema II, Etapa B, un alcohol secundario de fórmula (5) se acopla con un fenol de fórmula (1) en una reacción de Mitsunobu para dar un éter de fórmula (6). Se usan sistemas de oxidorreducción habituales, conocidos por los expertos en la técnica, tales como azodicarboxilato de dietilo (DEAD)/trifenilfosfina,  $\text{N,N,N',N'}$ -tetrametilazodicarboxamida (TMAD)/tributilfosfina o 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP)/tributilfosfina, para efectuar la transformación, siendo el último el sistema de oxidorreducción preferente. La reacción se lleva a cabo a de  $0^\circ\text{C}$  a  $50^\circ\text{C}$  durante un periodo de 4 a 48 horas en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano, tolueno, benceno o dioxano, siendo el disolvente preferente una mezcla de tetrahidrofurano y tolueno.

En el Esquema II, Etapa C, un éter 4-halofenílico de fórmula (6), ( $X = \text{I}$  o  $\text{Br}$ ) se acopla con un ácido fenilborónico de fórmula (1) en una reacción de Suzuki para proporcionar el éter bifenílico de fórmula (7), usando condiciones tales como se describe para el Esquema I, Etapa A.

15 De manera alternativa, en el Esquema II, Etapa D, un hidroxibifenilo de fórmula (3) se acopla utilizando condiciones de Mitsunobu descritas para el Esquema II, Etapa B, para dar un éter bifenílico de fórmula II (7).

En el Esquema II, Etapa E, el éster metílico de ácido benzoico de fórmula (7) se hidroliza a un ácido benzoico de fórmula (8). El éster se hidroliza en un disolvente soluble en agua apropiado, tal como etanol, metanol, dioxano o tetrahidrofurano, siendo preferente tetrahidrofurano. El éster se trata con una base inorgánica, tal como hidróxido de potasio o sodio, siendo preferente el hidróxido de sodio, a temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del disolvente durante de 2 a 48 horas. El ácido benzoico de fórmula (11) se aísla por neutralización con ácido clorhídrico seguido de técnicas de extracción comunes.

### Esquema III



25 En el esquema III, Etapa A, un ácido benzoico de fórmula (9) se acila para dar una amida de fórmula (10). Un experto en la técnica reconocerá que existen diversas condiciones para la formación de enlaces amida entre un ácido carboxílico y una amina. Dichos procedimientos pueden encontrarse en el escrito de R.C. Larock en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, pág. 972-976. Las condiciones preferentes usan una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI) y una base orgánica, tal como diisopropiletilamina o trietilamina en un disolvente inerte, tal como diclorometano o tetrahidrofurano. El éster activo se trata con clorhidrato de aminoacetonitrilo a  $0^\circ\text{C}$  hasta la temperatura de reflujo del disolvente, pero preferentemente a temperatura ambiente durante aproximadamente de 4 a 48 horas.

35 De manera alternativa, en el Esquema III, Etapa A, otro conjunto de condiciones preferentes usan 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina para formar el éster activo en la presencia de una base orgánica, tal como N-metilmorfolina en un disolvente inerte, tal como tetrahidrofurano. El éster activo se trata con clorhidrato de aminoacetonitrilo a de  $0^\circ\text{C}$  hasta  $50^\circ\text{C}$  durante de 4 a 48 horas para formar la amida de fórmula (10).

En el Esquema III, Etapa B, una amida de fórmula (10) se cicla a un tetrazol de fórmula (11). Un experto en la técnica reconocerá que los reactivos útiles para formar tetrazoles a partir de nitrilos incluyen azidotrimetilsilano, azidotributilestaño y azida de sodio. Las condiciones preferentes usan azida de sodio en presencia de un clorhidrato

de alquilamina, tal como clorhidrato de trietilamina o diisopropiltilamina, en un disolvente inerte, tal como tolueno, benceno, dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano. Las condiciones preferentes usan tolueno a una temperatura de 40° C hasta la temperatura de reflujo del disolvente durante un periodo de 4 a 48 horas. El producto se aísla por acidificación con ácido clorhídrico acuoso y extracción en un disolvente orgánico apropiado, tal como acetato de etilo.

En el Esquema III, Etapa C, un ácido benzoico de fórmula (9) se acila con 1H-tetrazol-5-ilamina para formar una tetrazolilbenzamida de fórmula (12), usando las condiciones que se describen para el Esquema III, Etapa A.

### Preparaciones y Ejemplos

Los Ejemplos proporcionados en el presente documento son ilustrativos de la invención reivindicada en el presente documento y, de ninguna manera, pretenden limitar el ámbito de la invención reivindicada. Los nombres de las preparaciones y ejemplos se obtuvieron utilizando el programa ChemDraw.

Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H se registran en un espectrómetro Varian 400 MHz a temperatura ambiente. Los datos se transmiten como sigue: desplazamiento químico en ppm del patrón interno tetrametilsilano en la escala, multiplicidad (b = ancho, s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, q = quintuplete y m = multiplete), integración, constante de acoplamiento (Hz) y asignación. RMN de <sup>1</sup>H indica que se obtuvo un espectro de RMN satisfactorio para el compuesto descrito. Los datos del espectro relativos a las masas monoisotópicas se obtienen en un instrumento simple cuadrupolo Agilent G1956B MSD que utiliza ionización por electropulverización (ESI o ES). La cromatografía de capa fina analítica se realiza en placas de gel de sílice 60-F de 0,25 mm de EM Reagent. Se lleva a cabo la visualización con luz UV. Todos los ejemplos son racémicos, a menos que se indique lo contrario.

#### Preparación 1

2,6-Dimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-4-ol

Se añaden 4-bromo-3,5-dimetilfenol (115,00 g, 571,96 mmol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (130,36 g, 686,35 mmol), (oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina) (126,00 g, 233,96 mmol), fluoruro de potasio (99,69 g, 1,72 mol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (25,68 g, 114,39 mmol) a tetrahidrofurano (3,0 l) a nitrógeno burbujeadado y se calienta a reflujo. El consumo del material de partida, 4-bromo-3,5-dimetilfenol, se supervisa mediante CG. Se mantiene a reflujo hasta que el 4-bromo-3,5-dimetilfenol se haya consumido, y generalmente se completa transcurridas 18 horas. Una vez que la reacción se ha completado, el lote se enfría a aproximadamente 25 °C. La mezcla de reacción en bruto se absorbe sobre sílice (~500 g) y se eluye en sílice (1,5 kg) con acetato de etilo al 10 % en heptano para obtener el producto como un sólido (132,9 g, 87,3 %). El producto se cristaliza a partir de heptano (23 l/kg) e isopropanol (0,4 l/kg) para obtener el compuesto del título (119,5 g; rendimiento del 78,5 %) en forma de sólido blanquecino. EM (ES): 265,21 [M-1]. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,68 (d, 2 H), 7,26 (d, 2 H), 6,62 (s, 2 H), 4,73 (s, 1 H), 1,97 (s, 6 H).

#### Preparación 2

4'-terc-butil-2,6-dimetilbifenil-4-ol

Preparar el compuesto del título siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en la Preparación 1, usando ácido 4-terc-butilfenilborónico. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,43 (d, 2 H), 7,06 (d, 2 H), 6,61 (s, 2 H), 4,85 (s, 1 H), 2,02 (s, 6 H), 1,38 (s, 9 H).

#### Preparación 3

4-(1-hidroxi-3-metilbutil)benzoato de metilo

En un reactor de 22 l se disuelve 4-formilbenzoato de metilo (500 g) en THF (5 l). La disolución se enfría a -40 °C y se añade bromuro de isobutilmagnesio (2,0 M en Et<sub>2</sub>O, 1,67 l) por embudo de adición, manteniendo la temperatura interna por debajo de -20 °C. La reacción es seguida por HPLC y cuando se encuentra que la cantidad de 4-formilbenzoato de metilo es inferior al 1 % la reacción se desactiva con MeOH (148 ml) mientras se mantiene la temperatura interna por debajo de 2 °C. La reacción se carga con HCl 5 M (700 ml) mientras que se mantiene la temperatura interna por debajo de 10 °C. Transferir la mezcla bifásica resultante a un de 12 l con válvula de fondo, aclarando con 300 ml de heptano. Las capas resultantes se separan y la capa orgánica se lava con HCl 1 M (500 ml). Las capas acuosas se combinan y extraen con éter terc-butilmetílico (500 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentran a vacío. El residuo resultante se diluye con heptano (800 ml) y se concentra a vacío para secar azeotrópicamente el material. El aceite resultante se purifica por cromatografía en gel de sílice para dar 246,3 g (37 %) del carbinol deseado como un aceite amarillo que solidifica al permanecer en el refrigerador a un sólido blanco ceroso. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,0 (d, 2 H), 7,4 (d, 2 H), 4,8 (dd, 1 H), 3,9 (s, 3 H), 1,85 (s, 1 H), 1,71 (m, 2 H), 1,48 (m, 1 H), 0,95 (d, 6 H).

#### Preparación 4

4-(1-hidroxi-3-metilbutil)benzoato de metilo, Isómero 1

4-(1-hidroxi-3-metilbutil)benzoato de metilo racémico (68 g) se separa en los enantiómeros (R) y (S) usando una columna Chiralcel OD-H preparativa y eluyendo con 1-propanol/heptano (10:90). El primer isómero eluido se concentra para dar 34,7 g con una pureza quiral del 96 % ee.

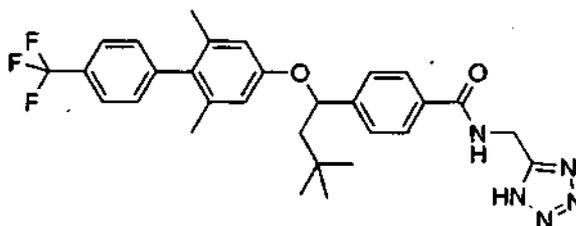
#### Preparación 5

##### 5 Éster metílico de ácido 4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]benzoico

Se disuelve 4-(1-hidroxi-3-metilbutil)benzoato de metilo (44,00 g, 197,94 mmol) en tolueno (1,12 l) y la temperatura del lote se ajusta a 0 °C. Se añade dipiperidida de ácido azodicarboxílico sólida (74,92 g, 296,92 mmol) a la disolución de reacción. Se añade tri-*n*-butilfosfina (78, ml, 296,92 mmol), gota a gota, a la disolución de reacción manteniendo la temperatura del lote a 0 °C. Se añade 2,6-dimetil-4'-(trifluorometil)bifenil-4-ol (65,92 g, 237,3 mmol), disuelto en tolueno (1 l), gota a gota, a la reacción manteniendo la temperatura del lote de 0 °C. La mezcla de reacción se calienta a 25 °C y se agita aproximadamente durante 16 horas. La reacción se analiza mediante TLC con EtOAc al 30 % en hexanos. Producto Fr=0,63, carbinol Fr=0,34, y el biaril Fr=0,39. Se continúa la reacción hasta que no se observa 4-(1-hidroxi-3-metilbutil)benzoato de metilo mediante TLC. Cuando se completa la reacción, se retira el disolvente por destilación a vacío y se sustituye por hexano. La mezcla se analiza cromatográficamente usando sílice y se eluye con hexanos. Las fracciones, que contienen el producto, se concentran a presión reducida hasta obtener 85,89 g (92,2 %) de un aceite viscoso a 45 °C. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,92 (d, 2 H), 7,72 (d, 2 H), 7,55 (d, 2 H), 7,29 (d, 2 H), 6,68 (s, 2 H), 5,44 (dd, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 1,83 (m, 1 H), 1,82 (s, 6 H), 1,75 (m, 1 H), 1,52 (m, 1 H), 0,94 (dd, 6 H).

#### Ejemplo 1

##### 20 4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-*N*-(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida, Isómero 1



#### Etapa A. Éster metílico de ácido 4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)benzoico

Se suspende magnesio (5,2 g, 199 mmol) en THF anhidro (60 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añade un pequeño cristal de yodo. Se disuelve 1-bromo-2,2-dimetilpropano (25 g, 165 mmol) en THF anhidro (90 ml) y una porción de la disolución se añade al magnesio. La mezcla se calienta a la temperatura de reflujo para iniciar la reacción. El resto de la disolución de bromo se añade gota a gota. Después de que se haya completado la adición, la mezcla se somete a reflujo durante 4 h. Se deja que el reactivo de Grignard se enfríe hasta temperatura ambiente y se añade, gota a gota, a una disolución de 4-formilbenzoato de metilo (15 g, 91,5 mmol) en THF que se ha enfriado en un baño de hielo. Después de que se haya completado la adición, la disolución resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se desactiva con MeOH, se procesa y se concentra para dar 8,07 g (37 %) del compuesto del título como un aceite amarillo. RMN de <sup>1</sup>H.

#### Etapa B. éster metílico de ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoico, Isómero 1 e Isómero 2

Se agita el éster metílico de ácido 4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)benzoico (2,00 g, 8,47 mmol) en THF/tolueno y se añade 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) (3,21 g, 12,71 mmol) a una temperatura de 0-5 °C, seguido de adición de tri-*n*-butilfosfina (3,2 ml, 12,71 mmol) y 4-bromo-2,6-dimetilfenol (2,04 g, 10,17 mmol). Se deja que la reacción se caliente a temperatura ambiente con agitación durante de 24 a 48 h. La reacción se carga sobre gel de sílice y se eluye con hexanos usando un gradiente de acetato de etilo del 0-100 %. Después de ser sometido a cromatografía, el sólido resultante se lava con MeOH y se filtra para proporcionar 1,74 g (49 %) del compuesto del título como un sólido blanco. Los enantiómeros se separan mediante cromatografía quiral usando las siguientes condiciones: columna: Chiralcel OJ-H, 4,6 x 150 mm; eluyente: MeOH al 100 %; flujo: 0,6 ml/min; UV: 250 nm. Se obtienen 862 mg de Isómero 1, ee > 95 % y 802 mg de Isómero 2, ee > 95 %.

#### Etapa C. Éster metílico de ácido 4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]benzoico, Isómero 1

Se mezclan éster metílico del ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-3,3-dimetil-butil]benzoico, isómero 1 (440 mg, 1,05 mmol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (403 mg, 2,1 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (121 mg, 0,105

mmol) y fluoruro de potasio (183 mg, 3,15 mmol) en tolueno/agua (20 ml/ 5 ml) y se purga con nitrógeno. La mezcla se somete a reflujo durante 16 h, se carga directamente sobre gel de sílice y se purifica mediante cromatografía en columna para proporcionar 550 mg del compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$ .

**Etapas D. Ácido 4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]benzoico, Isómero 1**

- 5 Se disuelve éster metílico de ácido 4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]benzoico, Isómero 1 (550 mg), en MeOH (10 ml) y se trata con NaOH 5N (2 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 h, se acidifica con HCl 5N y se extrae con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se seca y se concentra para proporcionar 440 mg del compuesto del título. RMN de  $^1\text{H}$ .

10 **Etapas E. N-cianometil-4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzamida. Isómero 1:**

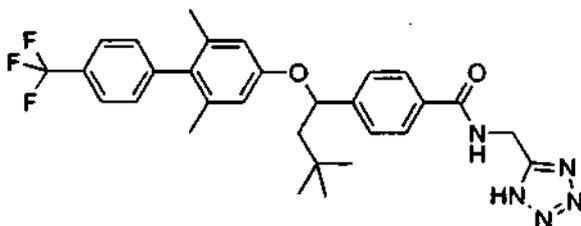
- Se mezcla ácido 4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]benzoico, isómero 1 (220 mg, 0,47 mmol), con diclorometano (5 ml). Se añade trietilamina (0,20 ml, 1,4 mmol), DMAP (5 mg), clorhidrato de aminoacetonitrilo (65 mg, 0,70 mmol) y EDCI (270 mg, 1,4 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 24-48 h. La mezcla de reacción se carga en una columna de gel de sílice y se eluye con hexanos usando un gradiente de acetato de etilo del 0-100 % para proporcionar 160 mg (68 %) del compuesto del título.

**Etapas F. 4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida, Isómero 1**

- 20 Se disuelve N-cianometil-4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzamida (160 mg, 0,32 mmol) en tolueno (20 ml). Se añade clorhidrato de trietilamina (132 mg, 0,96 mmol) seguido de azida de sodio (62 mg, 0,96 mmol) y posteriormente la reacción se somete a reflujo durante 24 h. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se vierte sobre agua y se ajusta a pH=3 con HCl acuoso. El producto se extrae en acetato de etilo, se seca y se concentra para proporcionar 145 mg (82 %) del compuesto del título. EM (ES): 552,2  $[\text{M}+1]^+$ , 550,2  $[\text{M}-1]^-$ .

**Ejemplo 2**

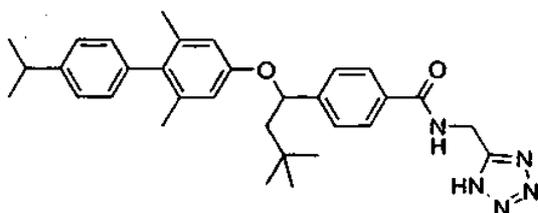
- 25 **4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida, Isómero 2**



- 30 El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas C a F, partiendo del éster metílico de ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-3,3-dimetil-butil]benzoico, isómero 2, aislado en el Ejemplo 1, Etapa B. EM (ES): 552,2  $[\text{M}+1]^+$ , 550,2  $[\text{M}-1]^-$ .

**Ejemplo 3**

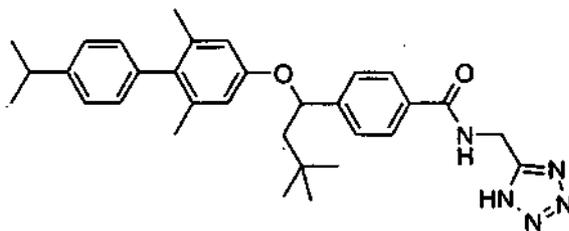
**4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida, Isómero 1**



- 35 El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, partiendo del éster metílico de ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-3,3-dimetil-butil]benzoico, Isómero 1, aislado en el Ejemplo 1, Etapa B, y usando ácido 4-isopropilfenilborónico en la Etapa C. EM (ES): 526,5  $[\text{M}+1]^+$ , 524,3  $[\text{M}-1]^-$ .

**Ejemplo 4**

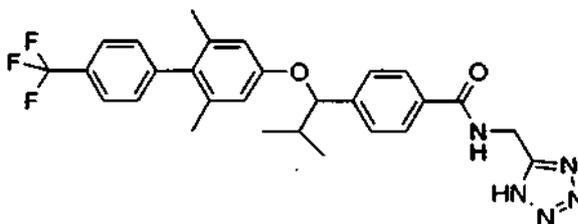
4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-*N*-(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida, Isómero 2



5 El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos para el Ejemplo 1, partiendo del éster metílico de ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-3,3-dimetil-butil]benzoico, Isómero 2, aislado en el Ejemplo 1, Etapa B, y usando ácido 4-isopropilfenilborónico en la Etapa C. EM (ES): 524,3 [M-1].

**Ejemplo 5**

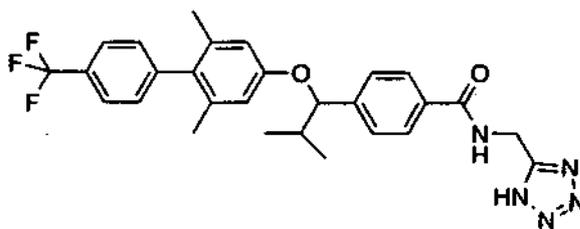
4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-*N*-(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida, Isómero 1



10 El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas A a F, partiendo de cloruro de isopropilmagnesio en la Etapa A. En la Etapa B, el éster metílico de ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-2-metil-propil]benzoico racémico se separa mediante cromatografía quiral usando las siguientes condiciones: columna: Chiralcel OJ-H, 4,6 x 150 mm; eluyente: MeOH/dimetiletilamina al 0,2 %; flujo: 0,6 ml/min; UV: 270 nm. Isómero 1, ee > 99 % y 802 mg de Isómero 2, ee > 98,4 %. EM (ES): 524,3 [M+1]<sup>+</sup>, 522,2 [M-1].

**Ejemplo 6**

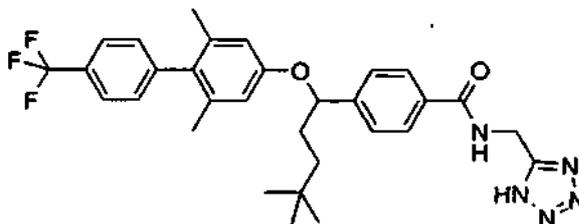
15 4-(1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil)-*N*-(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida, Isómero 2



El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas C a F, partiendo del éster metílico de ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-2-metil-propil]benzoico quiral, isómero 2, aislado en el Ejemplo 5, Etapa B. EM (ES): 524,3 [M+1]<sup>+</sup>, 522,3 [M-1].

20 **Ejemplo 7**

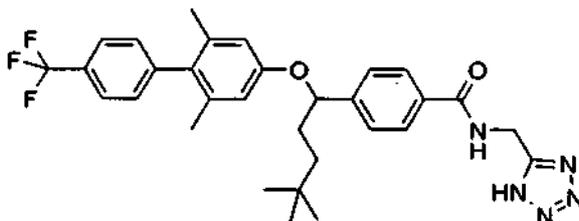
4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-*N*-(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida, Isómero 1



5 El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas A a F, partiendo de 1-bromo-3,3-dimetilbutano en la Etapa A, salvo por el hecho de que la reacción para preparar el reactivo de Grignard se somete a reflujo durante 2 días. En la Etapa B, los enantiómeros del éster metílico de ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-4,4-dimetil-pentil]benzoico se separan en Isómero 1 e Isómero 2 usando cromatografía quiral. EM (ES): 566,2 [M+1]<sup>+</sup>, 564,3 [M-1]<sup>-</sup>.

### Ejemplo 8

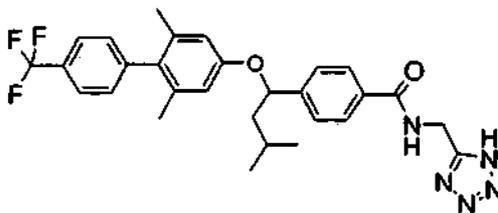
**4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida, Isómero 2**



10 El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas C a F, partiendo del éster metílico de ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-4,4-dimetil-pentil]benzoico quiral, isómero 2, aislado en el Ejemplo 7, Etapa B. EM (ES): 566,2 [M+1]<sup>+</sup>, 564,3 [M-1]<sup>-</sup>.

### Ejemplo 9

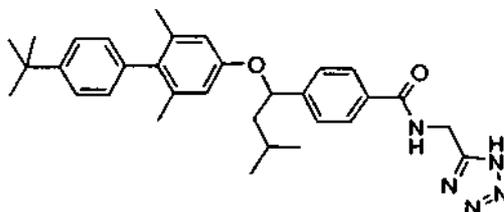
**4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida, isómero 1**



15 El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas D a F, usando éster metílico de ácido 4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]benzoico quiral (Preparación 5) en la Etapa D. EM (ES): 538,3 [M+1]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 10

20 **4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida, Isómero 1**



**Etapa A: Éster metílico de ácido 4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]benzoico, Isómero 1**

25 Se agita 4-(1-hidroxi-3-metilbutil)benzoato de metilo, Isómero 1 (Preparación 4) (2,00 g, 9,01 mmol), en THF/tolueno 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP) (3,41 g, 13,51 mmol) a una temperatura de 0-5 °C, seguido de adición de tri-n-butilfosfina (3,36 ml, 13,51 mmol) y 4'-terc-butil-2,6-dimetilbifenil-4-ol (Preparación 2) (2,75, 10,81 mmol). Se deja que la reacción se caliente a temperatura ambiente con agitación durante de 24 a 48 h. La reacción se carga sobre gel de sílice y se eluye con hexanos usando un gradiente de acetato de etilo al 0- 100 % para obtener 2,90 g (70 %) de producto. RMN de <sup>1</sup>H.

30 **Etapa B: Ácido 4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]benzoico, Isómero 1** Se disuelve éster metílico de ácido 4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]benzoico (2,90 g) en MeOH (20 ml) y se trata con NaOH 5N (3 ml). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 h, se acidifica con HCl 5N y se extrae con acetato de etilo. La porción orgánica combinada se seca y se concentra para proporcionar 2,69 g del

compuesto del título.

**Etapa C: 4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-N-cianometilbenzamida, Isómero 1**

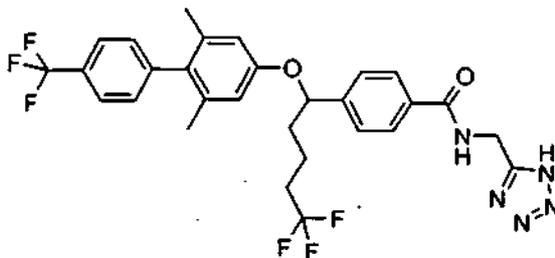
5 Se agita ácido 4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]benzoico (1,00 g, 2,25 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (593 mg, 3,38 mmol) en THF (25 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añade N-metilmorfolina (0,37 ml, 3,38 mmol) seguido de adición de clorhidrato de aminoacetonitrilo (229 mg, 2,48 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtra la reacción, y el filtrado resultante se concentra y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % para proporcionar 806 mg (74 %) del compuesto del título como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$ .

10 **Etapa D: 4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida, Isómero 1**

El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapa F, usando 4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-N-cianometilbenzamida, Isómero 1, para obtener 200 mg de producto. EM (ES): 526,5  $[\text{M}+1]^+$ .

**Ejemplo 11**

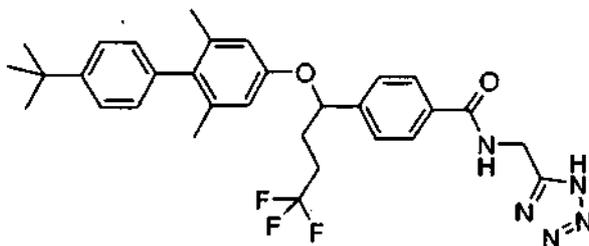
15 **4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida, isómero 1**



20 El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas A a F, usando 1-bromo-4,4,4-trifluorobutano en la Etapa A. En la Etapa A, los enantiómeros de éster metílico de ácido 4-(5,5,5-trifluoro-1-hidroxi-pentil)benzoico se separan en Isómero 1 e Isómero 2 usando cromatografía quiral. El Isómero 1 se utiliza posteriormente para producir el producto final. EM (ES): 592,2  $[\text{M}+1]^+$ .

**Ejemplo 12**

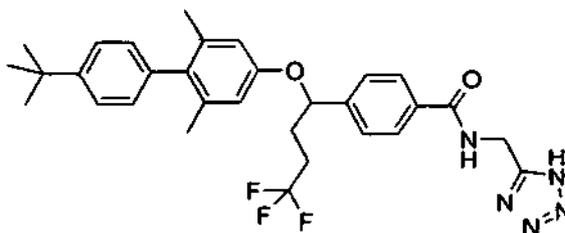
**4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida, isómero 1**



25 El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas A a F, usando 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano en la Etapa A. En la Etapa A, los enantiómeros de éster metílico de ácido 4-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxi-butil)benzoico se separan en Isómero 1 e Isómero 2 usando cromatografía quiral. El Isómero 1 se utiliza posteriormente y se usa 4-tercbutilfenol en la Etapa C. EM (ES): 566,3  $[\text{M}+1]^+$ .

**Ejemplo 13**

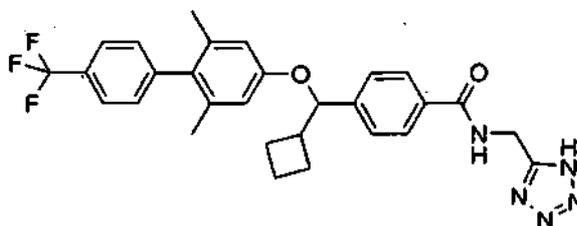
30 **4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida, isómero 2**



El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas C a F, partiendo de éster metílico de ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-3-metil-butil]benzoico, isómero 2, aislado en el Ejemplo 12, Etapa B, y usando ácido 4-terc-butilfenilborónico en la Etapa C. EM (ES): 566,3 [M+1]<sup>+</sup>.

#### 5 Ejemplo 14

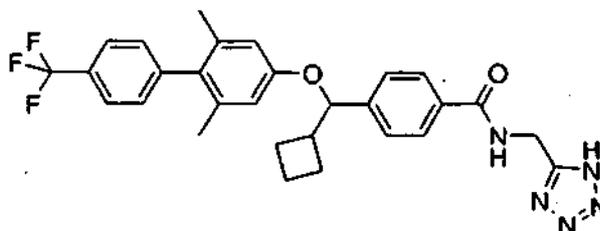
**4-[ciclobutil-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida, isómero 1**



10 El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas A a F, partiendo de bromociclobutano en la Etapa A. En la Etapa B, los enantiómeros de éster metílico de ácido 4-[(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-ciclobutil-metil]benzoico se separan en Isómero 1 e Isómero 2 usando cromatografía quiral. EM (ES): 536,2 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 15

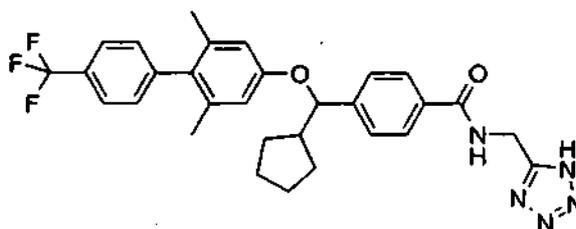
**4-[ciclobutil-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida, isómero 2**



15 El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas C a F, partiendo del éster metílico de ácido 4-[(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-ciclobutil-metil]benzoico, isómero 2, aislado en el Ejemplo 14, Etapa B. EM (ES): 536,2 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 16

**4-[ciclopentil-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida, isómero 1**

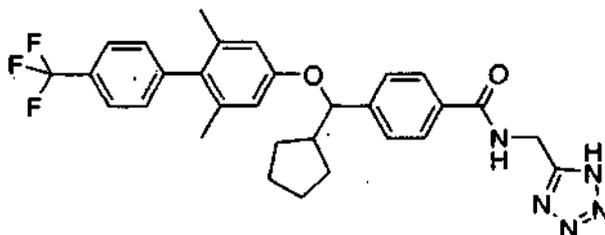


20 El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas A a F, partiendo de bromuro de ciclopentilo en la Etapa A. En la Etapa B, los enantiómeros de éster metílico de ácido 4-

[(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-ciclopentil-metil]benzoico se separan en Isómero 1 e Isómero 2 usando cromatografía quiral. EM (ES): 550,3 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17

#### 4-[ciclopentil-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-benzamida, isómero 2

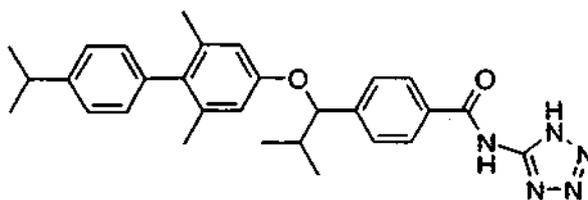


5

El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas C a F, partiendo de éster metílico de ácido 4-[(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-ciclopentil-metil]benzoico, isómero 2, aislado en el Ejemplo 16, Etapa B. EM (ES): 550,3 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 18

#### 10 4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzamida, isómero 1



#### Etapa A. Éster metílico de ácido 4-(1-hidroxi-2-metil-propil)benzoico

El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos para el Ejemplo 1, Etapa A o Preparación 3, usando cloruro de isopropilmagnesio.

#### 15 Etapa B. Éster metílico de ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-2-metil-propil]benzoico, isómeros 1 y 2

A una disolución de éster metílico de ácido 4-(1-hidroxi-2-metil-propil)benzoico (5,00 g, 24,04 mmol) en tolueno (240 ml) se añade 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 9,10 g, 36 mmol) a 0 °C, seguido de adición de tributilfosfina (8,98 ml, 36 mmol) y 4-bromo-3,5-dimetilfenol (5,80 g, 28,85 mmol). La mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexanos con un gradiente del 0 % de acetato de etilo al 50 % de acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título (5,54 g) como un aceite amarillo. El éster metílico de ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-2-metil-propil]benzoico racémico se redisuelve en una columna Chiralcel OJ-H (4,6 x 150 mm). Se eluye con metanol/dimetiletilamina (99,8/0,02) y se concentran las fracciones apropiadas para proporcionar un éster enantiomérico puro (isómero 1, >99 % ee, isómero 2, 98,4 % ee).

#### 25 Etapa C. Éster metílico de ácido 4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]benzoico, isómero 1

Se disponen en un matraz éster metílico de ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-2-metil-propil]benzoico, isómero 1 (500 mg, 1,28 mmol), fluoruro de potasio (223 mg, 3,84 mmol), ácido 4-isopropilfenilborónico (419 mg, 2,56 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (148 mg, 0,128 mmol). Después de que la reacción se purgue varias veces con nitrógeno, se añade tolueno/agua (20 ml/5 ml). La disolución resultante se somete a reflujo durante la noche, se carga con gel de sílice y se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el compuesto del título (510 mg).

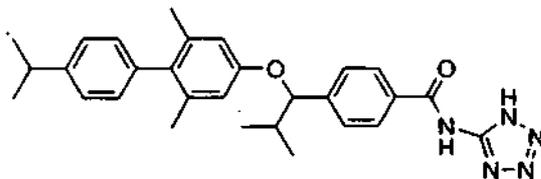
#### Etapa D. Ácido 4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]benzoico, isómero 1

Se disuelve éster metílico de ácido 4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]benzoico, isómero 1 (510 mg, 1,19 mmol) en metanol (10 ml) y se trata con hidróxido de sodio 5N (2 ml) durante tres horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentra, se diluye con acetato de etilo, se acidifica con HCl 5 N (2 ml) y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secan y se concentran para proporcionar 450 mg (91 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

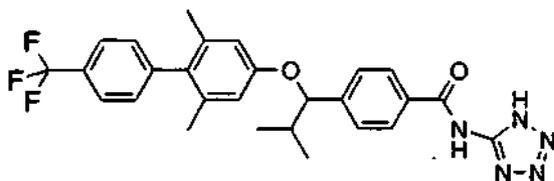
35

**Etapas E. 4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzamida, isómero 1**

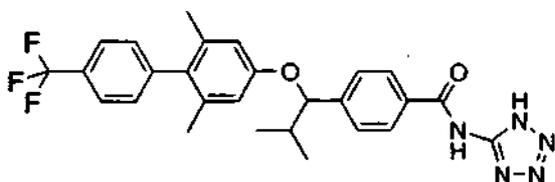
5 A una mezcla de ácido 4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]benzoico, isómero 1 (150 mg, 0,36 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) se le añaden trietilamina (0,15 ml, 1,08 mmol), DMAP (5,0 mg), 1H-tetrazol-5-ilamina (46 mg, 0,54 mmol) y EDCI (208 mg, 1,08 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante de 24 a 48 h. La reacción se carga directamente en una columna de gel de sílice y se eluye con hexanos usando un gradiente de acetato de etilo al 0-100 % para proporcionar 44 mg (25 %) del compuesto del título como un sólido blanco. EM (ES): 484,2 [M+1]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 19****4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzamida, isómero 2**

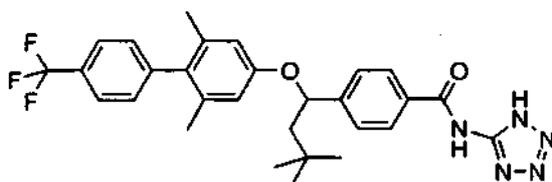
10 El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 18, Etapas C a E, usando éster metílico de ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-2-metil-propil]benzoico quiral, isómero 2, del Ejemplo 18, Etapa B. EM (ES): 484,2 [M+1]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 20****15 4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzamida, isómero 1**

El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 18, Etapas C a E, usando ácido 4-trifluorometilfenilborónico como material de partida en la Etapa C. 510,2 [M+]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 21****20 4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzamida, isómero 2**

El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 18, Etapas C a E, usando éster metílico de ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-2-metil-propil]benzoico quiral, isómero 2, y ácido 4-trifluorometilfenilborónico como materiales de partida en la Etapa C. EM (ES): 510,2 [M+1]<sup>+</sup>.

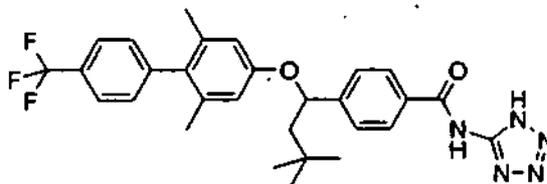
**25 Ejemplo 22****4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzamida, isómero 1**

El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 18, Etapa E,

usando ácido 4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]benzoico, isómero 1 (del Ejemplo 1, Etapa D) como material de partida. EM (ES): 538,3 [M+1]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 23

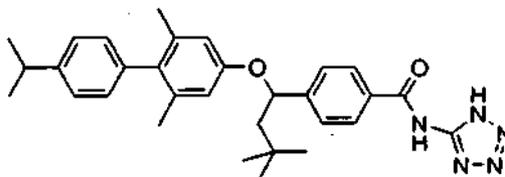
4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzamida, isómero 2



5 El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 18, Etapa E, usando ácido 4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]benzoico, isómero 2 (del Ejemplo 2, Etapa D), como material de partida. EM (ES): 536,2 [M-1]<sup>-</sup>.

### Ejemplo 24

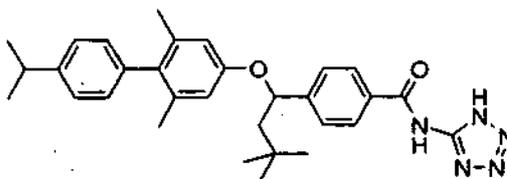
10 4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzamida, isómero 1



El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos para el Ejemplo 22, usando ácido 4-isopropilfenilborónico en lugar de ácido 4-trifluorometilfenilborónico. EM (ES): 512,3 [M+1]<sup>+</sup>, 510,2 [M-1]<sup>-</sup>.

### Ejemplo 25

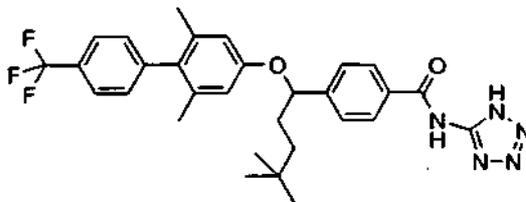
15 4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzamida, isómero 2



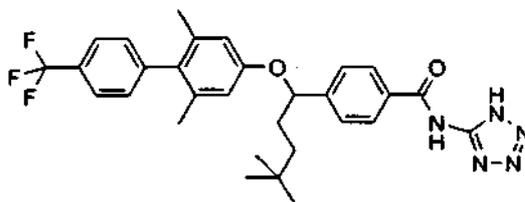
El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 24, usando éster metílico de ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-3,3-dimetil-butil]benzoico quiral, isómero 2 (del Ejemplo 24) y ácido 4-isopropilfenilborónico en la Etapa C. EM (ES): 512,3 [M+H]<sup>+</sup>, 510,2 [M-1]<sup>-</sup>.

### Ejemplo 26

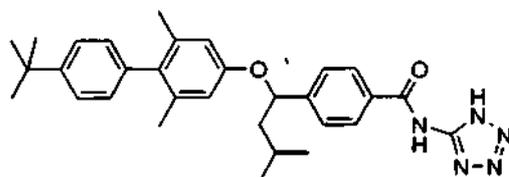
20 4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzamida, isómero 1



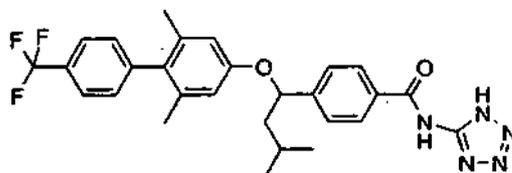
25 El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 18, Etapas A a E, usando 1-bromo-3,3-dimetilbutano en la Etapa A y separando el éster metílico de ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-4,4-dimetil-pentil]benzoico racémico en sus isómeros quirales 1 y 2, como en el Ejemplo 18, Etapa B. EM (ES): 552,2 [M+H]<sup>+</sup>, 550,2 [M-1]<sup>-</sup>.

**Ejemplo 27****4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzamida, isómero 2**

- 5 El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 26, usando el éster metílico de ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-4,4-dimetil-pentil]benzoico quiral, isómero 2 (del Ejemplo 26), en la Etapa C. EM (ES): 552,2 [M+H]<sup>+</sup>, 550,2 [M-1].

**Ejemplo 28****4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzamida, isómero 1**

- 10 El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 18, usando éster metílico de ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)benzoico, Isómero 1 (Preparación 4) en el Ejemplo 18, Etapa B (sin la separación quiral) y ácido 4-terc-butilfenilborónico en la Etapa C. EM (ES): 512,3 [M+H]<sup>+</sup>, 510,2 [M-1].

**Ejemplo 29****4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-N-(1H-tetrazol-5-il)-benzamida, isómero 1**

- 15 El compuesto del título se prepara siguiendo esencialmente los procedimientos descritos en el Ejemplo 18, usando éster metílico de ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)benzoico, Isómero 1 (Preparación 4), en el Ejemplo 18, Etapa B (sin la separación quiral) y ácido 4-trifluorometilfenilborónico en la Etapa C. MS (ES): 526,3 [M+H]<sup>+</sup>, 524,3 [M-H].

- 20 El compuesto de Fórmula I se formula preferentemente en una forma de dosificación unitaria antes de la administración. Por tanto, aún otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En dicha forma, la preparación se encuentra subdividida en dosis unitarias de tamaños adecuados que contienen cantidades apropiadas de componentes activos, p. ej. una cantidad eficaz para conseguir el objetivo deseado. Dichas composiciones farmacéuticas y procedimientos para prepararlas son bien conocidos en la técnica.
- 25 Véase, p. ej., REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro et al, eds., 19.<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Co., 1995). La dosificación particular de un compuesto de fórmula (I) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se requiere para constituir una cantidad eficaz de acuerdo con la presente invención dependerá de las circunstancias particulares de las afecciones a tratar. Preferentemente el compuesto se administra por vía oral. La cantidad de la composición activa de la invención en una dosis unitaria
- 30 puede generalmente variar o ajustarse de aproximadamente 0,01 miligramos hasta aproximadamente 1.000 miligramos, preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 950 miligramos, más preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 miligramos, y típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 miligramos, de acuerdo con la aplicación particular. La dosificación actual utilizada puede variar en función de la edad del paciente, su sexo, peso y gravedad de la afección tratada. Dichas técnicas son bien
- 35 conocidas por los expertos en la técnica. Por norma general, la forma de dosificación oral en humanos que contiene los ingredientes activos se puede administrar 1 o 2 veces al día. Consideraciones como la dosificación, ruta de administración y frecuencia de dosificación se deciden de forma más óptima en la consulta del médico.

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

Hay una evidencia cada vez mayor de que el glucagón juega un papel importante en la homeostasis de la glucosa. Los compuestos de Fórmula I son eficaces como antagonistas o agonistas inversos del receptor de glucagón y, por tanto, inhiben la actividad del receptor de glucagón. Mas particularmente, estos compuestos son antagonistas o agonistas inversos selectivos del receptor de glucagón. Como antagonistas o agonistas inversos selectivos, los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones que responden a la inactivación del receptor de glucagón, entre las que se incluyen, pero sin limitación, trastornos diabéticos y otros trastornos relacionados con el glucagón. Se prevé que los antagonistas o agonistas inversos selectivos del receptor de glucagón reduzcan los niveles de glucosa en plasma y, por tanto, prevengan o traten trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón.

#### Procedimientos farmacológicos

En la siguiente sección, se describen ensayos de unión, así como ensayos funcionales, útiles para evaluar la eficacia de los compuestos de la invención. La unión de compuestos al receptor de glucagón puede determinarse en un ensayo de unión competitiva usando el receptor de glucagón humano clonado, y selectividad contra el receptor de hGlp1. El antagonismo puede determinarse como la capacidad de los compuestos para inhibir la cantidad de AMPc formada en el ensayo en presencia de glucagón 5 nM.

#### Ensayo de unión al receptor de glucagón (hGlucR)

El ensayo de unión al receptor usa el receptor de glucagón humano clonado (Lok S, Kuijper JL, Jelinek LJ, Kramer JM, Whitmore TE, Sprecher CA, Mathewes S, Grant FJ, Biggs SH, Rosenberg GB, et al. Gene 140 (2), 203-209 (1994)) aislado de membranas de 293HEK. El ADNc de hGlucR se subclona en el plásmido de expresión pHd (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: 1189-1192 (1987)). Este ADN plasmídico se transfecta a células 293 HEK y se selecciona con higromicina 200 µg/ml.

Se preparan membranas plasmáticas en bruto usando células de cultivo en suspensión. Se procede a la lisis de las células en hielo en tampón hipotónico que contiene Tris HCl 25 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, ADNs<sub>1</sub>, 20 µ/ml, e Inhibidores Completos de Roche sin EDTA. La suspensión de células se homogeneiza con un homogeneizador Dounce de vidrio usando una mano de mortero de Teflón durante 25 golpes. El homogeneizado se centrifuga a 4 °C a 1.800 x g durante 15 minutos. El sobrenadante se recoge y el sedimento se resuspende en tampón hipotónico y se vuelve a homogeneizar. La mezcla se centrifuga a 1.800 x g durante 15 minutos. El segundo sobrenadante se combina con el primer sobrenadante. Los sobrenadantes combinados se vuelven a centrifugar a 1.800 x g durante 15 minutos para el aclaramiento. El sobrenadante aclarado se transfiere a tubos de alta velocidad y se centrifuga a 25.000 x g durante 30 minutos a 4 °C. El sedimento de membrana se vuelve a suspender en tampón de homogeneización y se almacena como alícuotas congeladas en un congelador a -80 °C hasta que sea necesario.

El glucagón se radioyoda mediante el procedimiento de I-125-lactoperoxidasa y se purifica mediante HPLC de fase inversa en Perkin-Elmer/NEN (NEX207). La actividad específica es 2.200 Ci/mmol. La determinación de la K<sub>d</sub> se realiza por competición de homólogos en lugar de unión de saturación debido al alto contenido de propanol en el material de I-125 glucagón. Se estima que la K<sub>d</sub> es de 3 nM y se usa para calcular los valores de K<sub>i</sub> para todos los compuestos ensayados.

Los ensayos de unión se realizan usando un Ensayo de Proximidad de Centelleo (Amersham) con perlas de WGA previamente bloqueadas con BSA sin ácido grasos al 1 % (ICN). El tampón de unión contiene Hepes 25 mM, pH 7,4, CaCl<sub>2</sub> 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub>, 1 mM, BSA sin ácido graso al 0,1 % (ICN), tween-20 al 0,003 %, e Inhibidores Completos de Roche sin EDTA. El glucagón se disuelve en HCl 0,01 N a 1 mg/ml y se congela inmediatamente a -80 °C en alícuotas de 30 µl. La alícuota de glucagón se diluye y se usa en ensayos de unión en el plazo de una hora. Los compuestos de ensayo se disuelven en DMSO y se diluyen en serie en DMSO. Se transfieren 10 µl de compuestos diluidos o DMSO a placas de ensayo de fondo claro opaco 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/pocillo) y 40 µl de perlas de WGA (150 mg/pocillo), se tapa y se mezcla en una mezcladora vertical. Las placas se leen con un MicroBeta después de 14 horas de tiempo de sedimentación a temperatura ambiente.

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

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

#### Ensayo de unión al receptor del péptido 1 similar a glucagón (Glp1-R)

- 5 El ensayo de unión al receptor usa el receptor del péptido 1 similar a glucagón humano clonado (hGlp1-R) (Graziano MP, Hey PJ, Borkowski D, Chicchi GG, Strader CD, Biochem Biophys Res Commun. 15 de octubre de 1993; 196(1):141-6) aislado de membranas de 293 HEK. El ADNc de hGlp1-R se subclona en el plásmido de expresión pH<sub>D</sub> (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: 1189-1192 (1987)). Este ADN plasmídico se transfecta en células 293 HEK y se selecciona con higromicina 200 µg/ml.
- 10 Se prepara una membrana plasmática en bruto usando células de cultivo de suspensión. Las células se someten a lisis en hielo en tampón hipotónico que contiene Tris HCl 25 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, ADNsa, 20 µ/ml e Inhibidores Completos de Roche sin EDTA. La suspensión de células se homogeneiza con un homogeneizador Dounce de vidrio usando una mano de mortero de Teflón durante 25 golpes. El homogeneizado se centrifuga a 4 °C a 1.800 x g durante 15 minutos. El sobrenadante se recoge y el sedimento se resuspende en tampón hipotónico y se vuelve a homogeneizar. La mezcla se centrifuga a 1.800 x g durante 15 minutos. El segundo sobrenadante se combina con el primer sobrenadante. Los sobrenadantes combinados se vuelven a centrifugar a 1.800 x g durante 15 minutos para el aclaramiento. El sobrenadante aclarado se transfiere a tubos de alta velocidad y se centrifuga a 25.000 x g durante 30 minutos a 4 °C. El sedimento de membrana se vuelve a suspender en tampón de homogeneización y se conserva como alícuotas congeladas en un congelador a -80 °C hasta su uso.
- 15 El péptido 1 similar a glucagón (Glp-1) se radioyoda mediante el procedimiento I-125-lactoperoxidasa y se purifica por HPLC de fase inversa en Perkin-Elmer/NEN (NEX308). La actividad específica es 2.200 Ci/mmol. La determinación de la K<sub>d</sub> se realiza por competición de homólogos en lugar de unión de saturación debido al alto contenido de propanol en el material de I-125 Glp-1. Se estima que la K<sub>d</sub> es de 3 nM y se usa para calcular los valores K<sub>i</sub> para todos los compuestos ensayados.
- 20 Los ensayos de unión se realizan usando un Ensayo de Proximidad de Centelleo (Amersham) con perlas de aglutinina de germen de trigo (WGA) previamente bloqueadas con BSA sin ácido graso al 1 % (ICN). El tampón de unión contiene Hepes 25 mM, pH 7,4, CaCl<sub>2</sub> 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, BSA sin ácido graso al 0,1 % (ICN), tween-20 al 0,003 %, e Inhibidores Completos de Roche sin EDTA. El péptido 1 similar a glucagón se disuelve en PBS a 1 mg/ml y se congela inmediatamente a -80 °C en alícuotas de 30 µl. La alícuota de péptido similar a glucagón se diluye y se usa en ensayos de unión en el plazo de una hora. Los compuestos de ensayo se disuelven en DMSO y se diluyen en serie en DMSO. Se transfieren 10 µl de compuestos diluidos o DMSO a placas de ensayo de fondo claro opaco Coming 3632 que contienen 90 µl de tampón de unión de ensayo o péptido 1 similar a glucagón frío (NSB a 1 µM final). Se añaden 50 µl de I-125 péptido 1 similar a glucagón (0,15 nM final en la reacción), 50 µl de membranas (600 µg/pocillo) y 40 µl de perlas de WGA (150 µg/pocillo), se tapa y se mezcla en una mezcladora vertical. Las placas se leen con un MicroBeta después de 14 horas de tiempo de sedimentación a temperatura ambiente.
- 25 Los resultados se calculan como un porcentaje de unión de I-125-péptido 1 similar a glucagón específica en presencia de compuesto. La dosis CE50 absoluta de compuesto se deriva por regresión no lineal de porcentaje de unión específica de I-125-péptido 1 similar a glucagón frente a la dosis de compuesto añadido. La dosis CE50 se convierte a K<sub>i</sub> usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).
- 30
- 35
- 40

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

- 45 El ensayo funcional de AMPc usa la misma línea celular de receptores de glucagón humano clonado aislada para el ensayo de unión de hGlucR descrito anteriormente. Las células se estimulan con una mezcla de una dosis de CE80 de glucagón en presencia de compuesto. El AMPc generado dentro de la célula se cuantifica usando un Ensayo Homogéneo de Proximidad Luminiscente Amplificado, Alpha Screen, de Perkin Elmer (6760625R).
- En resumen, el AMPc dentro de la célula compete por la unión de AMPc biotinilado del kit con una perla Aceptora revestida de anticuerpos anti-AMPc y una perla Donante revestida de estreptavidina. Al aumentar el nivel de AMPc dentro de la célula, se produce una rotura del complejo perla Aceptora-AMPc biotinilado-perla Donante y disminuye la señal.
- 50 El glucagón se disuelve en HCl 0,01 N a 1 mg/ml y se congela inmediatamente a -80 °C en alícuotas de 30 µl. La alícuota de glucagón se diluye y se usa en el ensayo funcional en el plazo de una hora. Las células se recogen de placas de cultivo tisular subconfluente con Disolución de Disociación Celular Sin Enzimas (Specialty Media 5-004-B). Las células se sedimentan a baja velocidad y se lavan 3 veces con tampón de ensayo [Hepes 25 mM en HBSS con Mg y Ca (GIBCO, 14025-092) con BSA Sin Ácido Graso al 0,1 % (ICN)] y después se diluyen a una concentración final de 250.000 células por ml. Los compuestos se diluyen en serie en DMSO y después se diluyen en tampón de ensayo con una concentración 3X de glucagón y DMSO al 3 %. La CE80 del glucagón se predetermina a partir de una respuesta de la dosis de glucagón completa y representa la dosis a la que el glucagón produce un 80 % de la respuesta del glucagón máxima. Se prepara una mezcla de AMPc biotinilado (1 unidad/pocillo final) del Kit Alpha
- 55

Screen y 3X IBMX (1500  $\mu$ M) en tampón de ensayo.

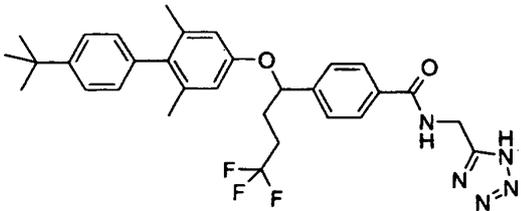
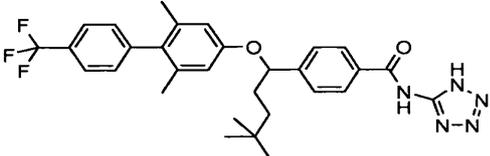
El ensayo funcional se realiza en placas Costar de poliestireno blancas de bajo volumen de 96 pocillos (3688) La mezcla de AMPc biotinilado/IBMX, 0,02 ml, se sitúa en cada pocillo, seguido por la adición de 0,02 ml de respuesta de dosis de glucagón, curva patrón de AMPc, o mezclas de compuesto/glucagón. La reacción se inicia mediante la adición de 0,02 ml de células (5.000/pocillo final). Después de 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detiene por adición de 0,03 ml de tampón de lisis [Hepes 10 mM, pH 7,4, NP40 al 1 % y BSA sin ácido graso al 0,01 % (ICN) conteniendo 1 unidad cada pocillo de perlas Aceptoras y Donantes del kit Alpha Screen]. Se realiza la adición del tampón de lisis con una luz verde para impedir la decoloración de las perlas de detección. Las placas se envuelven en papel de aluminio y se dejan equilibrar durante una noche a temperatura ambiente. Las placas se leen en un instrumento Packard Fusion<sup>TM</sup>- $\alpha$ .

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

Los compuestos de acuerdo con invención tienen preferentemente un valor de  $K_i$  no mayor que 50  $\mu$ M, como se determina mediante el Ensayo de Unión al Receptor de Glucagón (hGlucR) divulgado en el presente documento Más preferentemente, los compuestos de acuerdo con la invención tienen un valor de  $K_i$  menor que 5  $\mu$ M, preferentemente menor que 500 nM e incluso más preferente menor que 100 nM, como se determina mediante el Ensayo de Unión al Receptor de Glucagón (hGlucR) divulgado en el presente documento. En general, los compuestos de acuerdo con la invención muestran una mayor afinidad por el receptor de glucagón en comparación con el receptor de GLP-1, y preferentemente tienen una mayor afinidad de unión por el receptor de glucagón que por el receptor de GLP-1. Todos los ejemplos proporcionados en el presente documento tienen un valor de  $K_i$  menor que 10  $\mu$ M.

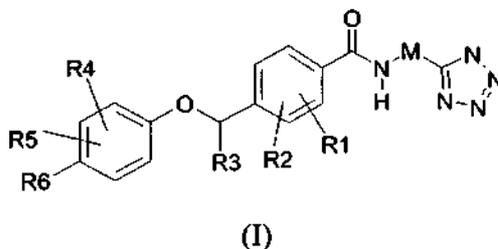
A continuación, se facilitan los resultados para el compuesto indicado.

**Tabla 1:**

Ejemplo	$K_i$ (nM)
<p>N.º 13</p> 	63,4
<p>N.º 27</p> 	93,3

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto estructuralmente representado por la Fórmula I



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

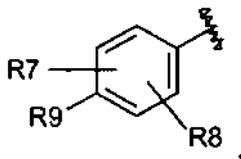
M es -CH<sub>2</sub>- o un enlace;

R1 y R2 son independientemente -H o -halógeno;

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

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

R6 es



en la que la línea en zigzag muestra el punto de unión a la molécula precursora;

- 15 R7 y R8 son independientemente -H, -halógeno, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)R10, -COOR10, -OC(O)R10, -OS(O)<sub>2</sub>R10, -SR10, -S(O)R10, -S(O)<sub>2</sub>R10 o -O-alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>);

- 20 R9 es independientemente -H, -halógeno, -CN, -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)R10, -COOR10, -OC(O)R10, -OS(O)<sub>2</sub>R10, -SR10, -S(O)R10, -S(O)<sub>2</sub>R10, o -O-alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

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

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

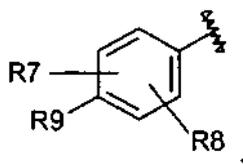
M es -CH<sub>2</sub>- o un enlace;

- 25 R1 y R2 son -H;

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

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

- 30 R6 es



en la que la línea en zigzag muestra el punto de unión a la molécula precursora;

R7 y R8 son independientemente -H, -halógeno, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos o -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y

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

3. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

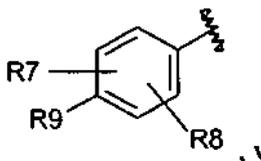
M es -CH<sub>2</sub>- o un enlace;

R1 y R2 son -H:

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

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

R6 es



en la que la línea en zigzag muestra el punto de unión a la molécula precursora;

15 R7 y R8 son independientemente -H o -halógeno; y

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

4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

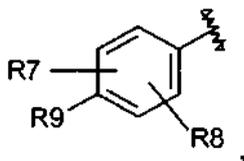
M es -CH<sub>2</sub>- o un enlace;

R1 y R2 son -H;

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

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

R6 es



25 en la que la línea en zigzag muestra el punto de unión a la molécula precursora;

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

5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

M es -CH<sub>2</sub>- o un enlace; R1 y R2 son independientemente hidrógeno o halógeno;

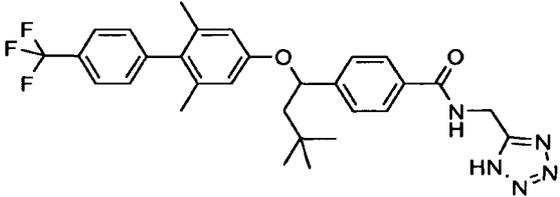
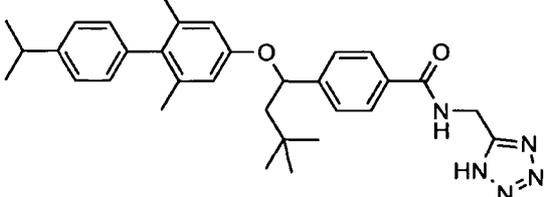
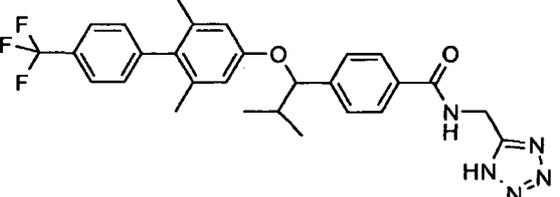
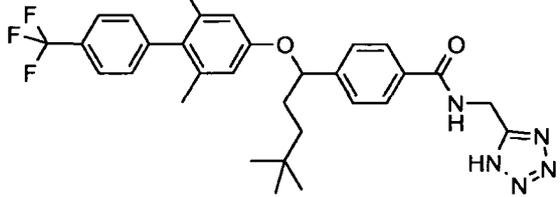
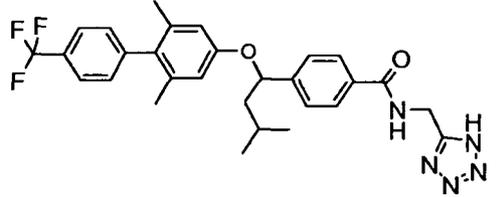
30 R3 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, 3-

metilbutilo, terc-butilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;

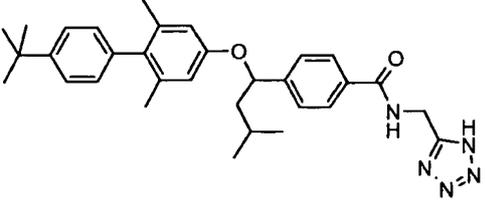
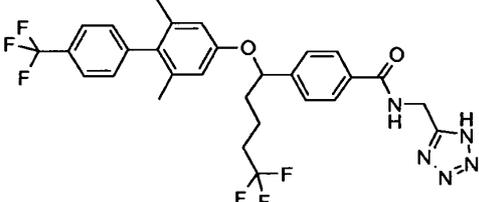
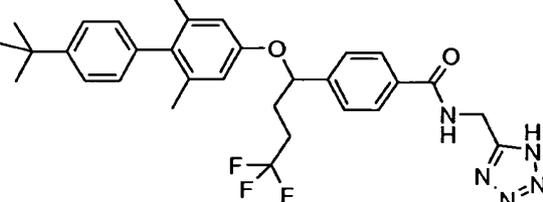
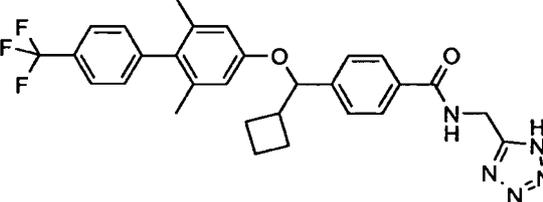
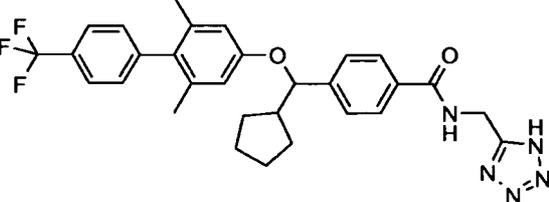
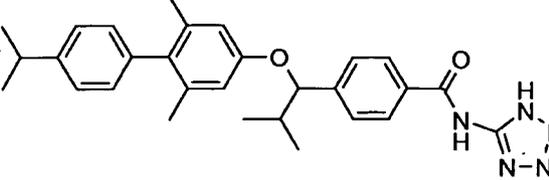
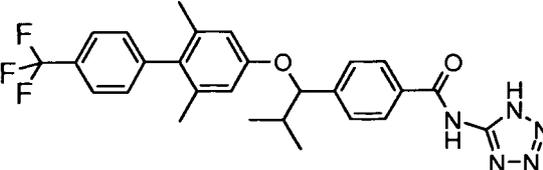
R4 y R5 son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, terc-butilo, ciclohexilo, pentilo, isopropoxi, cloro, flúor, bromo, hidroxilo, trifluorometilo, -CN, metoxi, hidroximetilo, 4-metilpentilo o pentilo;

5 R7 y R8 son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, pentilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, acetilo, 2-metilpropilo, metoxi, ciclohexilo o trifluorometoxi; y R9 es hidrógeno, bromo, flúor, metilo, terc-butilo, trifluorometilo o isopropilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en las fórmulas X1 a X17:

Número de fórmula	Estructura
X1	
X2	
X3	
X4	
X5	

(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X6	
X7	
X8	
X9	
X10	
X11	
X12	

(Continuación)

Número de fórmula	Estructura
X13	
X14	
X15	
X16	
X17	

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
8. Un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para su uso como un medicamento.
9. Un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo, según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para su uso en el tratamiento de diabetes, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, apoplejía, neuropatía y cicatrización de heridas inadecuada.
- 10 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento de diabetes tipo 2.