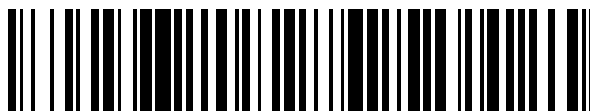


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 104**

51 Int. Cl.:

C07C 237/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2012** **E 12724508 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015** **EP 2714647**

54 Título: **Derivados de bifenilo útiles como antagonistas del receptor glucagón**

30 Prioridad:

23.05.2011 US 201161488848 P

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

27.08.2015

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

CHAKRAVARTY, DEVRAJ;
GRECO, MICHAEL N.;
SHOOK, BRIAN;
XU, GUOZHANG y
ZHANG, RUI

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 544 104 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

Derivados de bifenilo útiles como antagonistas del receptor glucagón

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención presente está dirigida a derivados de bifenilo de fórmula (I), composiciones farmacéuticas que los contienen y su utilización en el tratamiento y/o la prevención de trastornos y condiciones mejoradas contrariando uno o más receptores de glucagón, incluyendo las enfermedades, por ejemplo metabólicas como diabetes mellitus Tipo II y obesidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa de una prevalencia mundial de 177 millones de pacientes con diabetes, un número que es probable que sea más del doble para el año 2030. La diabetes Tipo II de diabetes representa aproximadamente el 90% de todos los casos de diabetes (la Organización Mundial de la Salud, www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/ (consultado en 2007, diciembre 2005) Las complicaciones a largo plazo de la diabetes Tipo II incluyen arteriosclerosis, enfermedad cardíaca, derrame cerebral, enfermedad renal en la etapa terminal, retinopatía que lleva a la ceguera, daño a los nervios, disfunción sexual, infecciones frecuentes y úlceras del pie recalcitrantes que pueden tener como resultado amputación del miembro inferior. Los diabéticos tienen el doble de probabilidades de desarrollar enfermedad cardiovascular o tener un derrame cerebral, 2 a 6 veces más probabilidades de tener ataques isquémicos transitorios, y 15 a 40 veces más probabilidades de requerir amputación del miembro inferior, comparados con la población general. En 2007, el costo económico total de la diabetes se estimó en US \$174 mil millones lo que representa 1 de cada 8 dólares de asistencia médica gastado en Estados Unidos.

La hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus Tipo II (designada anteriormente diabetes mellitus no dependiente de insulina, o NIDDM) resulta de una combinación de resistencia periférica a la insulina y secreción de insulina pancreática insuficiente. Estas anomalías conducen a la disminución de la eliminación de glucosa y al aumento de producción de glucosa endógena. La inversión de estas anomalías, ya sea individualmente o en combinación, puede proporcionar una mejoría en el control de la glucosa de sangre.

Un sitio que está implicado críticamente en el mantenimiento de la euglucemia es el hígado. La producción de la glucosa se mantiene por las acciones opuestas de insulina y glucagón en la salida de glucosa hepática. En la diabetes Tipo II, la proporción normal de glucagón-insulina se interrumpe. Los estudios que investigan la relación entre la producción hepática de glucosa y las concentraciones de glucagón de plasma han sugerido que en pacientes con diabetes Tipo II, la acción aumentada de glucagón es en gran parte responsable de la resistencia hepática de insulina y las tasas aumentadas de producción de glucosa (REAVEN, G., et al., "Documentación de Hyperglucagonemia a lo largo del día en pacientes no obesos y en pacientes obesos con Diabetes Mellitus no insulino-dependientes Mellitus", *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; pp106-110, Vol. 64; y SHA, P. et al., "La falta de supresión de glucagón contribuye a la hiperglucemia postprandial en sujetos con Diabetes Mellitus Mellitus", *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, pp4053-4059, Vol. 85). Ambos, los niveles de glucagón elevados en ayunas y la supresión dañada de secreción de glucagón después de las dan lugar a hiperglucemia durante el los estados de postabsorción y postprandial. Se ha documentado en humanos una correlación positiva de los niveles de glucagón de plasma y de producción de glucosa hepática y los niveles de glucosa en ayuno (DEFRONZO, R.A., et al., "Hiperglucemia en ayuno en No Diabetes Mellitus de no dependientes de insulina: Contribuciones de la producción hepática excesiva de glucosa y la recepción de glucosa dañada del tejido" *Metabolism.* 1989, pp387-395, Vol. 38; y CONSOLI, A., et al., "Papel predominante de gluconeogénesis en el aumento de la producción de glucosa en NIDDM", *Diabetes.* 1989, pp550-557, Vol. 38). Por lo tanto, el antagonista de receptor de glucagón proporciona un enfoque prometedor para reducir la producción hepática de glucosa como un mecanismo para mejorar la glucemia en el Tipo II diabético.

Glucagón es una hormona peptídica 29 aminoácido, que se codifica en el gen de proglucagón, y se adhiere específicamente en unas células pancreáticas por prohormona convertasa 2 (PC2) (ROUILLE, Y., et al., "El papel de la Prohormona Convertasa PC2 en el procesamiento de Proglucagón a Glucagón", *Cartas FEBS.* 1997, pp119-123, Vol. 413). Dentro del gen de proglucagón también se codifican las secuencias para el glucagón similar la péptido 1 (GLP1), glucagón como péptido 2 (GLP2), oxintomodulina y glicentina. La secreción glucagón desde unas células se regula firmemente por varios factores siendo los más importantes la glucosa y la insulina (QUESADA, I., et al., "Fisiología de la célula alfa pancreática y secreción de glucagón: El papel en la homeostasis de la glucosa y la diabetes", *Endocrinología.* 2008; pp5-19, Vol. 199). Ante niveles bajos de glucosa específicos canales ATP-SENSIBLES K⁺ se activa la generación de potenciales de acción y la estimulación de la secreción de glucagón (MACDONALD, P.E., et al., "Un camino KATP de Canal-Dependiente en unas-células que regulan la liberación de glucagón tanto de roedores como de isletas humanas de Langerhans", *Biología de PLOS.* 2007, pp1236-1247, Vol. 5). Estímulos adicionales tales como aminoácidos (TRABELSI, F., et al., "Arginina-inducida Secreción hormonal pancreática durante el ejercicio en Ratas", *J. Appl. La fisiología* pp2528-2533, Vol. 81) y el ejercicio (BOTTGER, I., et al., "El efecto del ejercicio en la secreción de glucagón", *J. Clin. Endocrinología y Metabolismo.* 1972, pp117-125,

Vol. 35) son conocidos por estimular la secreción de glucagón pero los mecanismos fundamentales no se entienden bien.

El papel fisiológico mayor de glucagón es el de contrarrestar la acción de la insulina en la producción de glucosa hepática. Glucagón media sus efectos uniendo y activando el receptor de glucagón que fue descrito por primera vez por Rodbell y colegas (RODBELL M., et al., "El Sistema de glucagón-sensible de adenilciclase en membranas de plasma de hígado de rata. 3. Atracción de glucagón: Método de ensayo y especificidad", J. Biol. Chem. 1971, pp1861-1871, Vol. 246). Por análisis de homología de secuencia, el receptor de glucagón (GCGR) es un miembro de la familia de la Clase B de trifosfato de heptahelical guanosina (GTP)-proteína de unión (proteína G) receptores acoplados, que incluye aquellos relacionados a los péptidos, glucagón similar al péptido-1 (GLP-1) e insulínico dependiente de glucosa polipéptida (MAYO K.E., et al., "Unión Internacional de Farmacología. XXXV. La familia del receptor de glucagón", Revisión Farmacológica, 2003, pp167-194, Vol. 55). El receptor está expresado principalmente en el hígado y en el riñón, con menos cantidades encontradas en el corazón, tejido adiposo, glándulas suprarrenales, el páncreas, corteza cerebral y tracto gastrointestinal (HANSEN LH, et al., "Expresión de mRNA de receptor de glucagón en tejidos de ratas." Péptidos, 1995, pp1163-1166, Vol. 16).

La acción inmediata de glucagón es rápida y transitoria. Específicamente en el hígado, una de las principales acciones del glucagón es la de regular glicogenólisis. La base molecular para la acción de la hormona es mediada por la activación de su receptor cognado, la transducción de señal a subunidades de G α s y la activación de adenilato ciclase tiene como resultado una subida de niveles intracelulares de cAMP, y la activación subsiguiente de proteína quinasa A (PKA). La activación de PKA tiene como resultado la activación de glucógeno fosforilasa y la inactivación de glucógeno sintasa que tiene como resultado un aumento neto en la gluconeogénesis a través de glicogenólisis (JIANG, G., et al., "Glucagón y la regulación del metabolismo de glucosa", Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2003, pp 671-678, Vol. 284). Además del glucagón glicogenólisis potencia gluconeogénesis a partir de precursores como lactato, alanina, piruvato y glicerol. El nivel de regulación parece que es dependiente del genómico de y en parte por activación del PKA dependiente de cAMP de CREB y la activación transcripcional de genes gluconeogénicos incluyendo PGC1 α y PEPCK (KOO, S-H, et al., "El CREB Coactivador TORC2 es un regulador clave del metabolismo de glucosa de ayuno", Naturaleza, 2005, pp1109-1114, Vol. 437).

El papel de GCGR en la homeostasis de glucosa ha sido estudiado en ratones que les falta el receptor. El GCGR de ratones nulos muestra la glucosa ligeramente reducida de niveles de plasma y de insulina; estos ratones también han mejorado la tolerancia de glucosa comparado con ratones de tipo salvaje (GELLING, R., et al., "Glucosa más baja en sangre, Hiperglucagonemia y Célula pancreática Alfa Hiperplasia en el receptor de glucagón de ratones K.O.", PNAS, 2003, pp1438-1443, Vol. 100). Los ratones de heterocigoto no tienen fenotipo obvio. Cuando se desafían con la estreptozotocina, los GCGR de ratones que fueron nulos fueron resistentes a la hipoglucemia y a la destrucción pancreática de (célula β que sugiere que la inhibición de glucagón da señales que promueve la supervivencia y la función de la (célula β (CONARELLO, S.L., et al., "Receptor de glucagón Los ratones K.O. son resistentes a la obesidad de dieta inducida y a la pérdida de la célula Beta de estreptozotocina servida e hipoglucemias", Diabetologia, 2007, pp142-150, Vol. 20). El GCGR de ratones nulos no presentó hipoglucemia durante períodos de ayuno de menos de 24 horas, y también recuperados normalmente después de un estímulo de insulina (GELLING, R., et al., "Glucosa en sangre más baja, hiperglucagonemia y célula Alfa pancreática Hiperplasia en el receptor de glucagón en ratones K.O.", PNAS, 2003, pp 1438-1443, Vol. 100). Esto sugiere la presencia de vías de señalización alternativas del marcador de hormonas regulativas que compensan la hipoglucemia en ausencia del receptor de glucagón. Se descubrió que las membranas del hígado del GCGR en los ratones nulos tenían una respuesta aumentada a la producción de epinefrina inducida del cAMP. Adicionalmente, los animales nulos tuvieron un aumento de 2 veces los niveles de corticosterona de ayuno bajo ayuno prolongado (12-14 horas). Cuando el ayuno se extendió después de 24 horas, estos ratones desarrollaron hipoglucemia severa.

El GCGR de los ratones nulos muestra una-célula hiperplasia y unos niveles aumentados de expresión del gen de proglucagón (GELLING, R., et al., "Glucosa más baja en sangre, Hiperglucagonemia y célula Alfa pancreática Hiperplasia en el receptor de glucagón en ratones K.O.", PNAS, 2003, pp 1438-1443, Vol. 100). No se conoce la seguridad a largo plazo del bloqueo crónico de este camino en humanos pero vale mencionar que los roedores tienen una capacidad más alta de respuesta réplica de las células que los humanos (PARNAUD, G., et al., "Proliferación de las células Beta clasificadas en humanos y en ratas", Diabetologia, 2008, pp91 -100, Vol. 51). Específicamente en las ratas (las células β pueden proliferar cuando se sirvieron en la matriz extracelular y esta proliferación aumenta aún más en la presencia de factores exógenos como la liraglutida. Por contraste, las (células β del humano fallan para propagarse in vitro. La consecuencia de hiperplasia de una célula en el ratón nulo es un proceso aumentado de proglucagón y generación de GLP-1 derivado del páncreas. Está bien establecido que las formas procesadas de GLP-1 actúan para inhibir la secreción de glucagón, aumentar la secreción de insulina así como mejorar la sensibilidad de glucosa y la masa de ((célula β . El GLP-1 también inhibe la ingesta de alimento a través del sistema nervioso central (CNS). Por lo tanto, los niveles elevados de GLP-1 pancreáticos derivados en el GCGR de ratones nulos pueden justificar el aumento de secreción de insulina estimulada por glucosa y la tolerancia a la glucosa (SLOOP, K.W., et al., "Insuficiencia hepática y glucagón como Peptide-1-Mediated Reversión de la diabetes mediada por el glucagón Inhibidores oligonucleótido antisentido del receptor", J Clin Invest, 2004, pp1571-1581, Vol. 113). Esto ha sido validado recientemente en una investigación por Gu et al., en la que los autores evaluaron el GCGR de un ratón GCGR que neutraliza el anticuerpo en los ratones GLP-1 K.O. y descubrieron que el anticuerpo no proporcionaba ninguna mejora en la tolerancia de glucosa durante un ipGTT. Basado en estos

resultados, el GLP-1 pancreático sería un contribuyente significativo para la eficacia de antagonistas del receptor de glucagón en roedores (GU, W., et al., "Antagonista del receptor de glucagón-Las mejoras en el control glucémico mediado dependen del páncreas funcional del receptor de GLP-1", *Am. J. Fisiol. Endocrinol. Metab.* 2010, ppE624-E632, Vol. 299).

Los estudios más recientes se han centrado en la función del receptor de glucagón en la oxidación hepática del ácido graso, la supervivencia de lipogénesis y hepatocito. La administración de glucagón promueve un efecto de hipolipemiantes en las ratas (GUETTE, C., et al., "Efecto de la administración crónica de glucagón en la composición de lipoproteína en la comida normal, ratas en ayuno y alimentadas con colesterol", *Lípidos* 1991, pp451-458, Vol. 26) y soluciona se resuelve la esteatosis en vacas lecheras lactantes (HIPPEN, A.R., et al., "Alivio del hígado adiposo en vacas lecheras con 14 días de infusiones intravenosas de glucagón", *J. Dairy Sci.* 1999, pp1139-1152, Vol. 82). De hecho, el glucagón ha sido propuesto como un tratamiento de esteatosis hepático (HIPPEN, A.R., "Glucagón como una terapia potencial para ketosis e hígado adiposo", *Vet. Clin. Alimento Anim. en Am. del Norte Pract.* 2000, pp267-282, Vol. 16). El ayuno GCGR de ratones nulos produce durante 16 horas un fenotipo con defectos en el espacio libre de triglicéridos síntesis del lípido. El hepatocito aislado de estos animales ha reducido la capacidad para la oxidación beta de ácido graso (LONGUET, C., et al., "Se requiere el receptor de glucagón para la respuesta metabólica capaz de adaptación al ayuno", *Metabolismo de la célula* 2008, pp359-371, Vol. 8). En algunos casos pero no en todos (CONARELLO, S.L., et al., "Receptor de glucagón Los ratones K.O. son resistentes a la obesidad de dieta inducida y a la pérdida de la célula Beta de estreptozotocina servida e hipoglucemias", *Diabetologia* 2007, pp142-150, Vol. 20). El se ha observado la esteatosis en el GcGr de animales K.O. (LONGUET, C., et al., "Se requiere el receptor de glucagón para la respuesta metabólica capaz de adaptación al ayuno", *Metabolismo de la célula* 2008, el Vol pp359-371, 8) y en modelos pre-clínicos que han sido farmacológicamente tratados con ASO (LIANG, Y., et al., "Reducción en la expresión del receptor de glucagón por un síndrome diabético oligonucleótido antisentido que mejora en ratones de db/db", *Diabetes* 2004, pp410-417, Vol. 53). El mecanismo es independiente de PKA que sugiere vías de señalización alternativas de glucagón en el hígado. El mecanismo exacto por el que la señalización de glucagón en el hígado aumenta la oxidación de ácido graso no está claro pero parte de ello parece medirse por la activación de PPARa a través de la vía de la proteína activada por mitógeno quinasa. El glucagón puede activar tanto el p38 como el ERK1/2 en los hepatocitos con el anterior en aumento (BARGER, P.M., et al., "Desactivación del proliferador activado de peroxisomas Receptor-a durante el crecimiento hipertrófico cardíaco", *La J. de investigación Clínica* 2000, pp1723-1730, Vol. 105) y la última actividad PPARa disminuyendo (BARGER, P.M., "Proteína p30 de mitogen activada Kinase activa el peroxisoma proliferador del receptor a", *J. Biol. Chem.* 2001, pp44495-444501, Vol. 276). La vía de p38 también modula la lipogénesis hepática con el glucagón siendo inhibitoria y la insulina estimuladora (XIONG, Y., et al., "p38 La proteína quinasa de mitógenos activados desempeña una función inhibidora en la lipogénesis hepática", *J. Biol. Chem.* 2007, pp.4975-4982, Vol. 282). Estas observaciones sugieren la señal del glucagón se requiere la regulación de la oxidación del ácido graso y la síntesis en el hígado. El hecho de que este mecanismo esté disociado del glucagón clásico proteína G de transducción de señales PKA indica un potencial para desarrollar antagonistas parciales que pueden afectar favorablemente en un brazo de señalización vs. otros con lo cual aliviando preocupaciones potenciales de inactivación sostenida de todas las vías de señalización del glucagón.

Una mutación de heterocigotos de sentido erróneo Gly40Ser que tiene como resultado una pérdida de función que ha sido asociada con la diabetes Tipo II en una población francesa (HANSEN, L.H., et al., "La Mutación Gly40Ser en el receptor de glucagón del gen humano asociado con NIDDM tiene como resultado un receptor con sensibilidad reducida a glucagón", *Diabetes* 1996, pp725-730, Vol. 45). No es aparente por qué esta mutación tiene efectos mortíferos en el control de la glucosa ya que la supresión de GCGR en roedores mejora la tolerancia de la glucosa. Recientemente se describieron en literatura, un paciente con una mutación de homocigótico, Pro86Ser. Este paciente fue presentado con un tumor pancreático benigno y un examen adicional reveló niveles elevados de glucagón (-60,000 pg/mL) en la presencia de glucosa normal de ayuno y niveles de insulina (YU, R. et al., "Nesidioblastosis e hiperplasia de unas células, microglucagonoma, y tumor de células islote de no funcionamiento del páncreas", *Páncreas* 2008, pp428-431, Vol. 36). El tumor fue extirpado y el examen histológico reveló hiperplasia de una célula. La hiperglucagonemia persistió en el postoperatorio que se suprimió con tratamiento con somatostatina. En este paciente, el gen del receptor de glucagón se secuenció, en la que se identificó como homocigotos para la mutación Pro86Ser y la caracterización adicional de esta mutación reveló una pérdida de respuesta funcional de 10 veces (ZHUO, C., et al., "Mutación de homocigotos P86S del receptor de glucagón humano que se asocia con la hiperglucagonemia, una hiperplasia de célula, y con tumor de célula islote", *Páncreas* 2009, pp941-946, Vol. 38). La presencia de niveles elevados de glucagón fue, lo más probable, suficiente para mantener la señalización del receptor de glucagón y euglucemia. Ya que la mutación de homocigotos fue heredada de ambos padres se propone que la mutación de heterocigotos es benigna. Dado que este es un caso único, la asociación de esta mutación en una hiperplasia de las células- todavía no se ha determinado.

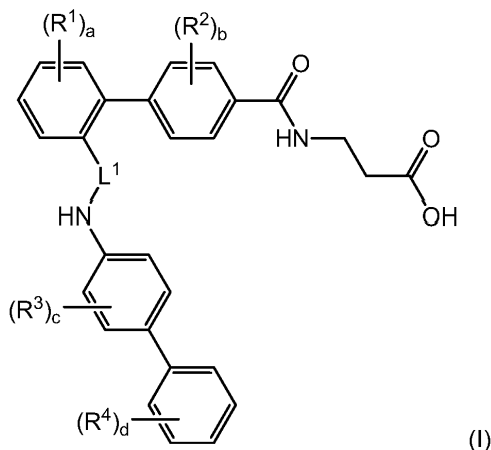
El antagonismo de glucagón puede proporcionar agentes terapéuticos para controlar la diabetes mellitus Tipo II, junto con fármacos tradicionales de diabetes centrados en aumentar la secreción de insulina o mejorar la sensibilidad de la insulina. Los datos pre-clínicos indican que los efectos anti-diabéticos del antagonista de GCGR pueden estar relacionados a mecanismos dobles incluyendo, 1) una reducción de salida hepática de glucosa que se debe a la atenuación de la acción de glucagón en el hígado, y 2) un aumento secundario en GLP-1 activo, que ocurre a consecuencia del procesamiento aumentado de preproglucagón en el páncreas.

Los antagonistas del receptor de Glucagon son conocidos sabidos en la técnica anterior: W003/048109, WO00/69810, R. Kurukulasuriya en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, (14), 2047-2050, W02004/056763 y W02007/111864 que todos se dirigen a este receptor. W003/048109, W02004/056763 y W02007/111864 revelan incluso los antagonistas del receptor de glucagón que representan una fracción de difenilo.

Por lo tanto sigue habiendo una necesidad para nuevos antagonistas de glucagón para el tratamiento de desórdenes metabólicos como diabetes mellitus de Tipo II y obesidad.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a compuestos de fórmula (I)



(I)

en donde

L¹ se selecciona del grupo que consiste de -CH₂-, -CH(CH₃)- y -C(O)-;

a es un entero de 0 a 3;

cada R¹ se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, ciano, Ci-4alquilo, alquilo Ci-4fluorado, C2-4alkenil, Ci-4alcoxi, alcoxi fluorado Ci-4alcoxi, -SO₂-(Ci-2alquilo), -C(0)-Ci-2alquilo, fenil, C₃-6cicloalquilo y C5-6cicloalkenilo;

b es un entero de 0 a 2;

cada R² se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, Ci-4alquilo, alquilo Ci-4fluorado, Ci-alcoxi, alcoxi Ci-4fluorado y -C(0)-Ci-2alquilo;

c es un entero de 0 a 3;

cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste de, halógeno, ciano, Ci-4alquilo, alquilo Ci-4fluorado, Ci-alcoxi y Ci-alcoxi fluorado;

d es un entero de 0 a 4;

cada R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, Ci-alquilo, alquilo Ci-4fluorado, Ci-alcoxi, Ci-alquoxi fluorado y -C(0)-Ci-2alquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención presente está dirigida aún más a procesos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I). La invención presente está dirigida aún más a producto preparado según el proceso descrito aquí.

Lo ilustrativo de la invención es una composición farmacéutica que se compone de un portador farmacéuticamente aceptable y el producto preparado según el proceso descrito aquí. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica hecha mezclando el producto preparado según el proceso descrito aquí y un portador farmacéuticamente aceptable. Ilustrar la invención es un proceso para hacer una composición farmacéutica que se compone del producto preparado según el proceso descrito aquí y un portador farmacéuticamente aceptable.

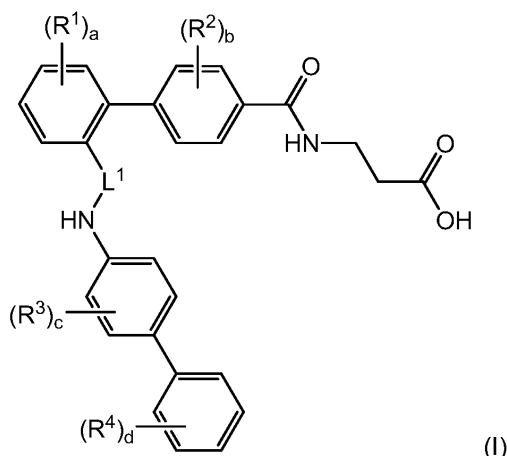
Para ejemplificar la invención, son métodos para tratar un trastorno que mejora al antagonizar un receptor de glucagón (seleccionado del grupo que consiste de diabetes mellitus Tipo II, obesidad y enfermedad renal (incluyendo, pero no limitado a, la insuficiencia renal como una complicación de la diabetes) que se compone de administrar a un sujeto en necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas arriba.

En una materialización, la invención presente está dirigida a un compuesto de la fórmula (I) para utilizarlo como un medicamento. En otra materialización, la invención presente está dirigida a un compuesto de fórmula (I) para utilizar en el tratamiento de un trastorno mejorado al antagonizar un receptor de glucagón (seleccionado del grupo que se compone de diabetes mellitus Tipo II, obesidad y enfermedad renal (incluyendo pero no limitada a, la insuficiencia renal como una complicación de la diabetes)). En otra materialización, la invención presente está dirigida a una composición que se compone de la fórmula (I) para el tratamiento de un trastorno mejorado al antagonizar un receptor de glucagón (seleccionado del grupo que se compone de diabetes mellitus Tipo II, obesidad y enfermedad renal (incluyendo pero no limitada a, la insuficiencia renal como una complicación de la diabetes)).

Otro ejemplo de la invención es la utilización de cualquiera de los compuestos descritos aquí en la preparación de un medicamento para tratar: (a) Diabetes Tipo I, (B) Diabetes mellitus Tipo II (C) la obesidad, (D) la enfermedad renal, en un sujeto necesitado del mismo. En otro ejemplo, la invención presente está dirigida a un compuesto como se describe aquí para utilizar en métodos para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en diabetes Tipo I, diabetes mellitus Tipo II, obesidad, enfermedad renal (por ejemplo insuficiencia renal como una complicación de la diabetes), en un sujeto necesitado del mismo.

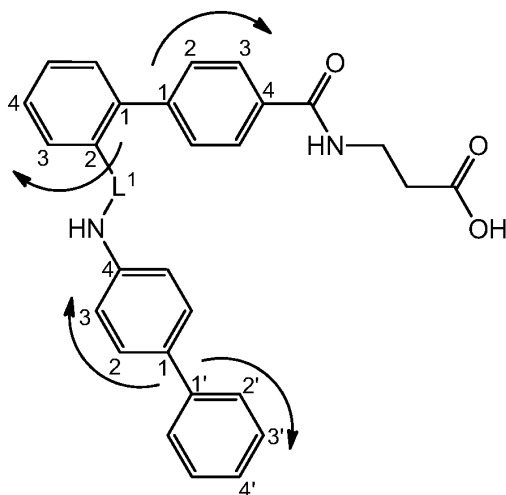
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a compuestos de fórmula (I)



(I)

donde L^1 , a , R^1 , b , R^2 , c , R^3 , d y R^4 son como se han definido aquí. Los compuestos de la invención presente son útiles en el tratamiento de condiciones y trastornos que se mejoran al antagonizar los receptores de glucagón, incluyendo pero no limitados diabetes Tipo I, diabetes mellitus Tipo II, obesidad y enfermedad renal. Al definir la posición obligatoria de la R^1 , R^2 , R^3 y R^4 los grupos sustitutos, se aplica la siguiente convención de numeración:



En una materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde L^1 está seleccionado del grupo que consiste de $-CH_2-$ y $-C(O)-$. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) en donde L^1 es $-CH(CH_3)-$. En otra materialización, la presente invención está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde L^1 es $-CH_2-$. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde L^1 es $-C(O)-$.

En una materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) en donde a es un entero de 0 a 2. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde a es un entero seleccionado de 1 a 2. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde a es un entero seleccionado de 0 a 1. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) en donde a es 0. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) en donde a es 1. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) en donde a es 2.

En una materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) en donde cada R^1 es seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo fluorizado, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} alcoxi fluorizado. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde cada R^1 es seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo fluorado y C_{1-2} .

En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde cada R^1 es seleccionado independientemente del grupo que consiste de cloro, isopropílico, trifluorometil y metoxilo. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde cada R^1 es seleccionado independientemente del grupo que consiste de 5- cloro, 3-isopropílico, 5-trifluorometil y 3-metoxilo. En otra materialización, la presente invención está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde R^1 es 5- cloro. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde R^1 es 5-trifluorometil.

En una materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) en donde el grupo(s) sustituyente R^1 están unidos en la posición 3- y/o la posición 5-. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde la R^1 está unida a la posición 3. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde R^1 está unida a la posición 5.

En una materialización, la presente invención está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde b es un entero seleccionado de 0 o 1. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde b es un entero seleccionado de 1 o 2. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) en donde b es 0. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde b es 1. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde b es 2.

En una materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} alquilo fluorado, C_{1-2} Alcoxi y C_{1-2} Alcoxi fluorado.

En una materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde cada R^2 es seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno y C_{1-2} alquilo.

En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde cada R^2 es seleccionado independientemente del grupo que consiste de fluoro y metilo. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde R^2 está seleccionado del grupo que consiste de 3-fluoro y 2-metilo. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde R^2 es 2-metilo.

En una materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) en donde el grupo(s) sustituyente R^2 están unidos a la posición 2- y/o 3-. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde R^2 está unida a la posición 2. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde la R^2 está unida a la posición 3.

En una materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) en donde c es un entero de 0 a 2. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde c es un entero seleccionado de 1 o 2. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde c es un entero seleccionado de 0 o

En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde c es 0. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde c es 1. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde c es 2.

En una materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} alquilo fluorado, C_{1-2} Alcoxi y C_{1-2} Alcoxi fluorado. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde cada R^3 es seleccionado independientemente del halógeno. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde R^3 es cloro. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde R^3 es 2-cloro.

En una materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde R^3 está unida a la posición 2.

En una materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde d es un entero de 0 a 3. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde d es un entero seleccionado de 1 a 3. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde d es un entero seleccionado de 1 a

En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde d es un entero seleccionado de 0 a 2. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde d es un entero seleccionado de 0 a 1. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde d es 0. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde d es 1. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde d es 2.

En una materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, nitro, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} alquilo fluorado, C_{1-2} Alcoxi y C_{1-2} Alcoxi fluorado. En una materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde cada R^4 es seleccionado independientemente del grupo que consiste de halógeno, nitro, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} alquilo fluorado. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde cada R^4 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de fluoro, cloro, metilo, trifluorometil y nitro. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde cada R^4 es seleccionado independientemente del grupo que consiste de 4'-fluoro, 2'-cloro, 4'-cloro, 2'-metilo, 4'-trifluorometil y 3'-nitro. En otra materialización, la presente invención está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde R^4 está independientemente seleccionado del grupo que consiste en 4'-fluoro, 2'-cloro, 4'-cloro y 3'-nitro. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde cada R^4 es seleccionado independientemente del grupo que consiste de 2'-cloro, 4'-cloro, 2'-metilo y 4'-trifluorometil.

En una materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde el grupo(s) sustituyente R^4 está unido a la posición 2'-, 3'- y/o 4'-. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde el grupo(s) sustituyente R^4 están unidos en la posición 2- y/o 4-. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde el grupo(s) sustituyente R^4 están unidos a la posición 3'- y/o 4'-. En otra materialización, la invención presente está dirigida a compuestos de la fórmula (I) donde R^4 está unida a la posición 4.

Materializaciones adicionales de la invención presente, incluyen esos donde los sustituyentes seleccionados para una o más de las variables definidas aquí (es decir L^1 , a, R^1 , b, R^2 , c, R^3 , d y R^4) se seleccionan independientemente de que sea cualquier sustituyente individual o cualquier sujeto de los sustituyentes seleccionados de la lista completa como se define aquí.

En otra materialización de la presente invención es cualquier compuesto o subconjunto de compuestos seleccionados de los compuestos representativos indicados en la Tabla 1, a continuación. Los compuestos representativos de la invención son como los que se enumeran en la Tabla 1, a continuación.

Tabla 1: Compuestos representativos de la fórmula (I)

ID N°	L¹	(Rⁿ)ᵃ	(R²)ᵇ	(R³)ᶜ	(R⁴)ᵈ
1	-CH₂-	5-CF₃	b=0	2-cloro	2'-metilo-4'-cloro
2	-CH₂-	5-CF₃	b=0	2-cloro	2'-metilo-4'-CF₃
3	-CH₂-	5-CF₃	b=0	2-cloro	2'-cloro-4'-CF₃
4	-CH₂-	5-CF₃	b=0	c=0	2',4'-dicloro
5	-CH₂-	5-trifluoro- metilo	2-metilo	2-cloro	2'-metilo-4'-cloro
6	-CH₂-	5-trifluoro- metilo	2-metilo	2-cloro	2'-metilo-4'-CF₃
7	-CH₂-	a=0	2-metilo	c=0	4'-cloro
8	-CH₂-	5-cloro	b=0	c=0	2',4'-dicloro
9	-CH₂-	a=0	b=0	c=0	3'-nitro-4'-fluoro
10	-CH₂-	5-cloro	3-fluoro	c=0	4'-cloro
11	-CH₂-	5-cloro	3-fluoro	c=0	4'-fluoro
12	-CH₂-	5-cloro	3-fluoro	c=0	2',4'-dicloro
13	-CH(CH₃)-	5-cloro	b=0	c=0	4'-cloro
14	-CH(CH₃)-	5-cloro	b=0	c=0	4'-fluoro
15	-CH₂-	3-OCH₃-5-CF₃	b=0	2-cloro	4'-cloro
16	-CH₂-	3-OCH₃-5-CF₃	b=0	c=0	2'-cloro-4'-CF₃
17	-CH₂-	3-isopropílico-5- trifluoro-metilo	b=0	2-cloro	2'-metilo-4'-cloro

Tal como se usan aquí, el "**halógeno**" significará cloro, bromo, flúor y yodo. Preferiblemente, el halógeno se selecciona del grupo que consiste de cloro, bromo y flúor.

Como se utiliza aquí, el término "**C_{x-y}alquilo**" donde X y Y son enteros, si se utilizan solos o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales y ramificadas que contienen entre X e Y átomos de carbón. Por ejemplo, los radicales C₁₋₄alquilo que incluyen cadenas lineales y ramificadas entre 1 y 4 átomos de carbón, incluyendo metilo, etilo, propílico, isopropílico, butilo, isobutilo, sec-butilo y T- butilo.

Como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, el término "**C₁₋₄alquilo fluorado**" significará cualquier grupo C₁₋₄ alquilo como se ha definido anteriormente sustituido al menos por un átomo de flúor, Ejemplos adecuados incluyen, pero no son limitados a -CF₃, -CH₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CF₂-CF₃, y similares.

Como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, el término "**C₂₋₄alkenil**" significará cualquier cadena de carbono lineal o ramificada parcialmente insaturada que contiene de 2 a 4 átomos de carbono y por lo menos una doble cadena; preferiblemente una doble cadena. Ejemplo adecuado incluye -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₃, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃, y similares.

Como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, "**C₁₋₄alcoxi**" denotará un radical de éter de oxígeno del anterior descrito, grupos de alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Por ejemplo, metoxilo, etoxilo, n- propílico, isopropílico, sec-butoxi, t-butoxi, y similares.

Como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, el término "**C₁₋₄alcoxi fluorado**" significará cualquier grupo de alquilo C₁₋₄ como se ha definido arriba sustituido con al menos un átomo de flúor. Ejemplos adecuados incluyen, pero no son limitados a -OCF₃, -OCH₂-CF₃, -OCF₂-CF₂-CF₂-CF₃ y similares.

5 Como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, el término "**C₃₋₆cicloalquilo**" significará cualquier monocíclico estable de 3 a 6 miembros, sistema saturado de anillo, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

10 Como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, el término "**C₅₋₆cicloalkenil**" denotará cualquier monociclo estable de 5 a 6 miembros, sistema de anillo parcialmente insaturado. Preferiblemente, el C₅₋₆cicloalkenil contiene una doble cadena insaturada. Ejemplos convenientes incluyen, pero no son limitados a, ciclopentenilo, ciclohexenilo, y similares.

15 Cuando un grupo particular está "**sustituido**" (por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, aril, heteroaril, heterocicloalquilo, etc.), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a cinco sustituyentes, más preferiblemente de uno a tres sustituyentes, lo más preferible de uno a dos sustituyentes, independientemente seleccionado de la lista de sustituyentes.

20 Con referencia al los sustituyentes, el término "**independientemente**" significa que cuando sea posible más de uno de tales sustituyentes, tales sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes unos de otros. Como se utiliza aquí, la notación "*" denotará la presencia de un centro estereogénico.

25 Donde los compuestos, según esta invención, tienen por lo menos un **núcleo quiral**, pueden existir como enantiómeros. Donde los compuestos poseen dos o más núcleos de quiral, pueden existir adicionalmente como diastereoisómeros. Se entiende que todos estos isómeros y las mezclas del mismo están incluidos dentro del alcance de la invención presente. Preferiblemente, donde el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso de enantiomérico de más o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, en un exceso de enantiomérico más que o igual a aproximadamente 90%, más preferiblemente todavía, en un exceso de enantiomérico de más o igual a aproximadamente 95%, más preferiblemente todavía, en un exceso de enantiomérico de más o igual a aproximadamente 98%, lo más preferiblemente, en un exceso de enantiomérico de más o igual a aproximadamente 99%. Asimismo, donde el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero está presente en un exceso de diastereomérico de más que o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, en un exceso de diastereomérico de más o igual a aproximadamente 90%, más preferiblemente todavía, en un exceso de diastereomérico de más o igual a aproximadamente 95%, más preferiblemente todavía, en un exceso de diastereomérico de más o igual al aproximadamente 98%, lo más preferiblemente, en un exceso de diastereomérico de más o igual a aproximadamente 99%.

40 Además, parte de las formas de cristal para los compuestos de la invención presente pueden existir como polimorfos y como tal se pretende que estén incluidos en la invención presente. Además, algunos de los compuestos de la invención presente pueden formar solvatos con agua (por ejemplo, hidratos) o solventes orgánicos comunes, y tales solvatos también están pensados para que estén incluidos dentro del alcance de esta invención.

Las abreviaturas utilizadas en la especificación, particularmente los Esquemas y Ejemplos, son así:

45	AcOH o HO Ac	=	Ácido acético
	AIBN	=	Azobisisobutironitrilo
50	BSA	=	Albúmina de suero bovino
	n-BuLi	=	litio de n-butilo
	DCE	=	1,1-Diclorometano
55	DCM	=	Diclorometano
	DIPEA o/-Pr ₂ Puro	=	Diisopropiletilamina
60	DME	=	Dimetoxietano
	DMEM	=	Medio de Eagle modificado por Dulbecco
65	DMF	=	N, N-Dimetilformamida

	DMSO	=	Dimetilsulfóxido
5	EDC o EDCI	=	1-Etilo-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
	EtaN	=	Trietilamina
10	EtOAc	=	Acetato de etilo
	FBS	=	Suero bovino fetal
15	HATU	=	0-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N",N"- Tetrametilo Uronio Hexafluorofosfato
	HBSS	=	Solución salina agregada de Hank
20	HEPES (búfer)	=	4-(2-Hidroxietil)-1 -ácido etanosulfónico piperazina
	HOBt	=	1 -Hidroxibenzotriazol
25	HPLC	=	Cromatografía líquida de alta presión
	MeOH	=	Metanol
30	Mesil	=	Metilsulfonil
	NaBH(Oac) ₃	=	Triacetoxiborohidrido de sodio
	NBS	=	N-Bromosuccinimida
35	NMP	=	N-metilpirrolidona
	Pd-C	=	Catalizador de paladio sobre carbono
	Pd ₂ (Oac) ₂	=	Paladio (II) acetato
40	Pd(dba) ₂	=	Tris(dibencilideneacetona) dipaladio(O)
	Pd(dppf)Cl ₂	=	1,1' -Bis (difenilfosfino) dicloruro de ferrocenopaladio
45	PhMe	=	Tolueno
	PPh ₃	=	Tri-fenil fosfina
	S-PHOS	=	2-diciclohexilfosfino-2',6'-
50	t-BOC o Boc	=	T ert-butoxicarbonil
	TEA	=	Trietilamina
55	TFA	=	Ácido trifluorocético
	THF	=	Tetrahidrofurano
	TLC	=	Cromatografía de capa fina
60	Tosilo	=	p-toluenosulfonilo

Como se utiliza aquí, a menos que se diga lo contrario, el término "**forma aislada**" significará que el compuesto está presente en una forma que está separada de alguna mezcla sólida con otro(s) compuesto(s), sistema solvente o ambiente biológico. En una materialización de la invención presente, el compuesto de la fórmula

(I) está presente en una forma aislada. En una materialización de la invención presente, el compuesto de la fórmula (I) está presente en una forma aislada.

Como se utiliza aquí, a menos que se diga lo contrario, el término "**forma sustancialmente pura**" significará que el por ciento de mol de impurezas en el compuesto aislado es menos que aproximadamente el 5 por ciento de mol, preferiblemente menos que aproximadamente el 2 por ciento de mol, más preferiblemente, menos que aproximadamente el 0,5 por ciento de mol, lo más preferible, menos que aproximadamente el 0,1 por ciento de mol. En una materialización de la invención presente, el compuesto de la fórmula (I) está presente como una forma sustancialmente pura.

Como se utiliza aquí, a menos que se diga lo contrario, el término "**sustancialmente libre de una forma(s) de sal correspondiente**" cuando se utiliza para describir el compuesto de la fórmula (I) significará que el por ciento de mol de la forma(s) de sal correspondiente en el compuesto aislado de la fórmula (I) es menos que aproximadamente el 5 por ciento de mol, preferiblemente menos que aproximadamente el 2 por ciento de mol, más preferiblemente, menos que aproximadamente el 0,5 por ciento de mol, lo más preferible menos que aproximadamente el 0,1 por ciento de mol. En una materialización de la invención presente, el compuesto de la fórmula (I) está presente en una forma que es sustancialmente libre de la forma(s) de sal correspondiente(s).

Como se utiliza aquí, a menos que se diga lo contrario, el término "**condición, la enfermedad o el trastorno mejoraron al antagonizar un receptor de glucagón**" significará y condicionará, la enfermedad o los trastornos en donde por lo menos un síntoma de dicha condición, enfermedad o trastorno se alivian o eliminan cuando uno o más receptores de glucagón se antagonizan. Ejemplos convenientes incluyen, pero no son limitados a diabetes Tipo I, diabetes mellitus Tipo II, obesidad y enfermedad renal, por ejemplo insuficiencia renal como una complicación de la diabetes. Preferiblemente, la condición, la enfermedad o el trastorno mejoraron al antagonizar un receptor de glucagón seleccionado del grupo que consiste de diabetes mellitus Tipo II y obesidad.

Como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, el término "**trastorno renal**" incluirá el trastorno renal que relaciona a la hipertrofia renal, filtración glomerular y microalbuminuria en individuos intolerantes a la glucosa caracterizados por hiperglucagonemia persistente.

Como se utiliza aquí, a menos que se diga lo contrario, los términos que "**tratante**", "**tratamiento**" y similares, incluirán la gestión y el cuidado de un sujeto o paciente (preferiblemente mamífero, más preferiblemente humano) con el propósito de combatir una enfermedad, condición, o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la invención presente para prevenir el comienzo de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o las complicaciones, o eliminar la enfermedad, la condición, o el trastorno.

Como se utiliza aquí, a menos que se diga lo contrario, el término "**prevención**" incluirá (a) reducción en la frecuencia de uno o más síntomas; (b) reducción en la severidad de uno o más síntomas; (c) el retraso o la evitación del desarrollo de síntomas adicionales; y/o (d) el retraso o la evitación del desarrollo del trastorno o condición.

Un hábil en la técnica reconocerá que donde la invención presente está dirigida a compuestos utilizados en métodos de prevención, un sujeto necesitado de esto (es decir un sujeto necesitado de prevención) incluirá cualquier sujeto o paciente (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano) que haya experimentado o expuesto al menos un síntoma del trastorno, enfermedad o condición para que se prevengan. Aún más, un sujeto necesitado del mismo puede ser adicionalmente un sujeto (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano) que no haya expuesto ningún síntoma del trastorno, enfermedad ni la condición para ser prevenidas, pero que se ha visto por un médico, médico clínico u otra profesión médica que está en peligro de desarrollar dicho trastorno, enfermedad o condición. Por ejemplo, se puede creer que el sujeto esté en riesgo de desarrollar un trastorno, la enfermedad o condición (y por lo tanto necesitado de prevención o tratamiento preventivo) como resultado de la historia clínica del sujeto, incluyendo, pero no limitado a, la historia familiar, la predisposición, coexistentes (comorbilidad) trastornos o condiciones, pruebas genéticas, y similares.

El término "**sujeto**" como se utiliza aquí, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferible un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferiblemente, el sujeto ha experimentado y/o expuesto por lo menos un síntoma de la enfermedad o el trastorno para ser tratado y/o prevenido.

El término "**cantidad terapéuticamente efectiva**" como se utiliza aquí, significa que la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que obtiene la respuesta biológica o medicinal en un sistema del tejido, animal o humano que es buscado por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluya alivio de los síntomas de la enfermedad o el trastorno a tratar.

Como se utiliza aquí, el término "**composición**" se pretende que abarque un producto que se compone de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Para proporcionar una descripción más concisa, parte de las expresiones cuantitativas dadas aquí no están calificada con el término **"aproximadamente"**. Se comprende que si el término "aproximadamente" se utiliza explícitamente o no, cada cantidad dada aquí pretende referirse al valor actual dado, y también pretender referirse a la aproximación a tal valor dado que estaría razonablemente inferido basado en la habilidad ordinaria en la técnica, inclusive las aproximaciones debidas a las condiciones experimentales o de medición para tal valor dado.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas de aquí se enumeran como un intervalo de aproximadamente la cantidad X a aproximadamente la cantidad Y. Se comprende que donde se enumera un intervalo, el intervalo no está limitado a los límites superiores e inferiores enumerados, si no que incluye un intervalo total de la cantidad aproximadamente X a través de la cantidad aproximadamente Y, o cualquier cantidad o intervalo de aquí.

Tal como se establece más extensamente en esta descripción escrita, términos como **"reaccionar"** y **"reaccionado"** se utilizan aquí con respecto a una entidad química que es cualquiera de: (a) la forma actualmente enumerada de tal entidad química, y (b) cualquiera de las formas de tal entidad química en el medio en el que el compuesto se considera cuando se nombra.

Un experto en la técnica reconocerá eso, donde no se especifique lo contrario, el paso(s) de reacción se realizan bajo condiciones adecuadas, según métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. Un experto en la técnica reconocerá aún más eso, en la especificación y reivindicaciones como se presentan aquí, en donde un reactivo o clase/tipo de reactivo (por ejemplo la base, el solvente, etc.) se enumera en más de un paso de un proceso, los reactivos individuales se seleccionan independientemente para cada paso de reacción y pueden ser el mismo de diferentes unos de otros. Por ejemplo donde dos pasos de un proceso enumeran una base orgánica o inorgánica como un reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para el primer paso puede ser la misma o diferente de la base orgánica o inorgánica del segundo paso. Aún más, un experto en la técnica reconocerá que donde un paso de reacción de la invención presente se puede llevar a cabo en una variedad de solventes o sistemas solventes, dicho paso de reacción también se puede llevar a cabo en una mezcla de solventes adecuados o de sistemas solventes. Un experto en la técnica reconocerá aún más que donde dos pasos consecutivos de reacción o de proceso se ejecutan sin aislamiento del producto intermedio (es decir, el producto del primero de los dos pasos consecutivos de reacción o proceso), entonces los primeros y segundos pasos de reacción o proceso se pueden ejecutar en el mismo solvente o sistema solvente; o se pueden ejecutar alternativamente en solventes diferentes o sistemas solventes que siguen el cambio solvente, que se puede completar según métodos conocidos.

Se proporcionan en descripciones detalladas que siguen aquí, ejemplos de solventes adecuados, de bases, de temperaturas de reacción, y otros parámetros de reacción y componentes. Un experto en la técnica reconocerá que la lista de dichos ejemplos no pretende, y no debería interpretarse, como limitante en modo alguno a la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

Como se utiliza aquí, a menos que se diga lo contrario, el término **"grupo saliente"** significará un átomo o grupo cargado o neutro que sale durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Ejemplos adecuados incluyen, pero no son limitados a, Br, Cl, I, mesilato, tosilato, triflato, y similares.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la invención presente, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede ser logrado por medio de proteger los grupos convencionales, como esos descritos en Grupos protectores en la química orgánica, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Grupos protectores en síntesis orgánicas, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior adecuada utilizando métodos conocidos de la técnica.

Como se utiliza aquí, a menos que se indique lo contrario, el término **"grupo protector del nitrógeno"** significará un grupo que se puede conectar a un átomo del nitrógeno para proteger dicho átomo del nitrógeno de tomar parte en una reacción y que se puede eliminar de inmediato siguiendo la reacción. Los grupos adecuados protectores del nitrógeno incluyen, pero no están limitados a carbamatos - los grupos de la fórmula -C(O)O-R donde R es por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletil, CH₂=CH-CH₂-, y similares; amidas - los grupos de la fórmula -C(O)-R' en donde R' es por ejemplo metilo, fenil, trifluorometil, y similares; derivados de N-sulfónico - los grupos de la fórmula -SO₂-R" donde R" es por ejemplo toliil, fenil, trifluorometil, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-yl-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos protectores adecuados de los nitrógenos se pueden encontrar en textos como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Los grupos protectores en la síntesis orgánica. John Wiley & Sons, 1991.

Como se utiliza aquí, a menos que se diga lo contrario, el término **"grupo protector del oxígeno"** significará un grupo que puede ser conectado a un átomo de oxígeno para proteger dicho átomo de oxígeno de tomar parte en una reacción y que se puede quitar de inmediato siguiendo la reacción. Los grupos adecuados protectores de oxígeno incluyen, pero no están limitados a, acetilo, bencilo, t-butil-dimetilsililo, trimetilsililo (TMS), la MOM, THP, y similares. Otros grupos protectores adecuados de oxígeno se pueden encontrar en textos como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Grupos protectores en la Síntesis orgánica, John Wiley e hijos, 1991.

Dónde los procesos para la preparación de los compuestos según la invención ocasiona mezcla de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por técnicas convencionales como la cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma de racémico, o los enantiómeros individuales se pueden preparar o por síntesis de enantiospecíficos o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, ser solucionados en su componente de enantiómeros por técnicas estándar, como la formación de pares de diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, como 10 ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguidos por cristalización fraccionaria y regeneración de la base libre. Los compuestos también se pueden solucionar por formación de ésteres diastereoméricos o amidas, seguidos por separación de cromatográfica y eliminación del auxiliar de quiral. Alternativamente, los compuestos se pueden solucionar utilizando una columna de quiral HPLC.

Adicionalmente, se puede utilizar el quiral HPLC contra un estándar para determinar el por ciento de exceso de enantiomérico (% ee). El exceso de enantiomérico se puede calcular como sigue

$$[(R\text{moles}-S\text{moles})/(R\text{moles}+S\text{moles})] \times 100\%$$

donde Rmoles y Smoles son las fracciones mol de R y S en la mezcla resultante tanto que $R\text{moles} + S\text{moles} = 1$. El exceso de enantiomérico se puede calcular alternativamente de las rotaciones específicas del enantiomero deseado y la mezcla preparada de la siguiente manera:

$$ee = ([\alpha\text{-obs}] / [\alpha\text{-max}]) \times 100.$$

Los **profármacos** de los compuestos de esta invención también se revelan aquí. En general, tal profármaco será derivado funcional de los compuestos que son fácilmente convertibles in vivo en el compuesto necesario. Por lo tanto, en los métodos del tratamiento de la presente invención, el término "administración" incluirá el tratamiento de los diferentes trastornos descritos con el compuesto específicamente descrito o con un compuesto que no sea específicamente revelado, pero que convierte al compuesto especificado in vivo después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados convenientes de profármacos se describen, por ejemplo, en "Diseño de profármacos", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Para la utilización en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "**sales farmacéuticamente aceptables**" no tóxicas. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de compuestos según esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, el ácido fumárico, ácido maleico, ácido de succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, o ácido fosfórico. Además, donde los compuestos de la invención llevan una mitad ácida, las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables del mismo pueden incluir álcali sales metálicas, por ejemplo, sales de sodio o de potasio; metal sales metálicas de la tierra alcalinas, por ejemplo, sales de calcio o de magnesio; y sales formadas con enlaces orgánicos adecuados, por ejemplo, sales cuaternarias de amonio. Así, las sales representativas farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, lo siguiente: acetato, benzenosulfato, sodio, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetatecamisilato de calcio, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamino, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina de sales de amonio, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difostato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietiodido y valerato.

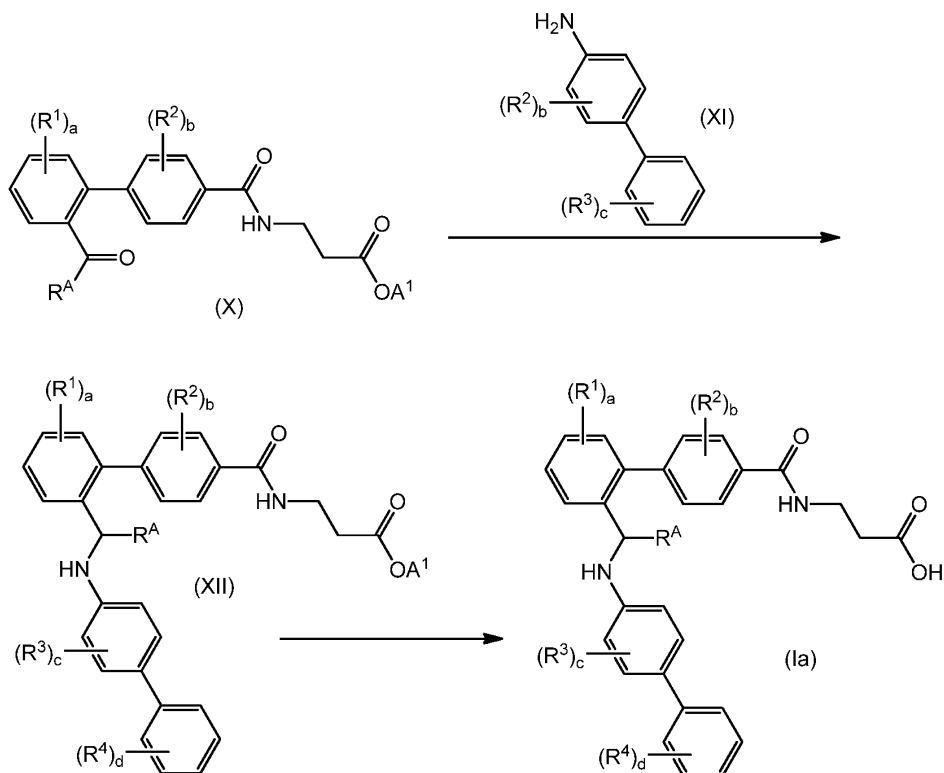
Los ácidos representativos que se pueden utilizar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos de acilato, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-alcanforado, ácido camforsulfónico, (+)- ácido (1S)-camfor-10-sulfónico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanesulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptonico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido a-oxo-glutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónica, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanesulfónico, ácido de naftalina-2-sulfónica, ácido de naftalina disulfónica-1,5-, ácido 1-hidroxi-2-naftóico, ácido de nicotina, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, L-ácido piroglutámico, ácido salicílico, 4 ácido amino-salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido P-toluenesulfónico y ácido undecilénico.

Las bases representativas que pueden utilizarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no son limitadas a, las siguientes: bases que incluyen amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina,

hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, etanol 2-(dietilamino)- etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1 H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, hidróxido de trometamina y zinc.

Métodos de síntesis generales

Los compuestos de la fórmula (I) donde L^1 se selecciona del grupo que consiste de $-CH_2-$ y $-CH(CH_3)-$ se puede preparar según el proceso resumido en el Esquema 1.

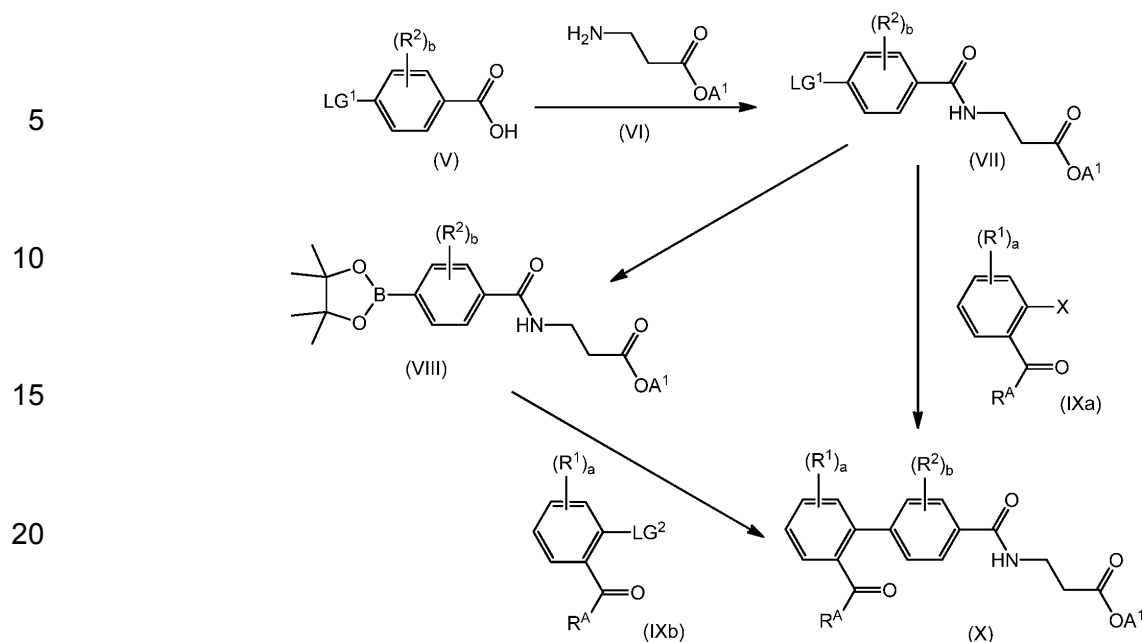


Esquema 1

Por consiguiente, un compuesto convenientemente sustituido de la fórmula (X), donde R^A es hidrógeno o metilo y donde A^1 es un C_{1-4} alquilo convenientemente seleccionado, preferiblemente etilo o t-butilo, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XI), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, por ejemplo como se describe en el Esquema 3 abajo, en presencia de un agente de acoplamiento convenientemente seleccionado tal como triacetoxiborohidruro de sodio ($NaBH(OAc)_3$), cianoborohidrido de sodio, borohidruro de sodio, y similares; en presencia de un ácido o ácido de Lewis convenientemente seleccionado como ácido acético, tetracloruro de titanio, y similares; en un solvente orgánico convenientemente seleccionado como DCE, DCM, THF, y similares; producir el correspondiente compuesto de la fórmula (XII).

El compuesto de la fórmula (XII) está hidrolizado reaccionando con un ácido o la base convenientemente seleccionados como NaOH, TFA, y similares; en un solvente o mezcla convenientemente seleccionados de solventes como THF/metanol, DCE, DCM, y similares; producir el correspondiente compuesto de la fórmula (Ia).

Los compuestos de la fórmula (X) se pueden preparar según el proceso resumido en el Esquema 2.



Esquema 2

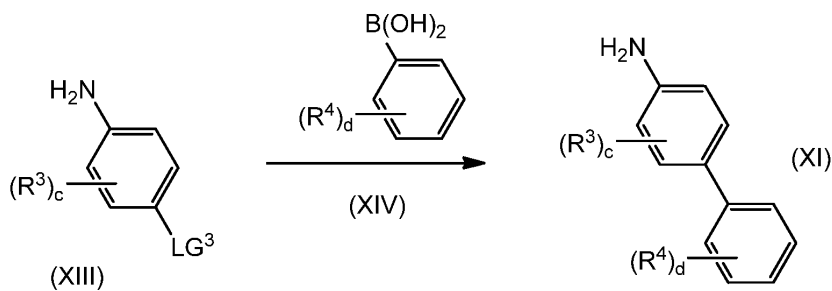
Por lo tanto, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (V), donde LG^1 es un grupo saliente convenientemente seleccionado como Br, Cl, I, y similares, preferiblemente bromo, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, reacciona con un compuesto convenientemente sustituido de la fórmula (VI), donde A^1 es un C_{1-4} alquilo convenientemente seleccionado como etilo, t-butilo, y similares; en presencia de una base orgánica convenientemente seleccionada como DIPEA, TEA, piridina, y similares, preferiblemente DIPEA; en presencia de un agente de acoplamiento convenientemente seleccionado tal como HATU, HOBT en combinación con EDCI, y similares; producir el correspondiente compuesto de la fórmula (VII).

El compuesto de la fórmula (VII) reacciona con un compuesto convenientemente sustituido de la fórmula (IXa), en donde R^A es hidrógeno o metilo, y donde X es un ácido borónico convenientemente seleccionado (es decir, $-B(OH)_2$) o un ester borónico convenientemente seleccionado, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de un catalizador de paladio convenientemente seleccionado como $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(dba)_2$, $Pd(Oac)_2$, y similares; en presencia de una base inorgánica convenientemente seleccionada como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , y similares; en un solvente o mezcla convenientemente seleccionados de solventes, como THF/agua, 1,4-dioxano/agua, etanol/tolueno, DME/agua, y similares; para obtener el correspondiente compuesto de la fórmula (X).

Alternativamente, donde el compuesto de la fórmula (VII) LG^1 es bromo, el compuesto de la fórmula (VII) puede reaccionar con pincolidiboron, un compuesto conocido, en presencia de un catalizador de paladio convenientemente seleccionado como $Pd(dppf)Cl_2$, y similares; en presencia de una base inorgánica convenientemente seleccionada como acetato de potasio, y similares; en un solvente orgánico convenientemente seleccionado como 1,4-dioxano, y similares; para obtener el correspondiente compuesto de la fórmula (VIII) donde bromo (LG^1) se convierte al correspondiente ester borónico pincol.

El compuesto de la fórmula (VIII) entonces reacciona con un compuesto convenientemente sustituido de la fórmula (IXb), donde R^A es hidrógeno o metilo, y donde LG^2 es un grupo saliente convenientemente seleccionado como Br, Cl, I, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparados por métodos conocidos, en presencia de un catalizador de paladio convenientemente seleccionado como $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(dba)_2$, $Pd(Oac)_2$, y similares; en presencia de una base inorgánica convenientemente seleccionada como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , y similares; en un solvente orgánico convenientemente seleccionado como THF/agua, 1,4-dioxano/agua, etanol/tolueno, DME/agua, y similares; para obtener el correspondiente compuesto de la fórmula (X).

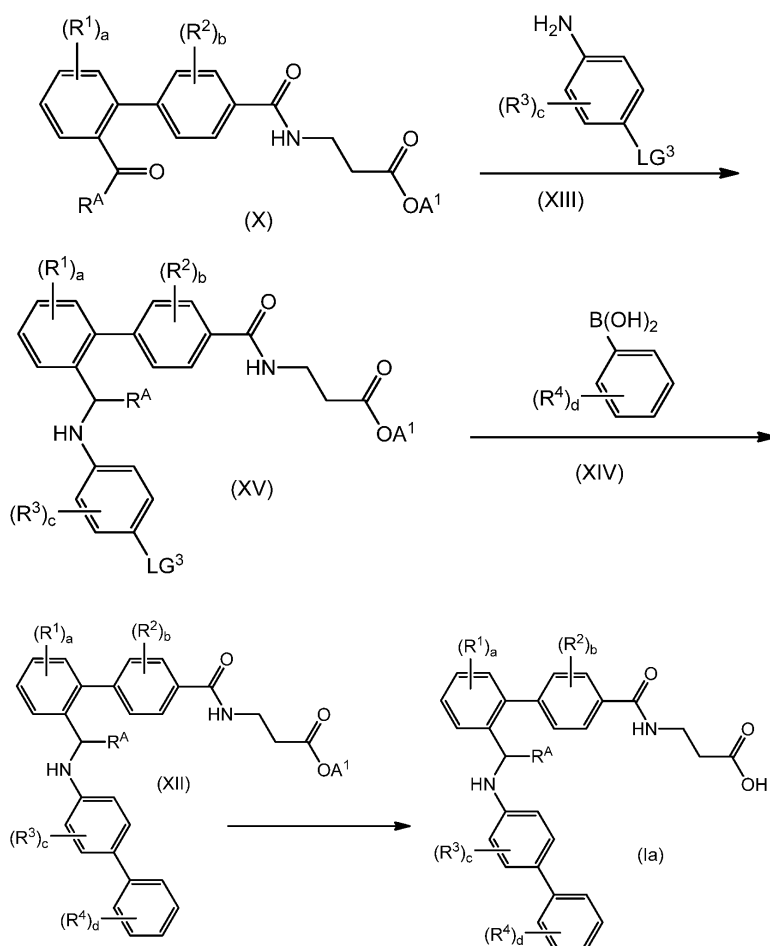
Los compuestos de la fórmula (XI) se pueden preparar según el proceso resumido en el Esquema 3 abajo.



Esquema 3

Por lo tanto, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XIII), donde LG^3 es un grupo saliente adecuadamente seleccionado como Br, Cl, I, y similares; reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XIV); en presencia de un catalizador de paladio seleccionado adecuadamente como Pd(dppf)Cl_2 , Pd(dba)_2 , Pd(Oac)_2 , y similares; en presencia de una adecuada base inorgánica seleccionada como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , y similares; en un disolvente orgánico debidamente seleccionado como, THF/agua, 1,4 -dioxano/agua, etanol y tolueno, DME/agua, y otras similares; para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (XI).

Los compuestos de la fórmula (I) donde L^1 se selecciona del grupo que consiste de $-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ se puede preparar según el proceso resumido en el Esquema 4.



Esquema 4

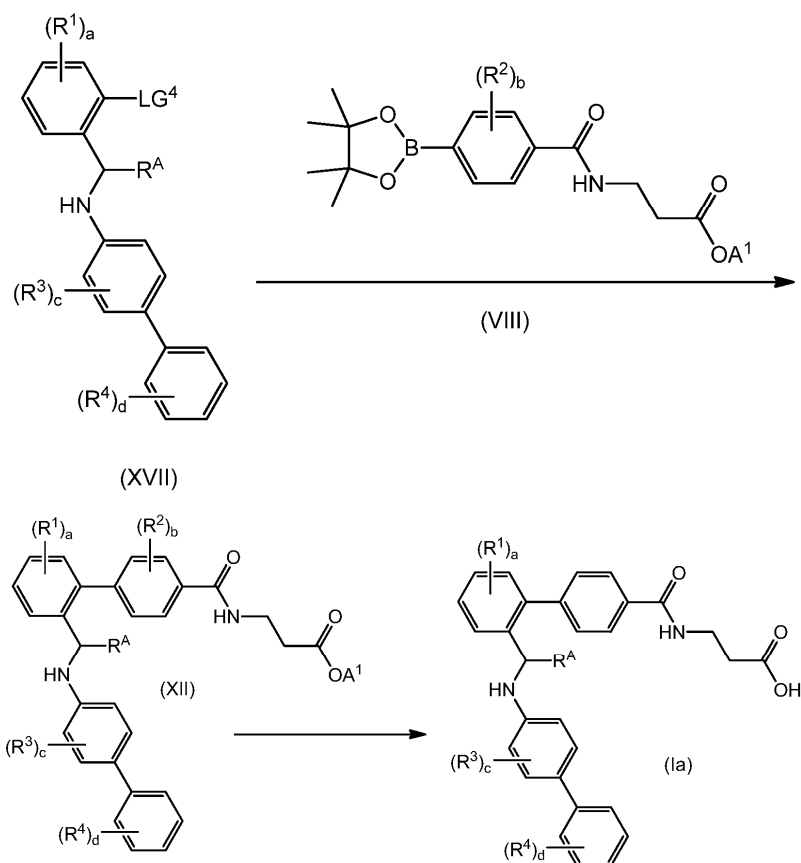
Alternativamente, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (X), donde R^A es hidrógeno o metilo, y donde A^1 es un C_{1-4} alquilo adecuadamente seleccionado, preferiblemente etilo o t-butilo, un compuesto preparado por ejemplo como el descrito en el Esquema 1 arriba, reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XIII), donde LG^3 es un grupo saliente adecuadamente seleccionado como Br, Cl, I, y

similares; en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado como triacetoxiborohidruro de sodio ($\text{NaBH}(\text{Oac})_3$), cianoborohidruro de sodio, y similares; en presencia de un ácido adecuadamente seleccionado o de ácido Lewis como ácido acético, tetracloruro de titanio, y similares; en un solvente un solvente orgánico convenientemente seleccionado como DCE, DCM, THF, y similares; para obtener el correspondiente compuesto de la fórmula (XV).

El compuesto de la fórmula (XV) entonces reacciona con un compuesto convenientemente sustituido de la fórmula de ácido borónico (XIV), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de un catalizador de paladio adecuadamente seleccionado como $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}(\text{Oac})_2$, y similares; en presencia de una base inorgánica convenientemente seleccionada como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , y similares; en un solvente orgánico convenientemente seleccionado como THF/agua, 1,4-dioxano/agua, etanol/tolueno, DME/agua, y similares; para obtener el correspondiente compuesto de la fórmula (XII).

El compuesto de la fórmula (XII) está hidrolizado reaccionando con un ácido o la base convenientemente seleccionados como NaOH , TFA, y similares; en un solvente o mezcla convenientemente seleccionados de solventes como THF/metanol, DCE, DCM, y similares; para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula (Ia).

Los compuestos de la fórmula (I) donde L1 se selecciona del grupo que consiste de $-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ se puede preparar alternativamente según el proceso resumido en el Esquema 5.

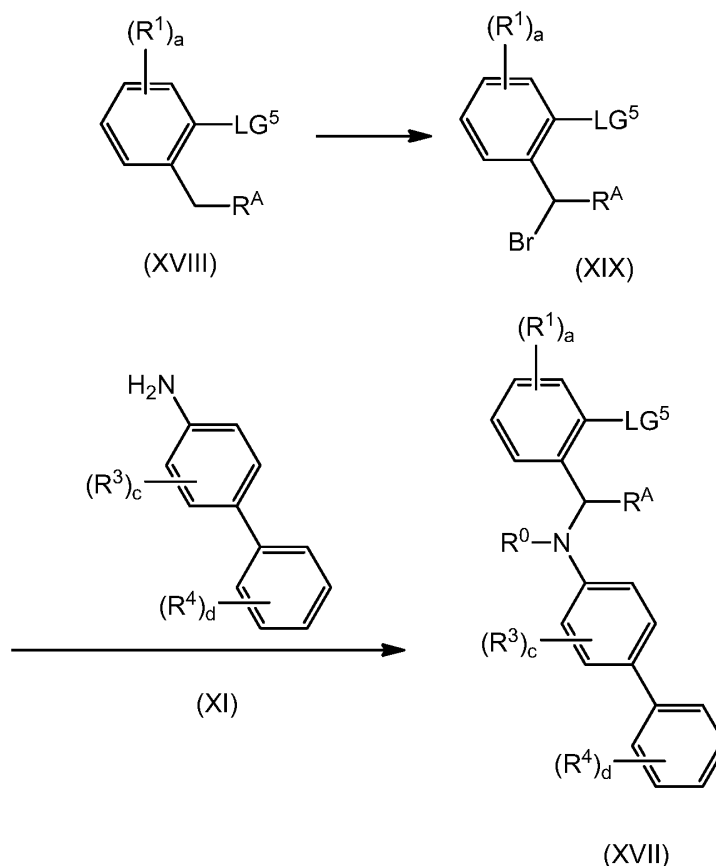


Esquema 5

Alternativamente, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XVII), donde R^A es hidrógeno o metilo, y donde LG^4 es un grupo saliente seleccionado adecuadamente como Br, Cl, I, y similares, reacciona con un compuesto adecuadamente seleccionado de la fórmula (VIII), donde A^1 es C_{1-4} alquilo adecuadamente seleccionado, preferiblemente etilo o t- butilo, preparado por ejemplo, como se describió en el Esquema 2 arriba; en presencia de un catalizador de paladio adecuadamente seleccionado como $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}(\text{Oac})_2$, y similares; en presencia de una base inorgánica seleccionada adecuadamente como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , y similares; i en un solvente orgánico seleccionado adecuadamente como THF/agua, 1,4-dioxano/agua, etanol/tolueno/agua, DME/agua, y similares; para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula (XII).

El compuesto de la fórmula (XII) está hidrolizado reaccionando con un ácido o la base convenientemente seleccionados como NaOH , LiOH , TFA, y similares; en un solvente o mezcla convenientemente seleccionados de solventes como THF/metanol, DCE, DCM, y similares; para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula (Ia).

Los compuestos de la fórmula (XVII) se pueden preparar según el proceso resumido en el Esquema 6 abajo.

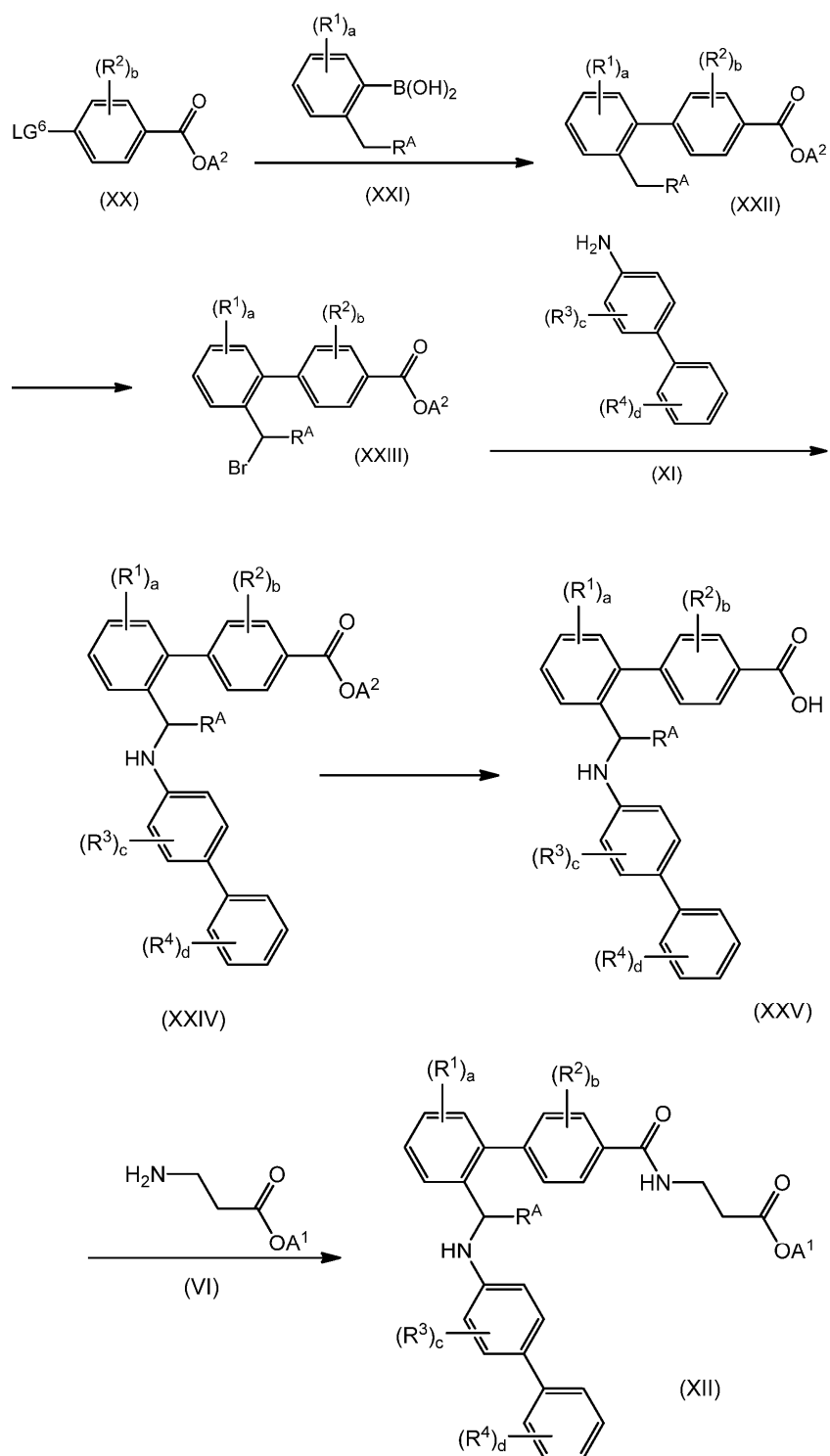


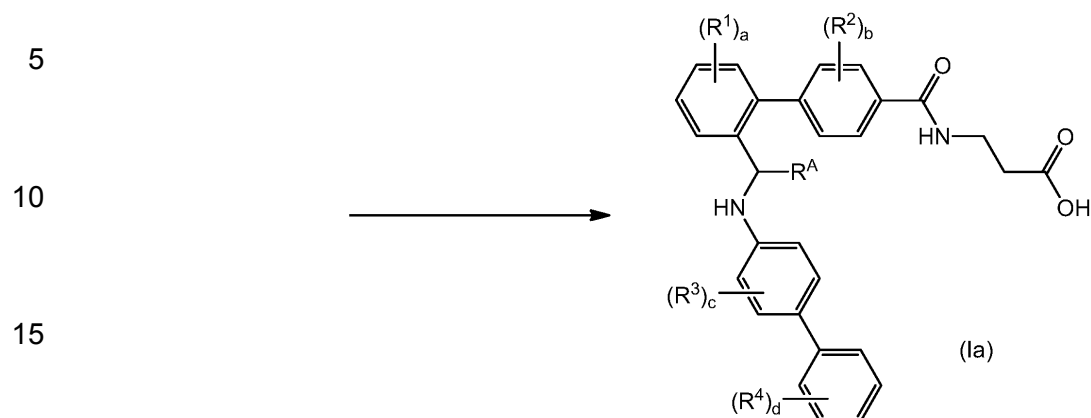
Esquema 6

Alternativamente, un compuesto sustituido adecuadamente de la fórmula (XVIII), donde R^A es hidrógeno o metilo, y en donde LG^5 es un grupo saliente convenientemente seleccionado como Br, Cl, I, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, son reaccionan con una fuente convenientemente seleccionada de bromo como NBS, dibromodimetilidantoin, y similares; en la presencia de un iniciador radical convenientemente seleccionado como peróxido de benzoilo, AIBN, y similares; en un solvente seleccionado adecuadamente como benceno, dicloroetano, diclorobenceno, y similares; preferiblemente a una temperatura en el rango de aproximadamente 65°C a aproximadamente 80°C; para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula (XIX).

El compuesto de la fórmula (XIX) reacciona con un compuesto convenientemente sustituido de la fórmula (XI), preparado por ejemplo como descrito en el Esquema 3 arriba, en presencia de una base convenientemente seleccionada, orgánica o inorgánica como TEA, DIPEA, K_2CO_3 , carbonato de sodio, carbonato de cesio y similares; en un solvente orgánico convenientemente seleccionado como DMF, NMP, y similares; para obtener el correspondiente compuesto de la fórmula (XVII).

Los compuestos de la fórmula (I) donde $L1$ se selecciona del grupo que consiste de $-CH_2-$ y $-CH(CH_3)-$ se puede preparar alternativamente según el proceso resumido en el Esquema 7, abajo.





Esquema 7

Alternativamente, un compuesto sustituido adecuadamente de la fórmula (XX), donde LG⁶ es un grupo saliente seleccionado adecuadamente como Br, Cl, I, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, reacciona con un compuesto de ácido borónico sustituido adecuadamente de la fórmula (XXI), donde R^A es hidrógeno o metilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de un catalizador de paladio seleccionado adecuadamente como Pd(dppf)Cl₂, Pd(dba)₂, Pd(OAc)₂, y similares; en presencia de una base inorgánica seleccionada adecuadamente como K₂CO₃, Na₂CO₃, y similares; en un solvente orgánico seleccionado adecuadamente como THF/agua, 1,4-dioxano/agua, etanol/tolueno, DME/agua, y similares; para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula (XXII).

El componente de la fórmula (XXII) reacciona con una fuente seleccionada adecuadamente de bromo como NBS, dibromodimetilhidantoin, y similares; en presencia de un iniciador de radical seleccionado adecuadamente como benzol peróxido, AIBN, y similares; en un solvente seleccionado adecuadamente como benceno, 1,1-dicloroetano, diclorobenceno, y similares; preferiblemente a una temperatura de aproximadamente 80°C; para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula (XXIII).

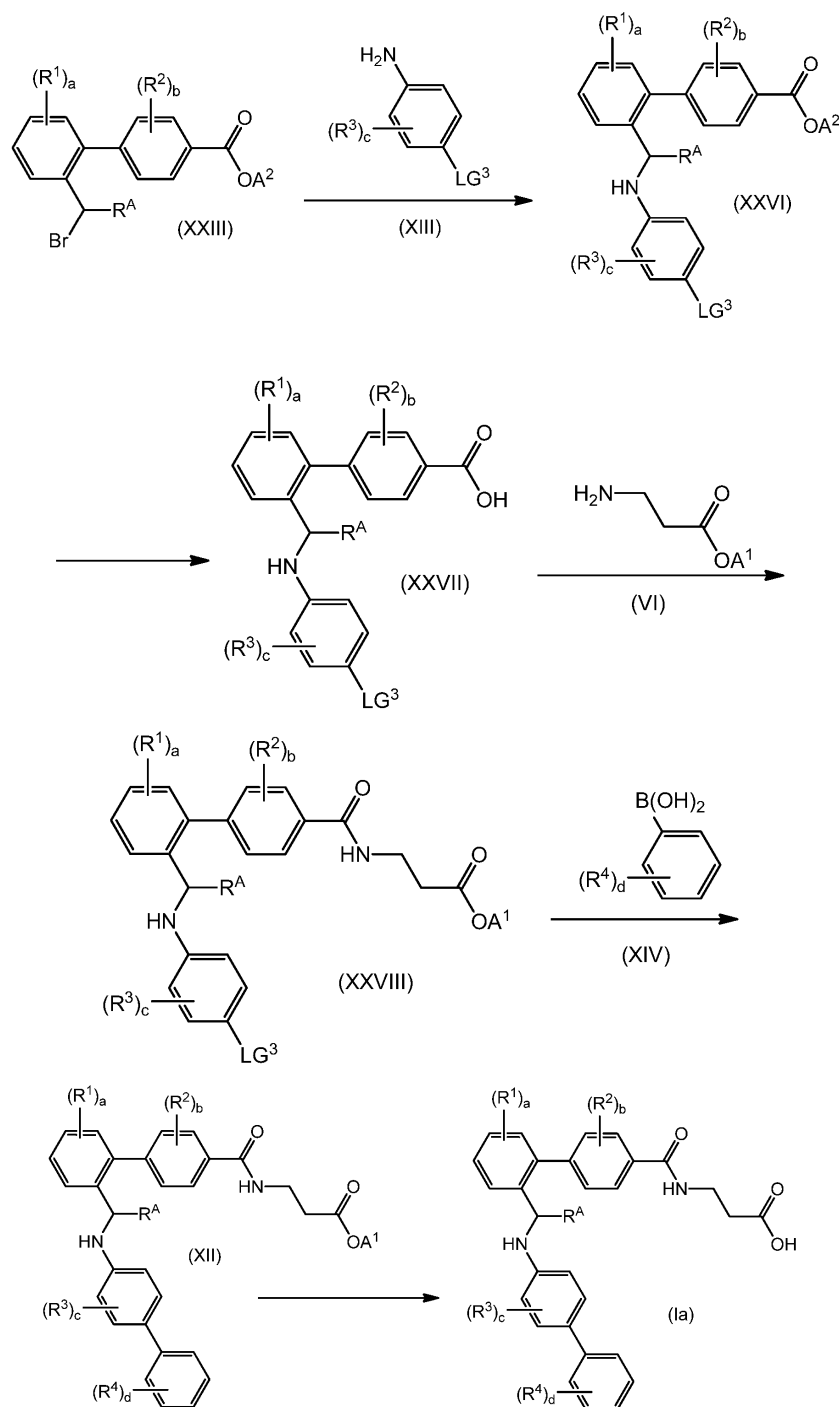
El componente de la fórmula (XXIII) reacciona con un compuesto sustituido adecuadamente de la fórmula (XI), preparado por ejemplo como se describe en el Esquema 3 arriba; en presencia de una base orgánica o inorgánica seleccionada adecuadamente como TEA, DIPEA, K₂CO₃, carbonato sódico, carbonato de cesio, y similares; en un solvente orgánico seleccionado adecuadamente como DMF, NMP, y siguientes; para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula (XXIV).

El compuesto de la fórmula (XXIV) reacciona con una base seleccionada adecuadamente como NaOH, KOH, LiOH, y similares; en un solvente o mezcla de solventes convenientemente seleccionados como THF/metanol, y similares; para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula (XXV).

El compuesto de la fórmula (XXV) reacciona con un compuesto sustituido adecuadamente de la fórmula (VI), donde A¹ es C₁₋₄alquilo seleccionado adecuadamente, preferiblemente etilo o t-butilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de una base orgánica seleccionada adecuadamente como DIPEA, TEA, piridina, y similares, preferiblemente DIPEA; en presencia de un agente de acoplamiento seleccionado adecuadamente como HATU, HOBT en combinación con EDCI, y similares; en un solvente seleccionado adecuadamente como THF, DMF, y similares; para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula (XII).

El compuesto de la fórmula (XII) está hidrolizado reaccionando con un ácido o la base convenientemente seleccionados como NaOH, TFA, y similares; en un solvente o mezcla convenientemente seleccionados de solventes como THF/metanol, DCE, DCM, y similares; para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula (Ia).

Los compuestos de la fórmula (I) donde L¹ se selecciona del grupo que consiste de -CH₂- y -CH(CH₃)- se puede preparar alternativamente según el proceso resumido en el Esquema 8, abajo.



Esquema 8

Por consiguiente, un compuesto convenientemente sustituido de la fórmula (XXIII), donde R^A es hidrógeno o metilo y donde A^2 es un C_{1-4} alquilo convenientemente seleccionado, preferiblemente etilo o t-butilo, preparado por ejemplo como se describe en el Esquema 7 abajo, reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XIII), donde LG^2 es un grupo saliente seleccionado adecuadamente como Br, Cl, I, y similares; en presencia de una base orgánica o inorgánica seleccionada adecuadamente como TEA, DIPEA, K_2CO_3 , carbonato sódico, carbonato de cesio, y similares; en un solvente orgánico seleccionado adecuadamente como DMF, NMP, y similares; para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula; para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula (XXVI).

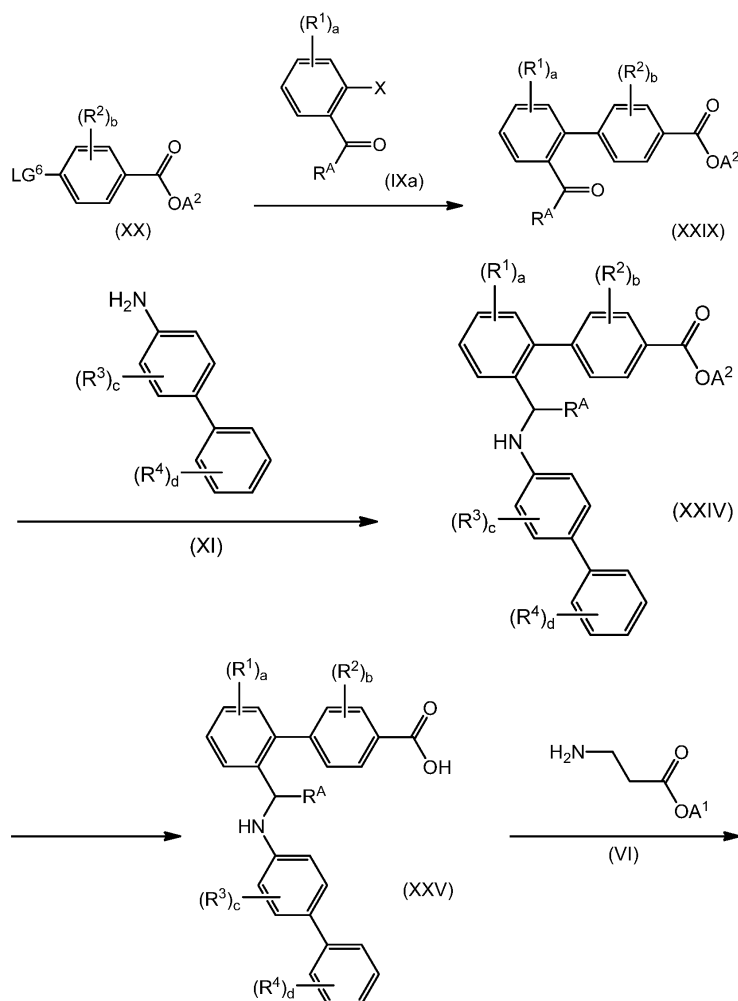
El compuesto de la fórmula (XXVI) reacciona con una base seleccionada adecuadamente como NaOH, KOH, LiOH, y similares; en un solvente o mezcla de solventes convenientemente seleccionados como THF/metanol, y similares; para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula (XXVII).

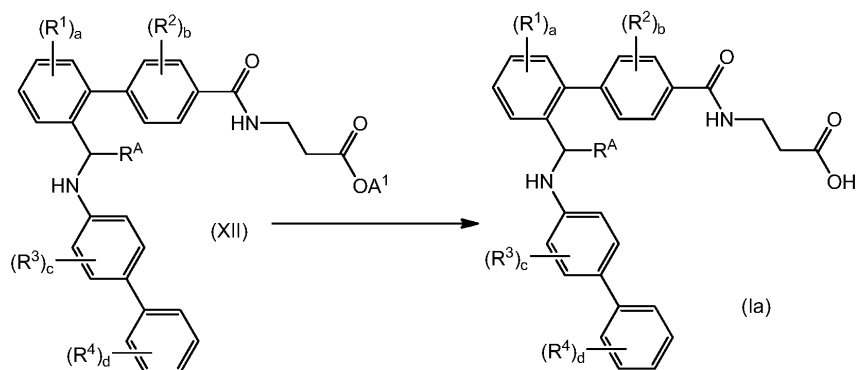
El compuesto de la fórmula (XXVII) reacciona con un compuesto convenientemente sustituido de la fórmula (VI), donde A^1 es un C_{1-4} alquilo convenientemente seleccionado, preferiblemente etilo o t-butilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de una base orgánica convenientemente seleccionada como DIPEA, TEA, piridina, y similares, preferiblemente DIPEA; en presencia de un agente de acoplamiento seleccionado convenientemente como HATU, HOBt en combinación con EDCI, y similares; en un solvente convenientemente seleccionado como THF, DMF, y similares; para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula (XXVIII).

El compuesto de la fórmula (XXVIII) entonces reacciona con un compuesto convenientemente sustituido de la fórmula de ácido borónico (XIV), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de un catalizador de paladio adecuadamente seleccionado como $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(dba)_2$, $Pd(OAc)_2$, y similares; en presencia de una base inorgánica convenientemente seleccionada como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , y similares; en un solvente orgánico convenientemente seleccionado como THF/agua, 1,4-dioxano/agua, etanol/tolueno, DME/agua, y similares; para obtener el correspondiente compuesto de la fórmula (XII).

El compuesto de la fórmula (XII) está hidrolizado reaccionando con un ácido o la base convenientemente seleccionados como NaOH, TFA, y similares; en un solvente o mezcla convenientemente seleccionados de solventes como THF/metanol, DCE, DCM, y similares; para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula (Ia).

Los compuestos de la fórmula (I) donde $L1$ se selecciona del grupo que consiste de $-CH_2-$ y $-CH(CH_3)-$ se puede preparar según el proceso resumido en el Esquema 9.





Esquema 9

Por lo que, un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula (XX), donde LG^6 es un grupo saliente adecuadamente seleccionado como Br, C, I, y similares, y donde A^2 es C_{1-4} alquilo seleccionado adecuadamente, preferiblemente metilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, reacciona con un compuesto convenientemente sustituido de la fórmula (Ixa), donde R^A es hidrógeno o metilo, y donde X es un ácido borónico convenientemente seleccionado (es decir, $-B(OH)_2$) o un éster borónico convenientemente seleccionado, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de un catalizador de paladio convenientemente seleccionado como $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(dba)_2$, $Pd(Oac)_2$, y similares; en presencia de una base inorgánica convenientemente seleccionada como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , y similares; en un solvente o mezcla convenientemente seleccionados de solventes, como THF/agua, 1,4-dioxano/agua, etanol/tolueno, DME/agua, y similares; para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula (XXIX).

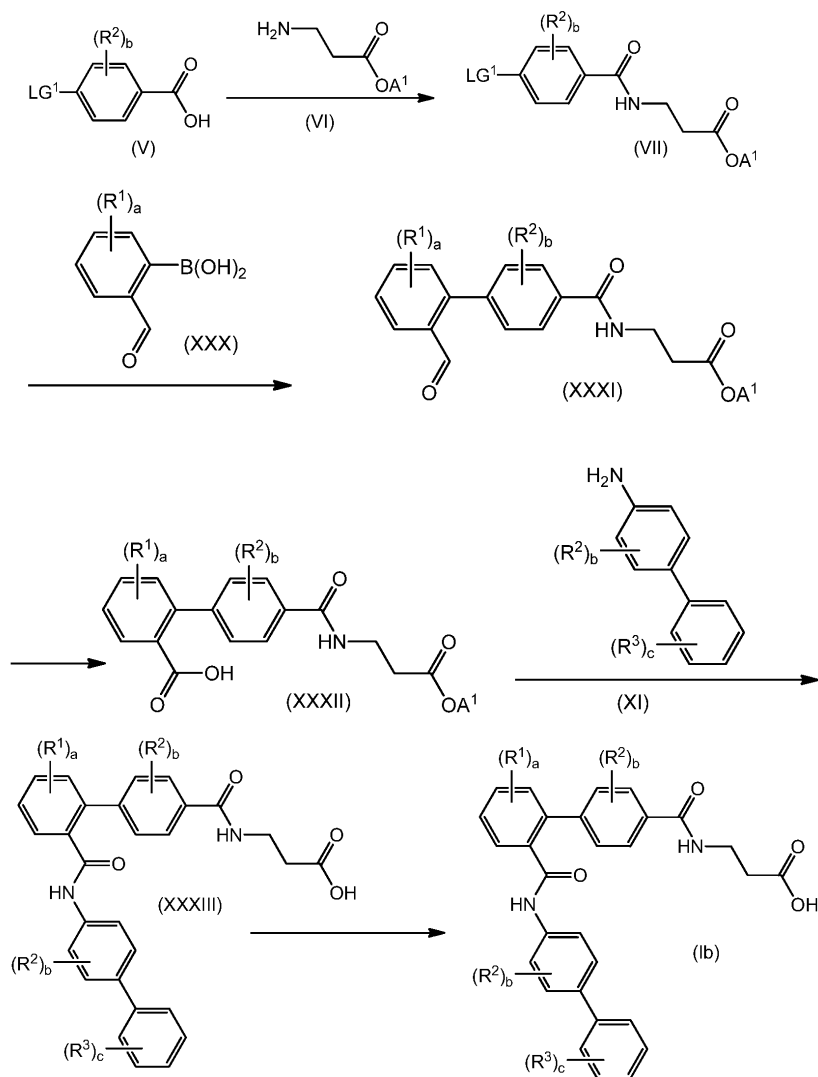
El compuesto de fórmula (XXIX) reacciona con un compuesto convenientemente sustituido de la fórmula (XI), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, por ejemplo como el descrito en el Esquema 3 abajo, en presencia de un agente de acoplamiento convenientemente seleccionado como triacetoxiborohidruro de sodio ($NaBH(Oac)_3$), cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, y similares; en presencia de un ácido o ácido de Lewis convenientemente seleccionado como ácido acético, tetracloruro de titanio, y similares; en un solvente orgánico convenientemente seleccionado como DCE, DCM, THF, y similares; para obtener el correspondiente compuesto de la fórmula (XXIV).

El compuesto de la fórmula (XXIV) reacciona con una base seleccionada adecuadamente como NaOH, KOH, LiOH, y similares; en un solvente o mezcla de solventes convenientemente seleccionados como THF/metanol, y similares; para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula (XXV).

El compuesto de la fórmula (XXV) reacciona con un componente sustituido convenientemente de la fórmula (VI), donde A^1 es un C_{1-4} alquilo seleccionado adecuadamente, preferiblemente etilo o t-butilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de una base orgánica seleccionada adecuadamente como DIPEA, TEA, piridina, y similares, preferiblemente DIPEA; en presencia de un agente de acoplamiento seleccionado adecuadamente como HATU, HOBt en combinación con EDCI, y similares; en un solvente seleccionado adecuadamente como THF, DMF, y similares; para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula (XII).

El compuesto de la fórmula (XII) está hidrolizado reaccionando con un ácido o la base convenientemente seleccionados como NaOH, TFA, y similares; en un solvente o mezcla convenientemente seleccionados de solventes como THF/metanol, DCE, DCM, y similares; para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula (Ia).

Los compuestos de la fórmula (I) donde L 1 es $-C(O)-$ se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Plan 10 a continuación.



Esquema 10

Por consiguiente, un compuesto convenientemente sustituido de la fórmula (V), donde LG^1 es un grupo saliente convenientemente seleccionado como Br, Cl, I, y similares, preferiblemente bromo, un compuesto conocido o un compuesto preparados por métodos conocidos, reaccionan con un compuesto convenientemente sustituido de la fórmula (VI), donde A^1 es un C1-4alquilo convenientemente seleccionado como etilo, el t-butilo, y similares; en presencia de una base orgánica convenientemente seleccionada como DIPEA, TEA, piridina, y similares, de preferencia DIPEA; en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado como HATU, HOBT en combinación con EDCI, y similares; para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (VII).

El compuesto de la fórmula (VII) entonces reacciona con un compuesto convenientemente sustituido de la fórmula (XXX), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de un catalizador de paladio adecuadamente seleccionado como $Pd(dppf)Cl_2$, $Pd(dba)_2$, $Pd(Oac)_2$, y similares; en presencia de una base inorgánica convenientemente seleccionada como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , y similares; en un solvente orgánico convenientemente seleccionado como THF/agua, 1,4-dioxano/agua, etanol/tolueno, DME/agua, y similares; para obtener el correspondiente compuesto de la fórmula (XXXI).

El compuesto de la fórmula (XXXI) reacciona con un agente oxidante seleccionado adecuadamente como $KmnO_4$, y similares; en un solvente o mezcla de solventes convenientemente seleccionados como mezcla de acetona/agua, y similares; para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula (XXXII).

El componente de la fórmula (XXXIII) reacciona con un compuesto sustituido adecuadamente de la fórmula (XI), preparado por ejemplo como se describe en el Esquema 3 arriba; en presencia de una base orgánica seleccionada adecuadamente como DIPEA, TEA, piridina, y similares, de preferencia DIPEA; en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado como HATU, HOBT en combinación con EDCI, y similares; en

un solvente seleccionado adecuadamente como THF, DMF, y similares; para obtener el correspondiente compuesto de la fórmula (XXXIII).

- 5 El compuesto de la fórmula (XXXIII) está hidrolizado reaccionando con un ácido o base convenientemente seleccionados como NaOH, TFA, y similares; en un solvente o mezcla convenientemente seleccionados de solventes como THF/metanol, DCE, DCM, y similares; para obtener el compuesto correspondiente de la fórmula (Ib).

Composiciones farmacéuticas

- 10 La presente invención incluye además composiciones farmacéuticas que contienen uno o más componentes de la fórmula (I) con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descrita aquí como el ingrediente activo, se puede preparar mezclando íntimamente el compuesto o los compuestos con un portador farmacéutico según las técnicas de composición farmacéutica convencionales. El portador puede tomar una gran variedad de formas que dependen de la ruta deseada de administración (por ejemplo, oral, parenteral). Así para preparativos orales líquidos como suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos convenientes incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparativos orales sólidos, como polvos, cápsulas y comprimidos, los portadores y los aditivos incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulados, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Los preparativos orales sólidos también se pueden revestir con sustancias como azúcares o ser de recubrimiento entérico para ajustar el lugar principal de la absorción. Para la administración parenteral, el portador consistirá generalmente en agua estéril y otros ingredientes que se pueden añadir para aumentar la solubilidad o la conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables también se pueden preparar utilizando portadores acuosos junto con aditivos apropiados.

- 25 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como el ingrediente activo son íntimamente incorporados con un portador farmacéutico según las técnicas de composición farmacéuticas convencionales, que el portador puede tomar una amplia 10 variedad de formas que dependen de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral así como intramuscular. En la preparación de las composiciones orales en forma de dosis, no se puede emplear ninguno de los medios habituales farmacéuticos. Por lo tanto, en el caso de preparativos líquidos orales, como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparativos orales sólidos como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos, y tabletas, los portadores y aditivos convenientes incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulados, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Debido a su facilidad en la administración, las píldoras y las cápsulas representan la forma unitaria más ventajosa de dosificación oral, en cuyo caso los portadores farmacéuticos se emplean obviamente. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o con recubrimiento por técnicas estándar. Para parenteral, el portador se compondrá generalmente de agua estéril, a través de otros ingredientes, por ejemplo, se pueden incluir para objetivos como ayudar a la solubilidad o para la conservación. Las suspensiones inyectables también se pueden preparar, en cuyo caso, se pueden emplear, portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas aquí, contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg o cualquier cantidad o gama de estas, y se puede dar en una dosis de aproximadamente 0.01 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día, o cualquier cantidad o gama de estas, preferiblemente de aproximadamente 0.1 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, o cualquier cantidad o gama de estas, preferiblemente de aproximadamente 0.05 mg/kg/día a aproximadamente 15 mg/kg/día, o cualquier cantidad o gama de estas. Las dosis pueden variar, sin embargo, dependiendo del requisito de los pacientes, la severidad de la condición a ser tratada y el compuesto a emplear. Se puede emplear la utilización de la administración diaria o dosificación post-periódica.

- 55 Estas composiciones están preferentemente en formas de dosificación unitaria como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones parenterales estériles o suspensiones, aerosoles dosificadores o aerosoles líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; por vía oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Por otra parte, la composición se puede presentar en un formato adecuado para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, como el decanoate en forma de sal, se puede adaptar para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de comprimidos convencionales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcio o resinas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la invención presente, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como los homogéneos, quiere decir que el ingrediente activo se dispersa uniformemente en toda la composición, de modo que la

composición se puede dividir fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida entonces se subdivide en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg, o cualquier cantidad o gama en la misma, del ingrediente activo de la invención presente. Los comprimidos o píldoras de la composición innovadora se pueden recubrir o de lo contrario se complica para proporcionar una forma de dosificación dando la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden estar formados por una dosificación interna y un componente de dosificación externo, siendo este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente pase intacto al duodeno o que se retrase en la liberación. Se puede utilizar una variedad de materiales para tales capas o baños entéricos, tales materiales incluyen un número de ácidos poliméricos con 5 tales materiales como laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en que las composiciones novedosas de la invención presente se pueden integrar para la administración oral o por inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes convenientemente condimentados, suspensiones acuosas o aceitosas, y emulsiones condimentadas con aceites comestibles como aceite de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. La dispersión adecuada o los agentes de suspensión para suspensiones acuosas, incluyen resinas naturales y sintéticas, tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrán, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

El método de tratamiento de afecciones, enfermedades, o trastornos descritos en la presente invención también se pueden llevar a cabo mediante una composición farmacéutica que comprende los compuestos como se define aquí y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto, o de cualquier cantidad o la gama en la misma; preferiblemente de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 500 mg del compuesto, o de cualquier cantidad o gama en la misma, y se puede constituir en cualquier forma apropiada del modo de administración seleccionado. Los portadores incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, pero no limitados a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, flavorizantes, edulcorantes, conservantes, tintes, y baños. Las composiciones apropiadas para la administración oral incluyen formas sólidas, como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (cada uno incluye fórmulas de liberación inmediata, liberación cronometrada y liberación sostenida), gránulos, y polvos, y formas líquidas, como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones, y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

Ventajosamente, los compuestos de la invención presente se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la suma de la dosis diaria se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la invención presente se pueden administrar de forma intranasal a través del uso tópico de vehículos convenientes intranasales, o a través de parches transdérmicos muy conocidos por los expertos normales en la técnica. Para administrarse en forma de un sistema de entrega transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante el régimen de dosificación.

Por ejemplo para la administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente activo del fármaco se puede combinar con un portador oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable inerte como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla resultante aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes. Los aglutinantes convenientes incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, resinas naturales y sintéticas como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, celulosa de metilo, agar, bentonita, resina de xantana y similares.

Las formas líquidas en suspensiones aromatizadas o agentes dispersantes como resinas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilo- celulosa y similares. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Los preparativos isotónicos que contienen generalmente conservantes convenientes se emplean cuando se desea la administración intravenosa.

Para preparar una composición farmacéutica de la invención presente, un compuesto de la fórmula (I) como el ingrediente activo es íntimamente incorporado con un portador farmacéutico según las técnicas de composición farmacéuticas convencionales, que el portador puede tomar una amplia variedad de formas que dependen de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo, oral o parenteral). Los portadores farmacéuticamente aceptables convenientes son muy conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en El manual de excipientes farmacéuticos, publicado por la Asociación Farmacéutico norteamericana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

Los métodos de formular composiciones farmacéuticas han sido descritas en numerosas publicaciones como Formas de dosis farmacéuticas: Comprimidos, Segunda Edición, revisado y ampliado, Volúmenes 1-3, redactado por Lieberman et al; Formas de dosificaciones farmacéuticas: Medicaciones parenterales, Volúmenes 1-2,

redactado por Avis et al; y Formas de dosificaciones farmacéuticas: Sistemas dispersos, Volúmenes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones precedentes y según los regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que tratamiento de las condiciones, trastornos o enfermedades, que se mejoren contrariando un receptor de glucagon lo requiera.

La dosis diaria de los productos se puede variar sobre una gran variedad de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10.000 mg por humano adulto por día, o por cualquier cantidad o gama en la misma. Para la administración oral, las composiciones que se proporcionan preferiblemente en forma de pastillas contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente a ser tratado. Una cantidad efectiva del medicamento se suministra comúnmente en un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso por día, cualquier cantidad o gama en la misma. Preferiblemente, la gama es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000,0 mg/kg del peso del cuerpo por día, o por cualquier cantidad o gama en la misma. Más preferiblemente, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50,0 mg/kg de peso por día, o por cualquier cantidad o gama en la misma. Más preferiblemente, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25,0 mg/kg del peso del cuerpo por día, o por cualquier cantidad o gama en la misma. Más preferiblemente, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 mg/kg del peso del cuerpo por día, o por cualquier cantidad o gama en la misma. Más preferiblemente, de aproximadamente 0,75 a aproximadamente 7,5 mg/kg del peso del cuerpo por día, o por cualquier cantidad o gama en la misma. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día.

Las dosis óptimas para administrarse pueden ser determinadas fácilmente por esos expertos en la técnica, y variará con el compuesto particular utilizado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de la administración, y el adelantamiento de la condición de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular a ser tratado, inclusive la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de la administración, tendrán como resultado la necesidad de ajustar las dosis.

Un experto en la técnica reconocerá eso, en ambos ensayos in vivo y in vitro utilizando células adecuadas, conocidas y generalmente aceptadas y/o modelos de animales son predictivos de la capacidad de una sustancia para tratar o prevenir una enfermedad.

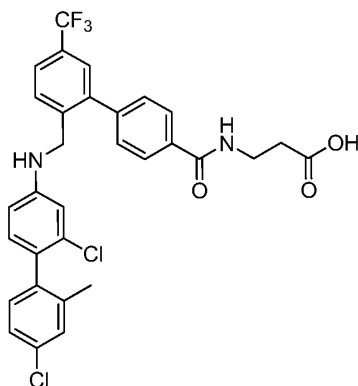
Un experto en la técnica reconocerá además que los ensayos clínicos humanos incluyendo primeros ensayos, variación de dosis y ensayos eficaces, en pacientes sano y / o aquellos que sufren de un trastorno dado, pueden completarse de acuerdo a los métodos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

Ejemplos de síntesis

Los ejemplos siguientes se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no se piensan y no se deben interpretar para limitar en ninguna manera el conjunto de la invención que se expone en las reivindicaciones que siguen después. En los ejemplos que siguen aquí, el número del Ejemplo corresponde al número del compuesto (ID), como se enumera en la Tabla 1, arriba.

En los Ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis están enumerados como haber sido aislados como un residuo. Se entiende por un experto ordinario en la técnica que el término "residuo" no se limita al estado físico en el que el producto fue aislado y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, espuma, resina, jarabe, y similares.

Ejemplo 1: 3-(2'-(((2,4'-dicloro-2'-metilo-[1,1'-bifenilo]-4-il)amino)metilo)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-4-ilcarboxamido)ácido propanoico



PASO A: 2,4'-dicloro-2'-metilo-[1,1'-bifenilo]-4-amino

3-Cloro-4-yodoanilina (3,0 g, 11,8 mmol), (4-cloro-2-metilfenil)ácido borónico (2,4 g, 14,2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,0 g, 1,2 mmol), y K₂CO₃ (3,3 g, 23,7 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (40 mL) y agua (10 mL) y la mezcla resultante se calienta a 80 °C. Después de 16 h la mezcla resultante se ha enfriado a temperatura ambiente, diluido con EtOAc, lavada con agua y salmuera, seca (Na₂SO₄), y envasado en seco en gel de sílice. La cromatografía de columna dio título al compuesto.

PASO B: 2-bromo-1-(bromometilo)-4-(trifluorometil)benceno

Benzoyl peroxide sólido (1,5 g, 6,3 mmol) se añadió a una solución de benceno (200 mL) de 2-bromo-1-metilo-4-(trifluorometil)benceno (10,0 g, 41,8 mmol) y RN (8,2 g, 46,0 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo. Después de 16 h la mezcla resultante se enfría, se diluye con Acoet, lavada con agua y salmuera, secada (Na₂SO₄), y empaquetada seca sobre gel de sílice. La cromatografía de columna dio título al compuesto.

PASO C: N-(2-bromo-4-(trifluorometil)bencilo)-2,4'-dicloro-2'-metilo-[1,1'-bifenilo]-4-amino

2-Bromo-1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (2,0 g, 6,3 mmol), 2,4'-dicloro-2'-metilo-[1,1'-bifenilo]-4-amino (1,7 g, 6,9 mmol), y K₂CO₃ (1,3 g, 9,4 mmol), se diluyeron con DMF (20 mL) y calentados a 80 °C. Después de 3 h la mezcla resultante se ha diluido con EtOAc, lavada con agua y salmuera, seca (Na₂SO₄), y envasada en seco en gel de sílice. La cromatografía de columna dio título al compuesto.

PASO D: metilo 2' - (((2,4' -dicloro-2' -metilo-[1,1' -bifenilo] -4-il)amino)metilo)-5- (trifluorometil) - [1,1' -bifenilo] -4-carboxilato

N-(2-bromo-4-(trifluorometil)bencilo)-2,4'-dicloro-2'-metilo-[1,1'-bifenilo]-4-amino (324 mg, 0,66 mmol), (4-(metoxicarbonil)fenil) ácido borónico (143 mg, 0,80 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (54 mg, 0,07 mmol), y K₂CO₃ (183 mg, 1,33 mmol) fueron disueltos en 1,4-dioxano (6 mL) y agua (1,5 mL) y la mezcla resultante se calienta a 80 °C. Después de 16 h la mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente, diluida con EtOAc, lavada con agua y salmuera, seca (Na₂SO₄), y envasada en seco en gel de sílice. La cromatografía de columna dio título al compuesto.

PASO E: 2'-(((2,4'-dicloro-2'-metilo-[1,1'-bifenilo]-4-yl)amino)metilo)-5'- (trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-4-ácido carboxílico

Una solución acuosa 3M de NaOH (0,6 mL, 1,8 mmol) se añade a un THF (3 mL) y MeOH (1,5 mL) solución de metilo 2' - (((2,4' -dicloro-2' -metilo-[1,1' -bifenilo] -4-yl)amino)metilo)-5- (trifluorometil) - [1,1' -bifenilo] -4-carboxilato (326 mg, 0,6 mmol) y la mezcla homogénea resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se suspendió en agua, y acidificada con 2 M HCl. La precipitación resultante se filtró, se secó al vacío, y se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto del título.

PASO F: etilo 3-(2'-(((2,4'-dicloro-2'-metilo-[1,1'-bifenilo]-4-yl)amino)metilo)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-4-ylcarboxamido)propanoico

HATU sólido (221 mg, 0,58 mmol) se añadió a una solución DMF (2 mL) de 2' - (((2,4' -dicloro-2' -metilo-[1,1' -bifenilo] -4-yl)amino)metilo)-5' - (trifluorometil) - [1,1' -bifenilo] -4-ácido carboxílico (280 mg, 0,53 mmol), *i* - Pr₂Puro (0,46 mL, 2,64 mmol), y (β-ester etílico alanina clorhidrato (89 mg, 0,58 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 45 °C. Después de 16 h la mezcla resultante fue diluida con EtOAc, lavada con agua y salmuera, seca (Na₂SO₄), concentrado y purificada mediante cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO G: 3-(2'-(((2,4'-dicloro-2'-metilo-[1,1'-bifenilo]-4-yl)amino)metilo)- 5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-4-ylcarboxamido)ácido propanoico

Una solución acuosa 3M de NaOH (0,4 mL, 1,2 mmol) se añade a un THF (2 mL) y MeOH (1 mL) solución de etilo 3-(2' - (((2,4' -dicloro-2' -metilo-[1,1' -bifenilo] -4-yl)amino)metilo)-5- (trifluorometil) - [1,1' -bifenilo] -4-ylcarboxamido)propanoato (260 mg, 0,4 mmol) y la consiguiente mezcla homogénea se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se suspendió en agua, y acidificada con 2 M HCl. El precipitado resultante se filtró, se secó al vacío, y se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto del título.

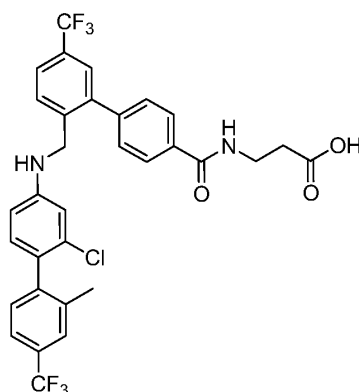
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 - 8.72 (m, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.07 Hz, 2H), 7.70 - 7.85 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.83 Hz, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.18 - 7.27 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.07 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H), 6.68 - 6.75 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.44 - 3.51 (m, 2H), 2.50 - 2.58 (m, 2H), 2.02 (s, 3H); MS *m/z* 601 (M+H).

Ejemplo 2: 3-(2'-(((2-cloro-2'-metilo-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-4-il)amino)metilo)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-4-ilcarboxamido)ácido propanoico

5

10

15



PASO A: metilo 2'-formil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-4-carboxilato

20

2-bromo-4-(trifluorometil)benzaldehído (1.0 g, 4.0 mmol), (4-(metoxycarbonil)fenil) ácido borónico (854 mg, 4.7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (324 mg, 0.4 mmol), y K₂CO₃ (1.1 g, 7.9 mmol) fueron disueltos en 1,4-dioxano (24 mL) y agua (6 mL) y la mezcla resultante se calienta a 80 °C. Después de 16 h la mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente, diluida con EtOAc, lavada con agua y salmuera, seca (Na₂SO₄), y envasada en seco en gel de sílice. La cromatografía de columna dio título al compuesto.

25

PASO B: 2'-formil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-4-ácido carboxílico

30

Una solución acuosa 3M de NaOH (3.9 mL, 11.8 mmol) se añade a un THF (10 mL) y MeOH (5 mL) solución de metilo 2'-formil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-4-carboxilato (1.2 g, 3.9 mmol) y la consiguiente mezcla homogénea se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se suspendió en agua, y acidificada con 2 M HCl. La precipitación resultante se filtró, se secó al vacío, y se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto del título.

35

PASO C: etilo 3-(2'-(2-cloro-2-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-yl)carboxamido)propanoato

40

HATU sólido (1.7 g, 4.5 mmol) se agrega a una solución DMF (20 mL) de 2'-formil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenilo]-4-carboxílico (1.2 g, 4.1 mmol), *i*-Pr₂Puro (3.6 mL, 20.4 mmol), y (β-ester etílico alanina clorhidrato) (689 mg, 4.5 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 45 °C. Después de 16 h la muestra resultante se diluye con EtOAc, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), y se concentra y purifica mediante cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO D: 2-cloro-2'-metilo-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amino

45

2-Cloro-4-iodoanilino (3.0 g, 11.8 mmol), (2-metilo-4-(trifluorometil)fenil)ácido borónico (2.9 g, 14.2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1.0 g, 1.2 mmol), y K₂CO₃ (3.3 g, 23.7 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (40 mL) y agua (10 mL) y la mezcla resultante se calienta a 80 °C. Después de 16 h la mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), y se envasa en seco en gel de sílice. La cromatografía de columna dio título al compuesto.

50

PASO E: etilo 3-(2'-(((2-cloro-2'-metilo-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-yl)carboxamido)propanoato

55

NaBH(OAc)₃ sólido (162 mg, 0.76 mmol) fue añadido a una solución DCE (2 mL) de etilo 3-(2'-formil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-yl)carboxamido)propanoato (150 mg, 0.38 mmol), 2-cloro-2'-metilo-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amino (131 mg, 0.46 mmol), y AcOH (0.120 mL, 1.91 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante diluido con EtOAc lavada con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se envasa en seco sobre gel de sílice y se purifica con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

60

PASO F: 3-(2'-(((2-cloro-2'-metilo-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-yl)carboxamido)ácido propanoico

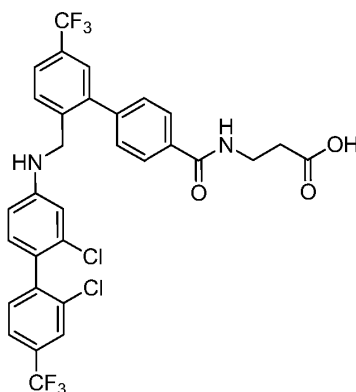
65

Una solución acuosa 3M de NaOH (0.25 mL, 0.76 mmol) se añade a un THF (4 mL) y MeOH (2 mL) solución de etilo 3-(2'-(((2'-dicloro-2'-metilo-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-yl)carboxamido)propanoato (168 mg, 0.25 mmol) y la consiguiente mezcla homogénea se agita a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se suspendió en agua, y

acidificada con 2 M HCl. La precipitación resultante se filtró, se secó al vacío, y se purificó mediante HPLC para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 - 8.72 (m, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.07 Hz, 2H), 7.73 - 7.75 (m, 2H), 7.58 - 7.66 (m, 5H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.82 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.44 - 3.54 (m, 2H), 2.50 - 2.57 (m, 2H), 2.11 (s, 3H); MS *m/z* 635 (M+H).

Ejemplo 3: 3-(2'-(((2,2'-dicloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metilo)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ilcarboxamido)ácido propanoico



PASO A: 2,2'-dicloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amino

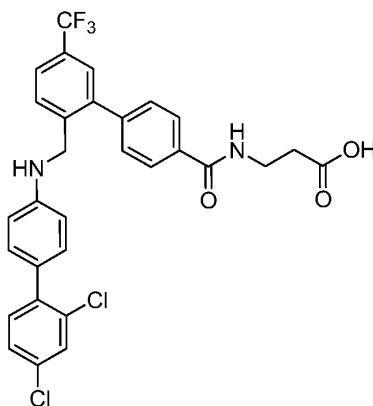
2-Cloro-4-yodoanilina (3.0 g, 11.8 mmol), (2-cloro-4-(trifluorometil)fenil) ácido borónico (3.2 g, 14.2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (969 mg, 1.2 mmol), y K₂CO₃ (3.3 g, 23.7 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (40 mL) y agua (10 mL) y la mezcla resultante se calienta a 80 °C. Después de 16 h la mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente, diluida con EtOAc, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), y se envasa en seco en gel de sílice. La cromatografía de columna dio título al compuesto.

PASO B: 3-(2'-(((2,2'-dicloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)ácido propanoico

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 2 sustituyendo 2,2'-dicloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amino por 2-cloro-2'-(trifluorometil)-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amino.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 - 8.72 (m, 1H), 7.91 - 8.01 (m, 3H), 7.79 - 7.85 (m, 1H), 7.70 - 7.78 (m, 2H), 7.58 - 7.65 (m, 3H), 7.51 (d, *J* = 7.58 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.56 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.45 - 6.52 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.44 - 3.54 (m, 2H), 2.51 - 2.58 (m, 2H); MS *m/z* 655 (M+H).

Ejemplo 4: 3-(2'-(((2,2'-dicloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metilo)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ilcarboxamido)ácido propanoico



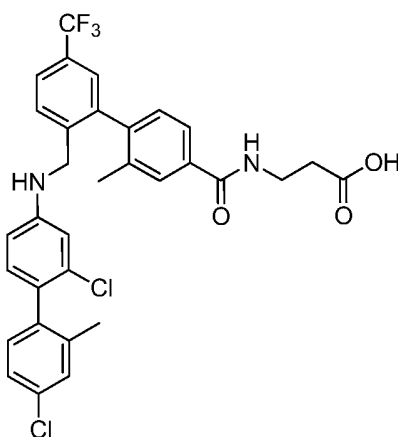
PASO A: 2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amino

4-Iodoaniline (10.0 g, 45.7 mmol), (2,4-diclorofenil)ácido borónico (10.510 g, 54.8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (3.7 g, 4.6 mmol), y K₂CO₃ (12.6 g, 91.3 mmol) se disuelven en 1,4-dioxano (200 mL) y agua (50 mL) y la mezcla resultante se calienta a 80°C. Después de 16 h la mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), y se envasa en seco en gel de sílice. La cromatografía de columna obtuvo el compuesto del título.

PASO B: 3-(2'-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)ácido propanoico

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 2 sustituyendo 2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amino por 2-cloro-2'-metilo-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amino.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (t, J = 5.13 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.71 - 7.83 (m, 2H), 7.57 - 7.68 (m, 4H), 7.42 (d, J = 8.56 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.07 - 7.16 (m, J = 8.31 Hz, 2H), 6.44 - 6.54 (m, J = 8.31 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.48 (q, J = 6.52 Hz, 2H), 2.51 - 2.58 (m, 2H); MS m/z 587 (M+H).

Ejemplo 5: 3-(2'-(((2,4'-dicloro-2'-metilo-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-2-metilo-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ilcarboxamido)ácido propanoico**PASO A: metilo 2'-(((2,4'-dicloro-2'-metilo-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-2-metilo-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato**

N-(2-bromo-4-(trifluorometil)bencil)-2,4'-dicloro-2'-metilo-[1,1'-bifenil]-4-amino, preparado como se describe en el Ejemplo 1, (500 mg, 1.0 mmol), metilo 3-metilo-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoato (339 mg, 1.2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (84 mg, 0.1 mmol), y K₂CO₃ (283 mg, 2.0 mmol) se disuelven en 1,4-dioxano (8 mL) y agua (2 mL) y la mezcla resultante se calienta a 80°C. Después de 16 h la mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), y se envasa en seco en gel de sílice. La cromatografía de columna dio título al compuesto.

PASO B: 2'-(((2,4'-dicloro-2'-metilo-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-2-metilo-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ácido carboxílico

Una solución acuosa 3M de NaOH (0.26 mL, 0.79 mmol) se añade a un THF (2 mL) y MeOH (1 mL) solución de metilo 2'-(((2,4'-dicloro-2'-metilo-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-2-metilo-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato (340 mg, 0.61 mmol) y la consiguiente mezcla homogénea se agita a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se suspendió en agua, y acidificada con 2 M HCl. El precipitado resultante se filtra, se seca en vacío, y el residuo resultante se utiliza en el siguiente paso sin purificación adicional.

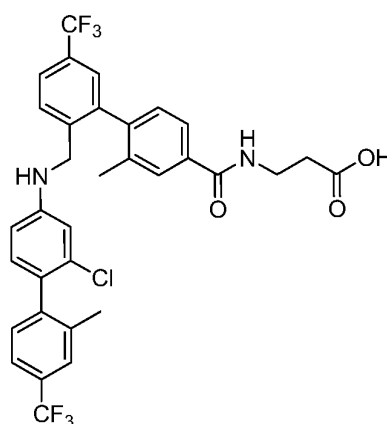
PASO C: etilo 3-(2'-(((2,4'-dicloro-2'-metilo-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-2-metilo-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)propanoato

HATU sólido (184 mg, 0.49 mmol) se añade a una solución DMF (1.2 mL) de 2'-(((2,4'-dicloro-2'-metilo-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-2-metilo-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ácido carboxílico (240 mg, 0.44 mmol), *i*-Pr₂ Puro (0.38 mL, 2.20 mmol), y (β-etil ester hidrocloreuro alanina (74 mg, 0.4910 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 45°C. Después de 16 h la mezcla resultante se diluye con EtOAc, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se concentra y purifica con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO D: 3-(2'-(((2,4'-dicloro-2'-metilo-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-2-metilo-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)ácido propanoico

Una solución acuosa 3M de NaOH (0.16 mL, 0.49 mmol) se añade a un THF (4 mL) y MeOH (2 mL) solución de etilo 3-(2'-(((2,4'-dicloro-2'-metilo-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-2-metilo-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)propanoato (240 mg, 0.37 mmol) y la mezcla homogénea resultante se agita a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se suspendió en agua, y acidificada con 2 M HCl. La precipitación resultante se filtra y se seca al vacío para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 - 8.66 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 2.20, 8.07 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 6.63 - 6.70 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.44 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.47 - 3.52 (m, 2H), 2.51 - 2.58 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.01 (s, 3H); MS m/z 615 (M+H).

Ejemplo 6: 3-(2'-(((2-cloro-2'-metilo-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metilo)-2-metilo-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ilcarboxamido)ácido propanoico**PASO A: N-(2-bromo-4-(trifluorometil)bencilo)-2-cloro-2'-metilo-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amino**

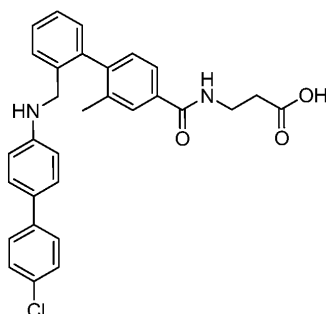
2-Bromo-1- (bromometil)-4- (trifluorometil)benceno, se preparan como la descripción del Ejemplo 1 (2.5 g, 7.9 mmol), 2-cloro-2'-metilo-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amino, preparado como se describe en el Ejemplo 2 (2.5 g, 8.7 mmol), y K₂CO₃ (1.6 g, 11.8 mmol), se diluyen con DMF (20 mL) y se calienta a 80 °C. Después de 3 h la mezcla resultante se diluye con EtOAc, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), y se envasa en seco en gel de sílice. La cromatografía de columna dio título al compuesto.

PASO B: 3-(2'-(((2-cloro-2'-metilo-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-2-metilo-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)ácido propanoico

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 5 sustituyendo N-(2-bromo-4-(trifluorometil)bencilo)-2-cloro-2'-metilo-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amino por N-(2-bromo-4-(trifluorometil)bencilo)-2,4'-dicloro-2'-metilo-[1,1'-bifenil]-4-amino.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 - 8.63 (m, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.70 - 7.83 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.35 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.82 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 6.67 - 6.74 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 2.51 - 2.58 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); MS m/z 649 (M+H).

Ejemplo 7: 3-(2'-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metilo)-2-metilo-[1,1'-bifenil]-4-ilcarboxamido)ácido propanoico



PASO A: tert-butilo 3-(4-bromo-3-metilbenzamido)propanoato

HATU sólido (2.1 g, 5.6 mmol) se añade a la solución de un DMF (25 mL) de 4-bromo-3-ácido metilbenzoico (1.0 g, 4.7 mmol), *i*-Pr₂Puro (2.4 mL, 14.0 mmol), y (β-ester hidrocloreto *tert*-butilo alanina (845 mg, 4.7 mmol) y la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentra, se diluye con EtOAc, se lava con agua, 1N KHSO₄, agua, acuosa saturada NaHCO₃, y salmuera. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se concentra y purifica con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO B: tert-butilo 3-(2'-formil-2-metilo-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)propanoato

tert-Butilo 3-(4-bromo-3-metilbenzamido)propanoato (700 mg, 2.0 mmol), (2-formilfenil)ácido borónico (399 mg, 2.7 mmol), 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno palladio dicloruro (453 mg, 0.7 mmol), y K₂CO₃ (565 mg, 4.1 mmol) se disuelven en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (4 mL) y la mezcla resultante se calienta a 85°C. Después de 3 h la mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc, se lava con agua y salmuera, se seca (Na₂SO₄), se concentra y se purifica con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO C: tert-butilo 3-(2'-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-2-metilo-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)propanoato

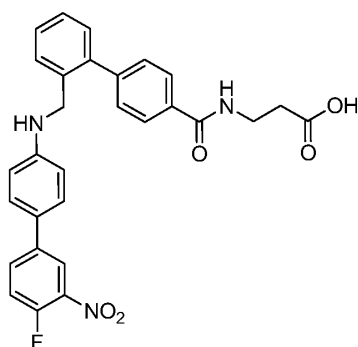
NaBH sólido (Oac) 3 (438 mg, 2.1 mmol) se añade a una solución DCE (1 mL) de *tert*-butilo 3-(2'-formil-2-metilo-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)propanoato (292 mg, 0.8 mmol), 4-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amino (210 mg, 1.0 mmol), y AcOH (0.24 mL, 4.1 mmol) y la mezcla homogénea resultante se agita a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentra y purifica con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO D: 3-(2'-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-2-metilo-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)ácido propanoico

tert-Butilo 3-(2'-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-2-metilo-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)propanoato se disuelve en una solución 20% TFA en DCM (10 mL) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. Después de 2h la muestra resultante se concentra al vacío y el 10 residuo resultante se disuelve en éter dietílico y se precipita con heptano. El sólido precipitado se seca al vacío para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.56-8.57 (m, 2H), 7.12-7.82 (m, 13H), 6.48-6.51 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.45-3.50 (m, 2H), 2.51-2.58 (m, 5H), 2.51 (s, 3H); MS m/z 500 (M+H).

Ejemplo 8: 3-(5'-cloro-2'-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metilo)-[1,1'-bifenil]-4-ilcarboxamido)ácido propanoico



PASO A: 2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amino

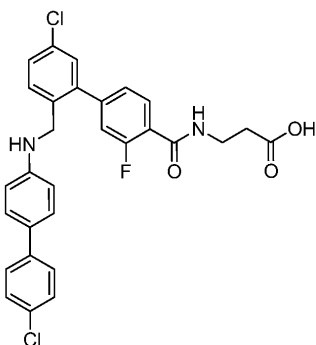
2-bromoanilino (500 mg, 2.9 mmol), (4-fluoro-3-nitrofenil)ácido borónico (720 mg, 3.8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (721 mg, 0.9 mmol), y K₂CO₃ (2.4 g, 17.4 mmol) se disolvieron en 1,4 -dioxano (10 mL) y agua (4 mL) y la mezcla resultante se calienta a 85 °C. Después de 3 h la mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente y se filtra. Lo filtrado se diluye con EtOAc, se lava con agua, se seca (Na₂SO₄), se concentra y purifica con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO B: 3-(2'-(((4'-fluoro-3'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)ácido propanoico

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 8 sustituyendo (2-formilphenil)ácido borónico y 2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amino por (5-cloro-2-formilphenil)ácido borónico y 2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amino, respectivamente.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.27 (br s, 1H), 8.61-8.70 (m, 1H), 8.15-8.25 (m, 1H), 7.85-8.00 (m, 3H), 7.28-7.69 (m, 9H), 6.45-6.60 (m, 3H), 4.15-4.30 (m, 2H), 3.46-3.60 (m, 2H), 3.28-3.45 (m, 3H); MS m/z 514 (M+H).

Ejemplo 10 : 3-(5'-cloro-2'-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)ácido propanoico



PASO A: metilo 3-(4-bromo-2-fluorobenzamido)propanoato

HATU sólido (1.6 g, 4.2 mmol) se añade a la solución de un DMF (7 mL) de 4-bromo-2-ácido fluorobenzico (750 mg, 3.2 mmol), *i*-Pr₂Net (1.1 mL, 6.4 mmol), y (β-éster hidrocloreto metilo alanina (584 mg, 4.2 mmol) y la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se diluye con EtOAc y 1N acuosa HCl. La capa orgánica se separa lavada con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se concentra y purifica con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO B: metilo 3-(5'-cloro-3-fluoro-2'-formilo-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)propanoato

Metilo 3-(4-bromo-2-fluorobenzamido)propanoato (743 mg, 2.4 mmol), (5-cloro-2-formilphenil)ácido borónico (586 mg, 3.2 mmol), 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno dicloruro de paladio (177 mg, 0.2 mmol), y 2M acuosa K₂CO₃ (2.4 mL, 4.9 mmol) se disuelven en 1,4 -dioxano (20 mL) y la mezcla resultante se calienta a 90 °C. Después de 16 h la mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc y 1N acuosa HCl. La capa orgánica se separa lavada con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se concentra y purifica con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

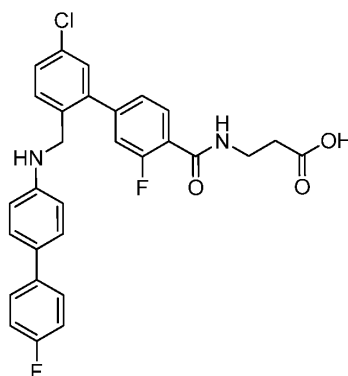
PASO C: metilo 3-(5'-cloro-2'-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)propanoato

NaBH(OAc)₃ sólido (223 mg, 1.1 mmol) se añade a una solución DCE (3 mL) de metilo 3-(5'-cloro-3-fluoro-2'-formil-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)propanoato (191 mg, 0.5 mmol), y 4-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amino (128 mg, 0.06 mmol), y la mezcla resultante se agita a la temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se diluye con DCM, se lava con agua, se seca (Na₂SO₄), concentra y purifica con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO D: 3-(5'-cloro-2'-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)ácido propanoico

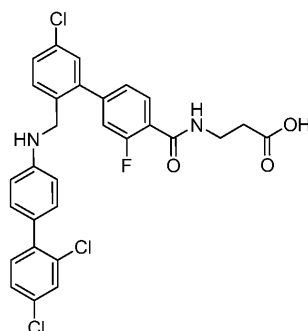
Una solución acuosa 1M de NaOH (2.0 mL, 2.0 mmol) se añade a THF (2 mL) y solución de MeOH (5 mL) metilo 3-(5'-cloro-2'-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)propanoato (150 mg, 0.3 mmol) y la mezcla homogénea resultante se calienta con una pistola de calor. Después de 20 min se añade 2N acuosa HCl y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), y concentran para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.14 (t, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.42 (d, 2H), 7.28-7.39 (8H), 7.15 (d, 1H), 6.53 (d, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.77 (dt, 2H), 2.75 (t, 2H); MS m/z 537 (M+H).

Ejempl o 1 1 : 3-(5'-cloro-3-fluoro-2'-(((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metilo)-[1,1'-bifenil]-4-ilcarboxamido)ácido propanoico

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 10 sustituyendo 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-amino por 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amino.

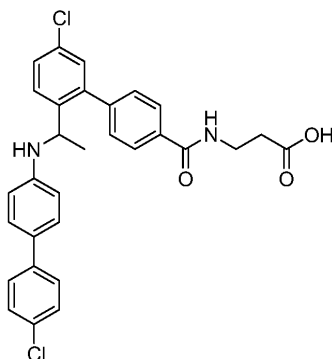
¹H NMR (CD₃OD): δ 7.81 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.23-7.29 (4H), 7.06 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.50 (d, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.64 (t, 2H), 2.61 (t, 2H); MS m/z 521 (M+H).

E j e m p l o 1 2 : 3-(5'-cloro-2'-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metilo)-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-ilcarboxamido)ácido propanoico

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 10 sustituyendo 2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amino por 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amino.

^1H NMR (CDCl₃): δ 8.07 (t, 1 H), 7.45 (d, 1H), 7.30-7.43 (4H), 7.14-7.27 (7H), 7.10 (d, 1H), 6.50 (d, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.74 (br, 2H), 2.68 (br, 2H); MS m/z 571 (M+H).

Ejemplo 13: 3-(5'-cloro-2'-(1-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)etilo)-[1,1'-bifenil]-4-ilcarboxamido)ácido propanoico



PASO A: 1-(2-bromo-4-clorofenil)etanol

Se agrega NaBH sólido (354 mg, 9.4 mmol) a 0°C, solución THF (5 mL) y MeOH (15 mL) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)etanol (1.8 g, 7.8 mmol). Después de 30 min se añade lentamente 2N acuosa HCl, y la mezcla resultante se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄), concentran, y purifican con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO B: N-(1-(2-bromo-4-clorofenil)etilo)-4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4- amino

Se añade cloruro metanosulfonil puro (0.40 mL 5.1 mmol) a 0°C, Solución DCM (20 mL) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)etanol (1.2 g, 5.1 mmol) y Et₃N (0.78 mL, 5.6 mmol) y la mezcla resultante se permite que se caliente a temperatura ambiente gradualmente. Después de 30 min, se añade secuencialmente Et₃N (0.78 mL, 5.6 mmol) y 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amino (1.0 g, 5.1 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentra y purifica con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO C: Etilo 5'-cloro-2'-(1-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)etilo)- [1,1'-bifenil]-4-carboxilato

Se añade N-(1-(2-bromo-4-clorofenil)etilo)-4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amino (129 mg, 0.31 mmol), 4-(etoxicarbonilo)ácido fenilborónico (89 mg, 0.46 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (34 mg, 0.05 mmol), y K₂CO₃ (106 mg, 0.76 mmol) en DMF húmedo (3 mL) a 90°C. Después de 16 h la mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se diluye con EtOAc, se lava con agua y acuosa saturada NaHCO₃, se seca (Na₂SO₄), se concentra, y purifica con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO D: Etilo 3-(5'-cloro-2'-(1-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)etilo)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)propanoato

Se añade una solución acuosa 3M de NaOH (0.16 mL, 0.48 mmol) a THF (1 mL) y MeOH (0.4 mL) solución de etilo 5'-cloro-2'-(1-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)etilo)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato (47 mg, 0.10 mmol) y la mezcla homogénea resultante se calienta a 60°C. Después de 1 h la mezcla resultante se acidifica con 2 M HCl y se extrae con EtOAc. Los orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄), concentran y el residuo resultante se utiliza en el siguiente paso sin purificación adicional.

Se añade HATU sólido (37 mg, 0.10 mmol) a una DMF solución (1 mL) del residuo preparado arriba (5'-cloro-2'-(1-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)etilo)-[1,1'-bifenil]-4-ácido carboxílico), *i*-Pr₂Puro (0.04 mL, 0.24 mmol), e (β-hidrocloruro éster etilo de alanina (15 mg, 0.10 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. Después de 3 h la mezcla resultante se concentra y purifica con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

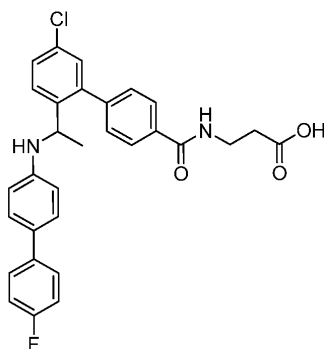
PASO E: 3-(5'-cloro-2'-(1-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)etilo)- [1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)ácido propanoico

Se añade una solución 3M de NaOH (0.17 mL, 0.52 mmol) a una solución THF (2 mL) y MeOH (1 mL) de etilo 3-(5'-cloro-2'-(1-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)etilo)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)propanoato (49 mg, 0.09 mmol) y la mezcla homogénea resultante se agita a temperatura ambiente. Después de 1 h la mezcla resultante se

acidifica con 2 M HCl y se extrae con EtOAc. Los orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4), concentran y purifican con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400MHz, CHCl_3 -d) δ = 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.36 - 7.41 (m, 2 H), 7.31 - 7.35 (m, 2 H), 7.27 - 7.31 (m, 2 H), 7.24-7.27 (m, 1 H), 7.18 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.85 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.41 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.49 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 3.77 (q, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.75 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 1.39 ppm (d, J = 6.6 Hz, 3 H). MS m/e 533 (M+H).

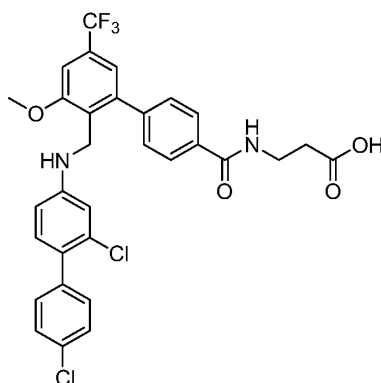
Ejemplo 14: 3-(5'-cloro-2'-((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)etilo)-[1,1'-bifenil]-4-ilcarboxamido)ácido propanoico



El compuesto del título se prepara utilizando como se describe en el Ejemplo 13 sustituyendo 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-amino por 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amino.

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.70 (br. s., 1 H), 7.99 (m, 2 H), 7.40-7.65 (m, 6 H), 7.07 - 7.37 (m, 5 H), 6.36 (m, 2 H), 4.32 (br. s., 1 H), 3.50 (br. s., 2 H), 2.42-2.66 (m., 2 H), 1.41 ppm (br. s., 3 H). MS m/z 517 (M+H).

Ejemplo 15: 3-(2'-(((2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-3'-metoxil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ilcarboxamido)ácido propanoico



PASO A: 2-cloro-6-metoxi-4-(trifluorometil)benzaldehído

Se añade una solución 2M n-BuLi (2.07 mL, 4.3 mmol) a una solución THF a -78°C (20 mL) de 1-cloro-3-metoxi-5-(trifluorometil)benceno (870 mg, 4.1 mmol). Después de 45 min se añade DMF puro (0.39 mL, 5.0 mmol), y la solución resultante se permite calentar gradualmente a 0°C , se templea con solución NH_4Cl , y se extrae con éter dietílico. Los extractos combinados se secan (Na_2SO_4), concentran, y purifican con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO B: Metilo 2'-formil-3'-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4- carboxilato

2-Cloro-6-metoxi-4-(trifluorometil)benzaldehído (224 mg, 0.94 mmol), (4-(metoxycarbonil)fenil)ácido borónico (219 mg, 1.22 mmol), S- PHOS (115 mg, 0.28 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (32 mg, 0.14 mmol) y K_3PO_4 (597 mg, 2.81 mmol) se disuelven en PhMe (8 mL) húmedo y la mezcla resultante se calienta a 80°C . Después de 16 h la mezcla resultante se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4), concentran, y purifican con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO C: 2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amino

4-Bromo-3-cloroanilino (2.0 g, 9.7 mmol), (4-clorofenil)boronic acid (2.0 g, 12.7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (713 mg, 1.0 mmol), 2M aqueous Na₂CO₃ (12.2 mL, 24.4 mmol) se disuelven en 1,4-dioxano (30 mL) y la mezcla resultante se calienta a 90°C. Después de 16 h la mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente, luego se diluye con EtOAc, se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se concentra y se añade éter dietílico. El precipitado resultante se filtra y seca al vacío para obtener el compuesto del título.

PASO D: Metilo 2'-(((2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-3'-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato

Se añade NaBH (Oac)₃ sólido (113 mg, 0.54 mmol) a una solución DCE (4 mL) de metilo 2'-formil-3'-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato (121 mg, 0.36 mmol) y 2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amino (93 mg, 0.39 mmol), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se diluye con DCM, se lava con acuosa saturada NaHCO₃ y agua, se seca (Na₂SO₄), se concentra y purifica con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO E: Etilo-(2'-(((2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-3'-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)propanoato

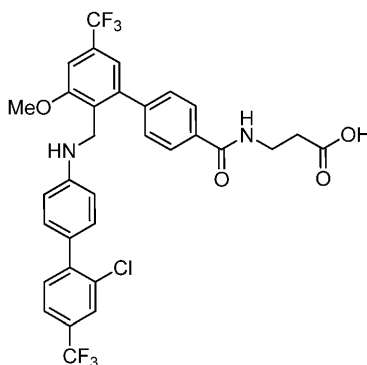
Se añade una solución acuosa 3M de NaOH (0.34 mL, 1.02 mmol) a una solución THF (2 mL) y MeOH (1 mL) de metil 2'-(((2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-3'-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato (191 mg, 0.34 mmol) y la mezcla homogénea resultante se calienta a 60°C. Después de 1 h la mezcla resultante se acidifica con 2 M HCl y se extrae con EtOAc. Los orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄), concentran y el residuo resultante se utiliza en el siguiente paso sin purificación adicional.

Se añade HATU sólido (130 mg, 0.10 mmol) a una solución DMF (3 mL) del residuo preparado como se describe arriba (2'-(((2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-2-yl)amino)metilo)-3'-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ácido carboxílico), *i*-Pr₂Puro (0.15 mL, 0.85 mmol), y (β-hidrocloruro ester etilo de alanina (52 mg, 0.34 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. Después de 3 h la mezcla resultante se concentra y purifica con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO F: 3-(2'-(((2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-3'-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)ácido propanoico

Se añade una solución acuosa 3M de NaOH (0.17 mL, 0.52 mmol) a una solución THF (2 mL) y MeOH (1 mL) de etilo 3-(5'-cloro-2'-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)etilo)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)propanoato (49 mg, 0.09 mmol) y la mezcla homogénea resultante se agita a temperatura ambiente. Después de 1 h la mezcla resultante se acidifica con 2 M HCl y se extrae con EtOAc. Los orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄), concentran, y purifican con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.25 (br. s., 1 H), 8.61 (t, J = 4.9 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.38-7.47 (m, 3 H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.53 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.28 (m, 1 H), 4.03 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.46 (q, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.49-2.55 ppm (m, 2H). MS m/z 617 (M+H).

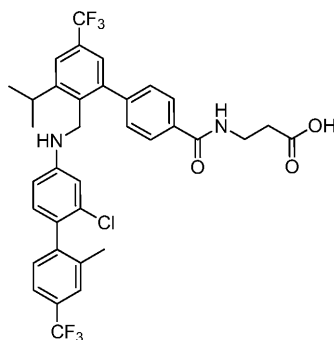
Ejemplo 16: 3-(2'-(((2'-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-3'-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)ácido propanoico**PASO A: 2'-chloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amino**

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 15 sustituyendo 4-bromoanilino y (2'-cloro-4'-(trifluorometil)fenil)ácido borónico por 4-bromo-3-cloroanilino y (4-clorofenil)ácido borónico, respectivamente.

PASO B: 3-(2'-(((2'-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-3'-metoxi-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)ácido propanoico

El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 15 sustituyendo 2'-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amino por 2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amino.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.24 (br. s., 1H), 8.60 (t, J = 5.14 Hz, 1H), 7.83 - 7.94 (m, 3H), 7.71 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 7.52 - 7.63 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 - 7.23 (m, J = 8.07 Hz, 2H), 6.55 - 6.63 (m, J = 8.31 Hz, 2H), 6.13 - 6.20 (m, 1H), 4.04 (d, J = 3.42 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.45 (q, J = 6.60 Hz, 2H), 2.49-2.55 (m, 2H); MS m/z 651 (M+H).

Ejemplo 17: 3-(2'-(((2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metilo)-3'-isopropil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ilcarboxamido)ácido propanoico**PASO A: 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)benzaldehído**

Se añade una solución 2M n-BuLi (5.8 mL, 11.6 mmol) a una solución THF a -78°C (60 mL) de 1,3-dicloro-5-(trifluorometil)benceno (2.5 g, 11.6 mmol). Después de 45 min se añade DMF puro (0.39 mL, 5.0 mmol), y la solución resultante se permite calentar a 0°C gradualmente, se templea con solución NH₄Cl solución, y se extrae con éter dietílico. Los extractos combinados se secan (Na₂SO₄), se concentran, y se purifican con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO B: Metilo 3'-cloro-2'-formil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4- carboxilato

2,6-Dicloro-4-(trifluorometil)benzaldehído (406 mg, 1.7 mmol), (4-(metoxicarbonilo)fenil)ácido borónico (150 mg, 0.8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (81 mg, 0.1 mmol) y K₃PO₄ (769 mg, 3.3 mmol) se disuelven en 1,4-dioxano húmedo (20 mL) y la mezcla resultante se calienta a 90°C. Después de 10 h la mezcla resultante se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄), concentran, y purifican con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO C: Metilo 2'-formil-3'-(prop-1-en-2-yl)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato

Metilo 3'-cloro-2'-formil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4- carboxilato (430 mg, 1.3 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-yl)-1,3,2-dioxaborolano (0.59 mL, 3.1 mmol), S-PHOS (103 mg, 0.3 mmol), Pd(OAc)₂ (28 mg, 0.1 mmol) e K₃PO₄ hidratado (1.3 g, 6.3 mmol) se disuelven en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0.3 mL) y la mezcla resultante se calienta a 90°C. Después de 16 h la mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de CELITE. El filtrado se diluye EtOAc, se lava con agua y acuosa saturada NaHCO₃, se seca (Na₂SO₄), se concentra, y se purifica con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO D: Metilo 2'-(hidroximetilo)-3'-isopropilo-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato

Se hidrogena una solución de metil 2'-formil-3'-(prop-1-en-2-yl)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato (122 mg, 0.35 mmol) en MeOH (10 mL) utilizando H-Cube (10 Bar H₂) a 40°C a un caudal de 1 mL/min.

La solución resultante se concentra para obtener el compuesto del título, que se utiliza en el siguiente paso sin purificación adicional.

PASO E: Etilo 3-(2'-(hidroximetilo)-3'-isopropil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)propanoato

Se añade una solución acuosa 3M de NaOH (0.48 mL, 1.45 mmol) a una solución THF (2 mL) y MeOH (1 mL) de metil 2'-(hidroximetilo)-3'-isopropil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato (85 mg, 0.24 mmol) y la mezcla homogénea resultante se calienta a 60°C. Después de 1 h la mezcla resultante se acidifica con 2 M HCl y se extrae

con EtOAc. Los orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4), se concentran y el residuo resultante se utiliza en el siguiente paso sin purificación adicional.

Se añade HATU sólido (92 mg, 0.24 mmol) a una solución DMF solución (3 mL) del residuo preparado como se describe arriba (3-(2'-(hidroximetil)-3'-isopropil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)ácido propanoico), *i*-Pr₂Puro (0.10 mL, 0.61 mmol), y (β-hidrocloruro éster etilo de alanina (37 mg, 0.24 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. Después de 3 h la mezcla resultante se concentra y purifica con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO F: Etilo 3-(2'-(bromometil)-3'-isopropil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)propanoato

Se añade CBr₄ puro (65 mg, 0.20 mmol) a una solución DCE (3 mL) de etil 3-(2'-(hidroximetil)-3'-isopropil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)propanoato (85 mg, 0.20 mmol) y PPh₃ (51 mg, 0.20 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentra y purifica con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO G: Etilo 3-(2'-(((2-cloro-2'-metilo-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-3'-isopropil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)propanoato

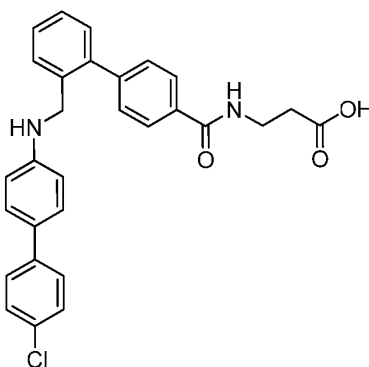
Etilo 3-(2'-(bromometil)-3'-isopropil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)propanoato (23 mg, 0.05 mmol), 2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amino (13 mg, 0.05 mmol) y K₂CO₃ (12 mg, 0.09 mmol) se diluyen en acetona (2 mL) y la mezcla resultante se calienta a 50°C. Después de 2 h la mezcla resultante se concentra y purifica con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

PASO H: 3-(2'-(((2-cloro-2'-metilo-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-3'-isopropil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)ácido propanoico

Se añade una solución acuosa NaOH (0.03 mL, 0.08 mmol) a una solución THF (1.0 mL) y MeOH (0.5 mL) de etilo 3-(2'-(((2-cloro-2'-metilo-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metilo)-3'-isopropil-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-ylcarboxamido)propanoato (9 mg, 0.01 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. Después de 2 h la mezcla resultante se acidifica con 1N acuosa HCl y se extrae con EtOAc. Los orgánicos combinados se secan (Na_2SO_4), se concentran y purifican con cromatografía de columna para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 7.80 (d, *J* = 7.83 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.43 - 7.52 (m, 4H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.07 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H), 6.84 (t, *J* = 5.75 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.07 Hz, 1H), 2.13 (s, 2H), 3.75 (q, *J* = 5.30 Hz, 2H), 3.27 - 3.39 (m, 1H), 2.74 (t, *J* = 5.50 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.60 Hz, 6H); MS *m/z* 677 (M+H).

Ejemplo 18: 3-(2'-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metilo)-[1,1'-bifenil]-4-ilcarboxamido)ácido propanoico



El compuesto del título se prepara como se describe en el Ejemplo 7 sustituyendo 2-ácido bromobenzoico por 4-bromo-3-ácido metilbenzoico.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.24 (br. s., 1H), 8.60 (t, *J* = 5.38 Hz, 2H), 7.86 - 7.97 (m, *J* = 8.07 Hz, 2H), 7.48 - 7.61 (m, 6H), 7.35 (d, *J* = 8.31 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.80 Hz, 2H), 7.23 - 7.31 (m, 1H), 6.49 - 6.58 (m, *J* = 8.56 Hz, 2H), 6.35 - 6.47 (m, 1H), 4.11 - 4.21 (m, 2H), 3.43 - 3.54 (m, 2H), 2.54 - 2.59 (m, 2H); MS *m/z* 485 (M+H).

Ejemplo biológico 1: Inhibición de la unión de ¹²⁵I-glucagón a membranas de células HEK293 que expresan el receptor de glucagón humano (GCGR)

GCGR de larga duración humana (número de acceso: NM000160) subclonado en pcDNA3.1 se transfectó de forma estable en células HEK293 hGluc-1 (HEK) y se mantiene bajo la selección G418 (500 µg/mL). Los cultivos celulares se mantuvieron en DMEM/F12 medios suplementados con el 10% FBS y 1% GlutaMax. Las membranas se preparan desde estas células como sigue: las células se extrajeron de matraces T225 y se volvieron a suspender en búferes de lisis hipotónica, 50 mM HEPES pH 7.4 se suplementaron con inhibidores de Proteasa completos (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN). Las células se devolvieron 20 veces al hielo y giradas a 700 x g para sacar el núcleo y analizar las células. La bolita resultante se volvió a suspender en un búfer de lisis hipotónica y el paso de arriba se repite. Los sobrenadantes de baja velocidad de centrifugación se combinan y posteriormente se centrifuga a 100K x g durante 1 hr a 4°C y la bolita resultante se volvió a suspender en el búfer que contiene 50 mM HEPES pH 7.4 y 10% de sacarosa y la concentración de proteína se ajusta a 1 mg/mL como determina el ensayo BCA. Las membranas se dividen en partes alícuotas y se almacenan a 80°C. El ensayo de unión se realiza por un método de filtración en un formato 384. Las membranas en una concentración de proteína de µL 6/pocillo se incubaron con ¹²⁵I-glucagón en 0.3 nM y en presencia del compuesto durante 2 horas a temperatura ambiente en un volumen total de reacción de µL40 por pocillo. El búfer de ensayo consistía de 50 mM HEPES, pH 7.4, 5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂ y 0.2% BSA. 30 µL de reacción fue luego trasladado a placas de filtro PEI tratadas y seguidas por aspiración del filtro. Las placas se lavaron 5x y se permitió secar a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Al día siguiente la parte inferior de la placa estaba cubierta con cinta de sellado y se agregó centelleo. El recuento total retenido por los filtros se cuantificó con una parte superior del instrumento. Del Icso se genera por la utilización de una macro de regresión no lineal transmitida en Excel y convertida a Ki's.

Ejemplo biológico 2: Valores IC₅₀ en ensayos funcionales celulares: lectura cAMP

GCGR de larga duración humana (número de acceso: NM000160) subclonado en pcDNA3.1 se transfectó de forma estable en células HEK293 hGluc-1 (HEK) y se mantiene bajo la selección G418 (500 µg/mL). Los cultivos celulares se mantuvieron en DMEM/F12 medios suplementados con el 10% FBS y 1% GlutaMax El glucagón cAMP estimulado se cuantifica utilizando la tecnología LANCE como por las instrucciones del fabricante. El día del experimento, se retiró el medio gastado y las células se lavaron con solución salina de búfer Hank (HBSS) y las células se fueron recogieron con una solución de disociación celular no enzimática, luego se lavó con HBSS. Las células se volvieron a suspender en búfer de estímulo en una concentración de 0.83×10^5 células/ml y se añadió el anticuerpo de detección cAMP. 6 µl/pocillo de esta solución se dispensó luego en una placa de 384 pocillos (densidad celular 5000 células/pocillo). El compuesto de ensayo se diluyó en serie en DMSO y se dispensaron 50 nl en la parte superior de la solución de células y se permitió incubarse durante 30 minutos. 6 µl de 2x solución de glucagón (concentración final en la prueba 100 pM) fue, a continuación, añadida y la reacción se terminó después de 5 minutos con la adición de mezcla de detección. La mezcla resultante se incubó, protegida de la luz durante 1,5 h. Los niveles cAMP se cuantificaron por TR-FRET en un instrumento EnVision contra un estándar conocido. Del Icso se genera por la utilización de una macro de regresión no lineal transmitida en Excel y convertida a valores Ki. Se probaron los compuestos representativos de la presente invención de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Ejemplo Biológico 1 y en el Ejemplo Biológico 2, con resultados como los que figuran en el Cuadro 2, a continuación.

Tabla 2: Resultados de ensayo biológico

ID No	¹²⁵ I-glucagon Ki (µM)	cAMP Ki (µM)
1		0.057
2		0.042
3		0.067
4		0.15
5		0.089
6		0.070
7	0.045	0.25
8	0.033	0.067
9	0.038	0.50
10	0.12	0.65
11	0.24	1.6
12	0.24	1.0
13	0.27	2.05
14	0.77	4.85
15		0.057
16		0.047
17		0.030
18	0.06	0.17

Ejemplo de formulación 1

Sólido, Forma farmacéutica oral - Ejemplo profético

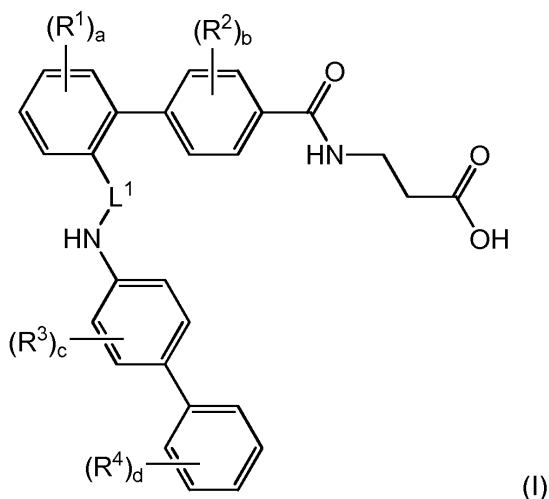
Como una realización específica de una composición oral, 100 mg del compuesto preparado como en el Ejemplo 2 se formula con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel duro de tamaño O.

Mientras que la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos que se ofrecen a modo de ejemplo, se entenderá que la práctica de la invención comprende todas las variaciones habituales en el ámbito de aplicación de las siguientes reivindicaciones.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



donde

L^1 se selecciona del grupo que consiste de $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ y $-C(O)-$;

a es un entero de 0 a 3;

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo fluorado, C_{2-4} alquenilo, C_{1-4} , C_{1-4} fluorado, $-SO_2 - (C_{1-2}$ alquilo), $-C(O)-C_{1-2}$ alquilo, fenilo, C_{3-6} cicloalquilo y C_{5-6} cicloalquenilo;

b es un entero de 0 a 2;

cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} , C_{1-4} fluorado y $-C(O)-C_{1-2}$ alquilo;

c es un entero de 0 a 3;

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de, halógeno, cyano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo fluorado, C_{1-4} , y C_{1-4} fluorado;

d es un entero de 0 a 4;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, cyano, nitro, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo fluorado, C_{1-4} , C_{1-4} fluorado y $-C(O)-C_{1-2}$ alquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto como en la Reivindicación 1, donde

L^1 se selecciona del grupo que consiste de $-CH_2-$ y $-CH(CH_3)-$; a es un entero de 0 a 2;

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alquilo fluorado, C_{1-4} y C_{1-4} fluorado,

b es un entero de 0 a 1;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de halógeno, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} alquilo fluorado, C_{1-2} y C_{1-2} fluorado;

c es un entero de 0 a 2;

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste de, halógeno, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} alquilo fluorado, C_{1-2} y C_{1-2} fluorado;

d es un entero de 1 a 3;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, nitro, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} y C_{1-2} fluorado;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto como en la Reivindicación 2, donde

L^1 se selecciona del grupo que consiste de $-CH_2-$ y $-CH(CH_3)-$; a es un entero de 0 a 2;

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, C_{1-3} alquilo, C_{1-2} alquilo fluorado, y C_{1-2} ;

b es un entero de 0 a 1;

R^2 se selecciona del grupo que consiste de halógeno y C_{1-2} alquilo;

c es un entero de 0 a 1;

R^3 se selecciona del grupo que consiste de halógeno;

d es un entero de 1 a 2;

cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, nitro, C_{1-2} alquilo y C_{1-2} alquilo fluorado;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 4. Un compuesto como en la Reivindicación 3, donde
 L^1 se selecciona del grupo que consiste de $-CH_2-$ y $-CH(CH_3)-$;
a es un entero de 0 a 2;
cada R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste de 5-cloro, 3-isopropil, 5-trifluorometil y 5-metoxilo;
10 b es un entero de 0 a 1;
 R^2 se selecciona del grupo que consiste de 3-fluoro y 2-metilo;
c es un entero de 0 a 1;
 R^3 es cloro;
d es un entero de 1 a 2;
15 cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de 4'-fluoro, 2'-cloro, 4'-cloro, 2'-metilo, 4'-trifluorometil y 3'-nitro;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 5. Un compuesto como en la Reivindicación 4, donde
 L^1 es $-CH_2-$;
a es un entero de 0 a 1;
 R^1 es 5-cloro;
b es un entero de 0 a 1;
 R^2 se selecciona del grupo que consiste de 3-fluoro y 2-metilo;
25 c es 0;
d es un entero de 1 a 2;
cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de 4'-fluoro, 2'-cloro, 4'-cloro y 3'-nitro;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 6. Un compuesto como en la Reivindicación 4, donde
 L^1 es $-CH_2-$;
a es un entero de 1 a 2;
 R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste de 5-cloro, 3-isopropil, 5-trifluorometil y 3
metoxilo; b es un entero de 0 a 1;
35 R^2 es 2-metilo;
c es un entero de 0 a 1;
 R^3 es 2-cloro;
d es un entero de 1 a 2;
40 cada R^4 se selecciona independientemente del grupo que consiste de 2'-cloro, 4'-cloro, 2'-metilo, 4'-trifluorometil;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 7. Una composición farmacéutica que se compone de un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Reivindicación 1.
- 50 8. Un proceso para hacer una composición farmacéutica que se compone de mezclar un compuesto de la Reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 55 9. La utilización de un compuesto como en la Reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar: (a) Diabetes Tipo I, (b) Diabetes mellitus Tipo II (c) obesidad, (d) la enfermedad renal, en un sujeto necesitado del mismo.
- 60 10. Un compuesto como en la Reivindicación 1, para utilizar en el tratamiento de la diabetes Tipo I, diabetes mellitus Tipo II diabetes, obesidad y enfermedad renal, en un sujeto necesitado del mismo.
- 65 11. Un compuesto como en la Reclamación 1 para utilizar como un medicamento.
12. Un compuesto como en la Reivindicación 1, para utilizar en el tratamiento de un trastorno que mejora al antagonizar un receptor de glucagón, seleccionado del grupo que consiste de ,diabetes Tipo I, diabetes mellitus Tipo II, obesidad y enfermedad renal.
13. Una composición que se compone de un compuesto como en la Reivindicación 1, para utilizar en el tratamiento de un trastorno que mejora al antagonizar un receptor de glucagón, seleccionado del grupo que consiste de ,diabetes Tipo I, diabetes mellitus Tipo II, obesidad y enfermedad renal.