

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 450**

51 Int. Cl.:

C07D 213/81 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2012 E 12724507 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.09.2015 EP 2714661**

54 Título: **Derivados de ácido picolinamido-propanoico útiles como antagonistas de los receptores de glucagón**

30 Prioridad:

23.05.2011 US 201161488842 P

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

26.01.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHAKRAVARTY, DEVRAJ;
KREUTTER, KEVIN;
POWELL, MARK;
SHOOK, BRIAN;
SONG, FENGBIN;
XU, GUOZHANG;
YANG, SHYH-MING;
ZHANG, RUI y
ZHAO, BAO-PING**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 557 450 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).

Derivados de ácido picolinamido-propanoico útiles como antagonistas de los receptores de glucagón**Descripción**5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a derivados de ácido picolinamido-propanoico, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos y condiciones mejoradas antagonizando uno o más receptores de glucagón, incluyendo por ejemplo, enfermedades metabólicas como diabetes mellitus Tipo II y obesidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 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 es aproximadamente el 90% de todos los casos de diabetes (Organización Mundial de la Salud, www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/ (visitada 2007, Diciembre del 2005). Las complicaciones a largo plazo de la diabetes TIPO II incluyen aterosclerosis, enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, enfermedad renal en etapa terminal, retinopatía que lleva a la ceguera, daño nervioso, disfunción sexual, infecciones frecuentes y úlceras de pie recalcitrantes que pueden resultar en amputación del miembro inferior. Es el doble de probable que los diabéticos desarrollen enfermedades cardiovasculares o tengan accidentes cerebrovasculares, 2 a 6 veces más probable que tengan ataques isquémicos transitorios, y 15 a 40 veces más probable que requieran amputación de miembros inferiores en comparación con la población general. En 2007, el coste económico total de la diabetes se estimó que era en US de 174\$ billones que representan 1 de cada 8 dólares de cuidado de la salud gastados en los Estados Unidos.

30 La hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus TIPO II (designada anteriormente como diabetes mellitus no dependiente de la insulina o NIDDM) resulta de una combinación de resistencia a la insulina periférica y secreción de insulina pancreática deficiente. Estas anomalías llevan a una disposición de glucosa disminuida y a la producción de glucosa endógena aumentada. La inversión de estas anomalías, ya sea individualmente o en combinación, puede proporcionar una mejora en el control de la glucosa en sangre.

35 Un sitio que está implicado directamente en el mantenimiento de la euglucemia es el hígado. La producción de glucosa se mantiene por las acciones opuestas de la insulina y el glucagón en la producción de glucosa hepática. En la diabetes TIPO II, la proporción de glucagón-insulina normal se altera. Los estudios que investigan la relación entre la producción de glucosa hepática y las concentraciones de glucagón en plasma han sugerido que en pacientes con diabetes TIPO II, la acción del glucagón aumentada es responsable en gran parte de la resistencia a la insulina hepática y las tasas aumentadas de producción de glucosa REAVEN, G., et al., "Documentation of Hyperglucagonemia Throughout the Day in Nonobese and Obese Patients with Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus", *J Clin Endocrinol Metab*, 1987; pp106-110, Vol. 64; y SHAH, P. et al., "Lack of Suppression of Glucagon Contributes to Postprandial Hyperglycemia in Subjects with TYPE II Diabetes Mellitus", *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, pp4053-4059, Vol. 85). Tanto los niveles de glucagón en ayuno elevados como la supresión alterada de la secreción de glucagón después de las comidas resulta en hiperglucemia durante los estados de postabsorción y postprandial. Se ha documentado una correlación positiva de niveles de glucagón en plasma y producción de glucosa hepática y niveles de glucosa en ayunas en humanos (DEFRONZO, R.A., et al., "Fasting Hyperglycemia in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus: Contributions of Excessive Hepatic Glucose Production and Impaired Tissue Glucose Uptake" *Metabolism*, 1989, pp387-395, Vol. 38; y CONSOLI, A., et al., "Predominant Role of Gluconeogenesis in Increased Hepatic Glucose Production in NIDDM", *Diabetes*, 1989, pp550-557, Vol. 38). Por lo tanto, los antagonistas de receptores de glucagón proporcionan un enfoque prometedor para reducir la producción de glucosa hepática como un mecanismo en la mejora de la glucemia en diabéticos del TIPO II.

55 El glucagón es una hormona peptídica de 29 aminoácidos, que está codificado dentro del gen proglucagón, y está escindido específicamente en las células α pancreáticas por la prohormona convertasa 2 (PC2) (ROUILLE, Y., et al., "Role of the Prohormone Convertase PC2 in the processing of Proglucagon to Glucagon", *FEBS Letters*, 1997, pp119-123, Vol. 413). Dentro del gen proglucagón también están codificadas secuencias para el péptido tipo glucagón 1 (GLP1), péptido tipo glucagón 2 (GLP2), oxintomodulina y glicentina. La secreción de glucagón de células α está estrechamente regulada por un número de factores siendo los más importantes la glucosa y la insulina (QUESADA, I., et al., "Physiology of the Pancreatic alpha-cell and Glucagon Secretion: Role in Glucose Homeostasis and Diabetes", *Endocrinology*. 2008; pp5-19, Vol. 199). En vista de niveles de glucosa bajos se activan canales K⁺ sensibles a ATP específicos generando potenciales de acción y estimulando la secreción de glucagón (MACDONALD, P.E., et al., "A KATP Channel-Dependent Pathway within α -Cells Regulates Glucagon Release from Both Rodent and Human Islets of Langerhans", *PLOS Biology*, 2007, pp1236-1247, Vol. 5). Se sabe que estímulos adicionales como aminoácidos (TRABELSI, F., et al., "Arginine-Induced Pancreatic Hormone Secretion During Exercise in Rats", *J. Appl. Physiol.*, pp2528-2533, Vol. 81) y ejercicio (BOTTGER, I., et al., "The Effect of Exercise on Glucagon Secretion", *J. Clin. Endocrinology and Metabolism*, 1972, pp117-125, Vol. 35) que estimulan la secreción

de glucagón pero los mecanismos subyacentes no se entienden muy bien.

El papel fisiológico principal del glucagón es contrarrestar la acción de la insulina en la producción de glucosa hepática. El glucagón media sus efectos enlazando y activando el receptor de glucagón que se describió primero por Rodbell y colegas (RODBELL M., et al., "The Glucagon-Sensitive Adenyl Cyclase System in Plasma Membranes of Rat Liver. 3. Binding of Glucagon: Method of Assay and Specificity.", *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 Clase B de los receptores acoplados a proteína de enlace con el heptahelical guanosina trifosfato (GTP) (proteína G), que incluye aquellos péptidos relacionados, péptido tipo glucagón 1 (GLP-1) y polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (MAYO K.E., et al., "International Union of Pharmacology. XXXV. The Glucagon Receptor Family.", *Pharmacological Reviews*, 2003, pp167-194, Vol. 55). El receptor se expresa principalmente en el hígado y en el riñón con cantidades menores encontradas en el corazón, tejido adiposo, glándulas adrenales, páncreas, corteza cerebral y tracto gastrointestinal (HANSEN LH, et al., "Glucagon Receptor mRNA Expression in Rat Tissues." *Peptides*, 1995, pp1163-1166, Vol. 16).

La acción inmediata del glucagón es rápida y transitoria. específicamente en el hígado una de las acciones principales del glucagón es regular la glucogenólisis. La base molecular para la acción de la hormona se media a través de la activación de su receptor cognado, transducción de la señal a subunidades G α y activación de la adenilato ciclasa resultando en una elevación de los niveles de cAMP intracelulares, y la activación posterior de la proteína quinasa A (PKA). La activación de la PKA resulta en la activación de la glucógeno fosforilasa y la inactivación de la glucógeno sintasa resultando en un aumento neto en la gluconeogénesis por la glucogenólisis (JIANG, G., et al., "Glucagon and Regulation of Glucose Metabolism", *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2003, pp 671-678, Vol. 284). Además de la glucogenólisis el glucagón potencia la gluconeogénesis de los precursores como lactato, alanina, piruvato y glicerol. El nivel de regulación parece ser genómico dependiente en y en parte a través de la activación de PKA dependiente de cAMP de CREB y la activación transcripcional de los genes gluconeogénicos incluyendo PGC1 α y PEPCK (KOO, S-H, et al., "The CREB Coactivator TORC2 is a Key Regulator of Fasting Glucose Metabolism", *Nature*, 2005, pp1109-1114, Vol. 437).

El papel del GCGR en la homeostasis de la glucosa se ha estudiado en ratones que carecen del receptor. Los ratones deficientes en GCGR muestran niveles de insulina y glucosa en plasma ligeramente reducidos; estos ratones también tienen tolerancia a la glucosa mejorada en comparación con los ratones del tipo salvaje (GELLING, R., et al., "Lower Blood Glucose, Hyperglucagonemia and Pancreatic Alpha Cell Hyperplasia in Glucagon Receptor Knockout Mice", *PNAS*, 2003, pp1438-1443, Vol. 100). Los ratones heterocigotos no tienen fenotipo obvio. Cuando se desafían con estreptozotocina, los ratones deficientes en GCGR fueron resistentes a la hiperglucemia y la destrucción de células β pancreáticas sugiriendo que la inhibición de la señalización del glucagón promueve la supervivencia y función de células β (CONARELLO, S.L., et al., "Glucagon Receptor Knockout Mice are Resistant to Diet-Induced Obesity and Streptozotocin-Mediated Beta Cell Loss and Hyperglycemia", *Diabetologia*, 2007, pp142-150, Vol. 20). Los ratones deficientes en GCGR no mostraron hiperglucemia para periodos de ayuno menores de 24 horas, y también se recuperaron normalmente después de un desafío de insulina (GELLING, R., et al., "Lower Blood Glucose, Hyperglucagonemia and Pancreatic Alpha Cell Hyperplasia in Glucagon Receptor Knockout Mice", *PNAS*, 2003, pp 1438-1443, Vol. 100). Esto sugiere la presencia de vías de señalización alternativas de hormonas contra reguladoras que compensan la hipoglucemia en ausencia del receptor de glucagón. Se descubrió que las membranas del hígado de ratones deficientes en GCGR tenían una respuesta aumentada a la producción de cAMP inducida por epinefrina. Adicionalmente, los animales deficientes tenían un aumento de 2 veces de los niveles de corticosterona en ayunos bajo ayuno prolongado (12-14 horas). Cuando el ayuno se extendió después de 24 horas, estos ratones desarrollaron hipoglucemia severa.

Los ratones deficientes en GCGR muestran hiperplasia de células α y niveles de expresión aumentados del gen proglucagón (GELLING, R., et al., "Lower Blood Glucose, Hyperglucagonemia and Pancreatic Alpha Cell Hyperplasia in Glucagon Receptor Knockout Mice", *PNAS*, 2003, pp 1438-1443, Vol. 100). La seguridad a largo plazo del bloqueo crónico de esta vía en humanos no se conoce pero merece la pena mencionar que los roedores tienen una capacidad más alta de replicación de células de los islotes que los humanos (PARNAUD, G., et al., "Proliferation of Sorted Human and Rat Beta Cells", *Diabetologia*, 2008, pp91-100, Vol. 51). Específicamente las células β de rata pueden proliferar cuando se colocan en placas en matrices extracelulares y esta proliferación se potencia adicionalmente en presencia de factores exógenos como liraglutida. Por el contrario, las células β humanas no proliferan in vitro. La consecuencia de la hiperplasia de células α en los ratones deficientes es un procesamiento aumentado del proglucagón y la generación de GLP-1 derivado del páncreas. Está bien establecido que las formas procesadas intestinalmente del GLP-1 actúan para inhibir la secreción del glucagón, aumentar la secreción de insulina así como mejorar la sensibilidad a la glucosa de las células β y la masa de las células β . El GLP-1 también inhibe la ingesta de comida por el sistema nervioso central (CNS). Por lo tanto, los niveles de GLP-1 derivados del páncreas elevados en ratones deficientes en GCGR puede explicar la mejora de la secreción de insulina estimulada por la glucosa y la tolerancia a la glucosa (SLOOP, K.W., et al., "Hepatic and Glucagon-Like Peptide-1-Mediated Reversal of Diabetes by Glucagon Receptor Antisense Oligonucleotide Inhibitors", *J Clin Invest*, 2004, pp1571-1581, Vol. 113). Esto se ha validado recientemente en una investigación por Gu et al., en la que los autores evaluaron un anticuerpo neutralizador de GCGR de ratón en ratones GLP-1 KO y encontraron que el anticuerpo no proporcionó

mejora en la tolerancia a la glucosa durante un ipGTT. En base a estos resultados, el GLP-1 pancreático sería un contribuidor significativo para la eficacia de los antagonistas de receptores de glucagón en roedores (GU, W., et al., "Glucagon Receptor Antagonist-Mediated Improvements in Glycemic Control are Dependent on Functional Pancreatic GLP-1 Receptor", *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2010, ppE624-E632, Vol. 299).

Estudios más recientes se han centrado en la función del receptor de glucagón en la oxidación de ácidos grasos hepáticos, lipogénesis y supervivencia de hepatocitos. La administración de glucagón promueve un efecto hipolipidémico en ratas (GUETTE, C., et al., "Effect of Chronic Glucagon Administration on Lipoprotein Composition in Normally Fed, Fasted and Cholesterol-Fed Rats", *Lipids*, 1991, pp451-458, Vol. 26) y resuelve la esteatosis en vacas lecheras lactantes (HIPPEN, A.R., et al., "Alleviation of Fatty Liver in Dairy Cows with 14-Day Intravenous Infusions of Glucagon", *J. Dairy Sci.*, 1999, pp1139-1152, Vol. 82). De hecho, el glucagón se ha propuesto como un tratamiento de esteatosis hepática (HIPPEN, A.R., "Glucagon as a Potential Therapy for Ketosis and Fatty Liver", *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.*, 2000, pp267-282, Vol. 16). El ayuno de ratones deficientes en GCGR durante 16 horas produce un fenotipo con defectos en el aclaramiento de triglicéridos y síntesis de lípidos. Los hepatocitos aislados de estos animales tienen capacidad reducida para la oxidación beta de ácidos grasos (LONGUET, C., et al., "The Glucagon Receptor is Required for the Adaptive Metabolic Response to Fasting", *Cell Metabolism*, 2008, pp359-371, Vol. 8). En algunas situaciones pero no en todas (CONARELLO, S.L., et al., "Glucagon Receptor Knockout Mice are Resistant to Diet-Induced Obesity and Streptozotocin-Mediated Beta Cell Loss and Hyperglycemia", *Diabetologia*, 2007, pp142-150, Vol. 20), se ha observado esteatosis en los animales knockout en GCGR (LONGUET, C., et al., "The Glucagon Receptor is Required for the Adaptive Metabolic Response to Fasting", *Cell Metabolism*, 2008, pp359-371, Vol. 8) y en los modelos pre-clínicos que han sido tratados farmacológicamente con ASO's (LIANG, Y., et al., "Reduction in Glucagon Receptor Expression by an Antisense Oligonucleotide Ameliorates Diabetic Syndrome in db/db Mice", *Diabetes*, 2004, pp410-417, Vol. 53). El mecanismo es independiente del PKA sugiriendo vías de señalización de glucagón alternativas en el hígado. El mecanismo exacto por el que la señalización del glucagón en el hígado aumenta la oxidación de ácidos grasos no está claro pero parte de él parece estar mediado por la activación de PPAR α vía la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos. El glucagón puede activar tanto el p38 como el ERK1/2 en hepatocitos con el primero aumentando (BARGER, P.M., et al., "Deactivation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α During Cardiac Hypertrophic Growth", *The J. of Clinical Investigation*, 2000, pp1723-1730, Vol. 105) y el último disminuyendo la actividad de PPAR α (BARGER, P.M., "p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Activates Peroxisome Proliferator-activated Receptor α ", *J. Biol. Chem.*, 2001, pp44495-444501, Vol. 276). La vía de p38 también modula la lipogénesis hepática con el glucagón siendo inhibidor y la insulina estimuladora (XIONG, Y., et al., "p38 Mitogen-activated Protein Kinase Plays an Inhibitory Role in Hepatic Lipogenesis", *J. Biol. Chem.*, 2007, pp4975-4982, Vol. 282). Estas observaciones sugieren que la señalización del glucagón se requiere para la regulación de la oxidación de ácidos grasos y la síntesis en el hígado. El hecho de que este mecanismo esté disociado de la transducción de la señal de PKA de la proteína G de glucagón clásica indica un potencial en desarrollar antagonistas desplazados que pueden afectar favorablemente un brazo de señalización frente a otros aliviando de este modo las preocupaciones potenciales de la inactivación sostenida de todas las vías de señalización del glucagón.

Se ha asociado una mutación contrasentido heterocigótica Gly40Ser que resulta en una pérdida de función con la diabetes TIPO II en una población Francesa (HANSEN, L.H., et al., "The Gly40Ser Mutation in the Human Glucagon Receptor Gene Associated with NIDDM Results in a Receptor with Reduced Sensitivity to Glucagon", *Diabetes*, 1996, pp725-730, Vol. 45). No es aparente porqué esta mutación tiene efectos deletéreos en el control de glucosa ya que la delección de GCGR en roedores mejora la tolerancia a la glucosa. Recientemente se describió un paciente con una mutación heterocigótica, Pro86Ser, en la bibliografía. Este paciente se presentó con un tumor de páncreas benigno y examen adicional reveló niveles de glucagón elevados (-60,000 pg/mL) en presencia de niveles de insulina y glucosa en ayunas normales (YU, R. et al., "Nesidioblastosis and Hyperplasia of a Cells, Microglucagonoma, and Nonfunctioning Islet Cell Tumor of the Pancreas", *Pancreas*, 2008, pp428-431, Vol. 36). se reseco el tumor y el examen histológico reveló hiperplasia de células α . La hiper glucagonemia persistió después de la operación que se suprimió con tratamiento de somatostatina. El gen receptor de glucagón se secuenció en este paciente donde se identificó que era homólogo para la mutación Pro86Ser y la caracterización adicional de esta mutación reveló una pérdida de 10 veces de la respuesta funcional (ZHUO, C., et al., "Homozygous P86S Mutation of the Human Glucagon Receptor Is Associated with Hyperglucagonemia, a Cell Hyperplasia, and Islet Cell Tumor", *Pancreas*, 2009, pp941-946, Vol. 38). La presencia de niveles elevados de glucagón fue muy probablemente suficiente para mantener la señalización del receptor de glucagón y la euglucemia. Como la mutación homocigótica fue heredada de ambos padres sugiere que la mutación heterocigótica es benigna. como esto es un informe de un único caso, la asociación de esta mutación a una hiperplasia de células α todavía debe ser determinada.

EL antagonismo de glucagón puede proporcionar agentes terapéuticos para controlar la diabetes mellitus Tipo II (WO 03/048109; Kurukulasuriya et al., "Biaryl amide glucagons receptor antagonists", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2004, pp2047-2050, Vol. 14), junto con fármacos para la diabetes tradicional enfocados en aumentar la secreción de insulina o mejorar la sensibilidad de la insulina. Los datos pre-clínicos indican que los efectos antidiabéticos del antagonista de GCGR pueden estar relacionados con mecanismos duales incluyendo, 1) una reducción de la producción de glucosa hepática que se debe a la atenuación de la acción del glucagón en el hígado, y 2) un aumento secundario en el GLP-1 activo, que tiene lugar como un resultado del procesamiento

aumentado del pre-proglucagón en el páncreas.

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

5

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

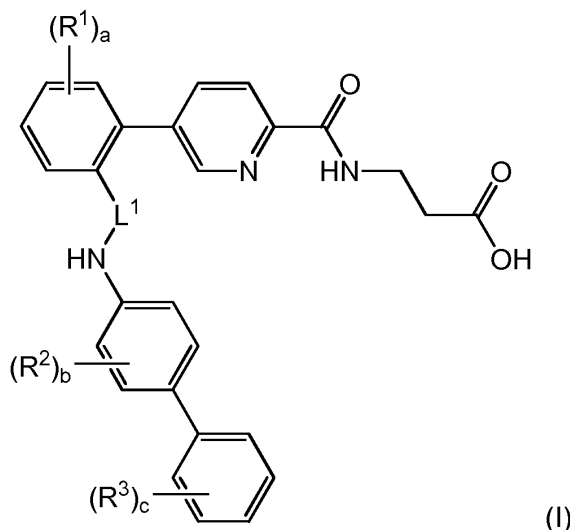
La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I)

10

15

20

25



(I)

30

en la que

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

a es un número entero de 0 a 3;

cada R^1 se selecciona independientemente del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} fluorado, alqueno C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} fluorado, $-SO_2-$ (alquilo C_{1-2}), $-C(O)-$ alquilo C_{1-2} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} y cicloalqueno C_{5-6} .

b es un número entero de 0 a 3;

cada R^2 se selecciona independientemente del grupo consistente de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} fluorado.

c es un número entero de 0 a 4;

cada R^3 se selecciona independientemente del grupo consistente de halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} fluorado y $-C(O)-$ alquilo C_{1-2} ;

45

y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

La presente invención está además dirigida a procesos para la preparación de los compuestos de fórmula (I). La presente invención está además dirigida a un producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en la presente.

50

Ilustrativo de la invención es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y el producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en la presente. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica hecha mezclando el producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. Ilustrativo de la invención es un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar el producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

55

Se divulgan en la presente métodos para tratar un trastorno mejorado antagonizando un receptor de glucagón (seleccionado del grupo consistente de diabetes Tipo I, diabetes mellitus Tipo II, obesidad y enfermedad renal (incluyendo, pero no limitado a, fallo renal como una complicación de la diabetes) que comprenden administrar a un sujeto con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

60

En una realización, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I) para su uso como un medicamento. En otra realización, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I) para su uso en

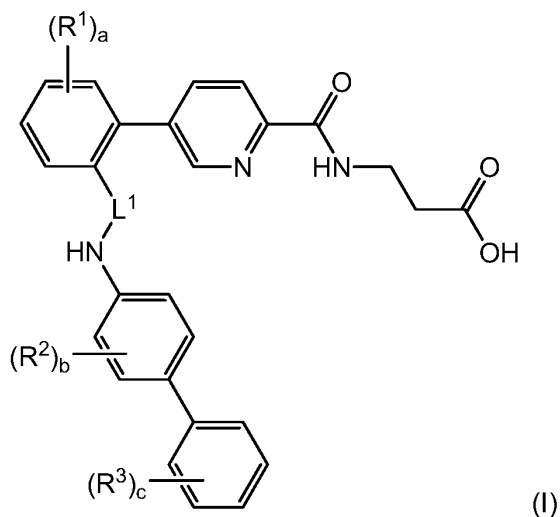
65

el tratamiento de un trastorno mejorado antagonizando un receptor de glucagón (seleccionado del grupo consistente de diabetes Tipo I, diabetes mellitus Tipo II, obesidad y enfermedad renal (incluyendo, pero no limitado a, fallo renal como una complicación de la diabetes). En otra realización, la presente invención está dirigida a una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de un trastorno mejorado por un receptor de glucagón antagonizante (seleccionado del grupo consistente de diabetes Tipo I, diabetes mellitus Tipo II, obesidad y enfermedad renal (incluyendo, pero no limitado a, fallo renal como una complicación de la diabetes).

Otro ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos descritos en la presente en la preparación de un medicamento para tratar: (a) diabetes Tipo I, (b) diabetes mellitus Tipo II, (c) obesidad, (d) enfermedad renal, en un sujeto con necesidad del mismo. En otro ejemplo, la presente invención está dirigida a un compuesto como se describe en la presente para su uso en un método para tratar un trastorno selecciona del grupo consistente de diabetes Tipo I, diabetes mellitus Tipo II, obesidad y enfermedad renal (por ejemplo fallo renal como una complicación de la diabetes), en un sujeto con necesidad del mismo.

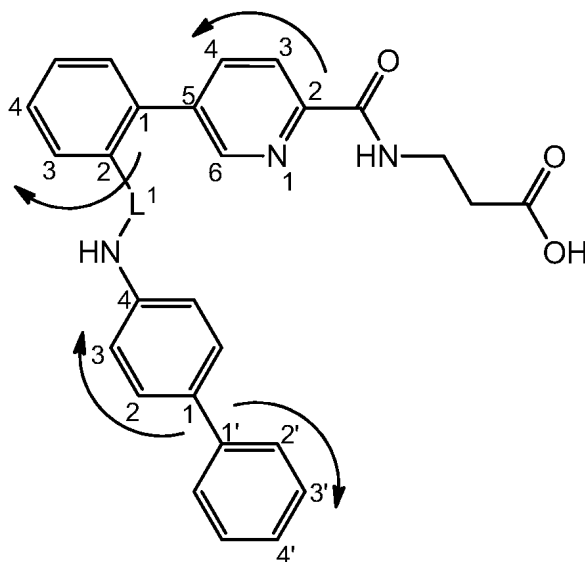
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I)



en la que L^1 , a , R^1 , b , R^2 , c y R^3 son como se define en la presente. Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de condiciones y trastornos que se mejoran antagonizando receptores de glucagón, incluyendo pero no limitado a diabetes Tipo I, diabetes mellitus Tipo II, obesidad y enfermedad renal.

Para los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, cuando se define la posición de enlace de los grupos sustituyentes de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 , se aplica la siguiente convención de numeración:



En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que L^1 se selecciona del grupo consistente de $-CH_2-$ y $-C(O)-$. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que L^1 es $-CH(CH_3)-$. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que L^1 es $-CH_2-$. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que L^1 es $-C(O)-$.

En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que a es un número entero de 0 a 2. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que a es un número entero seleccionado de 1 ó 2. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que a es 0. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que a es 1. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que a es 2.

En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R^1 se selecciona independientemente del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-2} fluorado, $-SO_2$ -alquilo C_{1-2} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} y cicloalqueno C_{5-6} . En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R^1 se selecciona independientemente del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-2} fluorado, alcoxi C_{1-2} $-SO_2$ -alquilo C_{1-2} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} y ciclohexenilo.

En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que los grupos sustituyentes de R^1 están enlazados en las posiciones 2-, 3-, 4-, 5- y/o 6-. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que los grupos sustituyentes de R^1 están enlazados en las posiciones 3-, 4- y/o 5-. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que los grupos sustituyentes de R^1 están enlazados en las posiciones 3- y/o 5-. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que los grupos sustituyentes de R^1 están enlazados en las posiciones 4- y/o 5-. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R^1 está enlazada en la posición 5-.

En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R^1 se selecciona independientemente del grupo consistente de cloro, fluoro, hidroxilo, ciano, metil, isopropil, isopropen-1-il, trifluorometil, metoxi, metilsulfonil-, fenil, ciclopropil, ciclohexil y ciclohexen-1-il. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R^1 se selecciona independientemente del grupo consistente de 3-cloro, 4-cloro, 5-cloro, 4-fluoro, 5-fluoro, 3-hidroxilo, 6-ciano, 3-metil, 5-metil, 6-metil, 3-isopropil, 5-isopropil, 5-(isopropen-1-il), 3-trifluorometil, 4-trifluorometil, 5-trifluorometil, 6-trifluorometil, 3-metoxi, 4-metoxi, 5-metoxi, 3-hidroxilo, 5-(metilsulfonil-), 3-fenil, 5-fenil, 3-ciclopropil, 5-ciclohexil y 5-(ciclohexen-1-il).

En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R^1 se selecciona independientemente del grupo consistente de 3-cloro, 4-cloro, 5-cloro, 4-fluoro, 5-fluoro, 5-metil, 5-isopropil, 5-isopropenil, 3-trifluorometil, 5-trifluorometil, 5-fenil, 5-ciclohexil y 5-ciclohexenil. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R^1 se selecciona independientemente del grupo consistente de 3-cloro, 4-cloro, 5-cloro, 4-fluoro, 5-fluoro, 5-isopropil, 5-trifluorometil, 5-ciclohexil y 5-ciclohexenil.

En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R^1 se selecciona independientemente del grupo consistente de 3-cloro, 4-cloro, 5-cloro, 4-fluoro, 5-fluoro, 3-hidroxilo, 3-metil, 5-metil, 3-isopropil, 3-trifluorometil, 5-trifluorometil, 3-metoxi, 3-hidroxilo, 3-fenil, 5-fenil, 3-ciclopropil y 5-ciclohexil. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R^1 se selecciona independientemente del grupo consistente de 3-cloro, 4-cloro, 5-cloro, 3-metil, 3-isopropil, 3-trifluorometil, 5-trifluorometil, 3-metoxi, 3-fenil, 3-ciclopropil y 5-ciclohexil. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R^1 se selecciona independientemente del grupo consistente de 3-cloro, 3-metil, 3-isopropil, 3-trifluorometil 5-trifluorometil, 3-fenil y 3-ciclopropil.

En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que $(R^1)_a$ se selecciona del grupo consistente de 5-cloro, 5-trifluorometil, 3-cloro-5-trifluorometil 3-metil-5-trifluorometil y 3-ciclopropil-5-trifluorometil. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que $(R^1)_a$ es 3-cloro-5-trifluorometil. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que $(R^1)_a$ es 5-trifluorometil;

En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que b es un número entero de 0 a 2. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que b es un número entero seleccionado de 1 ó 2. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que b es 0. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que b es 1. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que b es 2.

En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R^2 se selecciona independientemente del grupo consistente de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-2} fluorado, alcoxi C_{1-2} y alcoxi C_{1-2} fluorado. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R^2 se selecciona independientemente del grupo consistente de halógeno, ciano, alquilo C_{1-2} , alquilo C_{1-2} fluorado y alcoxi C_{1-2} .

En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que los grupos sustituyentes de R^2 están enlazados en las posiciones 2-, 3-, 5- y/o 6-. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que los grupos sustituyentes de R^2 están enlazados en la posición 2-.

En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R^2 se selecciona independientemente del grupo consistente de cloro, fluoro, ciano, metil, trifluorometil y metoxi. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R^2 se selecciona independientemente del grupo consistente de 2-cloro, 6-cloro, 2-fluoro, 3-fluoro, 2-ciano, 2-metil, 2-trifluorometil y 5-metoxi.

En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R^2 se selecciona independientemente del grupo consistente de 2-cloro, 2-fluoro, 3-fluoro, 2-ciano, 2-metil y 5-metoxi. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R^2 se selecciona independientemente del grupo consistente de 2-cloro, 2-fluoro y 2-metil.

En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R^2 se selecciona independientemente del grupo consistente de 2-cloro, 2-ciano, 2-metil y 2-trifluorometil. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R^2 se selecciona independientemente del grupo consistente de 2-cloro, 2-metil y 2-trifluorometil. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R^2 se selecciona independientemente del grupo consistente de 2-cloro y 2-metil.

En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que $(R^2)_b$ está ausente o se selecciona del grupo consistente de 2-cloro y 2-metil. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que $(R^2)_b$ es 2-cloro.

En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que c es un número entero de 0 a 2. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que c es un número entero seleccionado de 1 ó 2. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que c es 0. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que c es 1. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que c es 2.

En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R^3 se selecciona independientemente del grupo consistente de halógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} fluorado y -C(O)-alquilo C_{1-2} . En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R^3 se selecciona independientemente del grupo consistente de halógeno, alquilo C_{1-2} , alquilo C_{1-2} fluorado, alcoxi C_{1-2} , alcoxi C_{1-2} fluorado y -C(O)-alquilo C_{1-2} .

En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que los grupos sustituyentes de R^3 están enlazados en las posiciones 2-, 3-, 4-, 5- y/o 6-. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que los grupos sustituyentes de R^3 están enlazados en las posiciones 2-, 3-, 4- y/o 6-. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que los grupos sustituyentes de R^3 están enlazados en las posiciones 2-, 3- y/o 4-. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que los grupos sustituyentes de R^3 están enlazados en las posiciones 2- y/o 4-. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que los grupos sustituyentes de R^3 están enlazados en las posiciones 3- y/o 4-. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que el R^3 está enlazado en la posición 4.

[*] En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R^3 se selecciona independientemente del grupo consistente de cloro, fluoro, metil, t-butil, trifluorometil, metoxi, trifluorometoxi y metilcarbonil-. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R^3 se selecciona independientemente del grupo consistente de 2'-cloro, 3'-cloro, 4'-cloro, 6'-cloro, 2'-fluoro, 3'-fluoro, 4'-fluoro, 5'-fluoro, 6'-fluoro, 2'-metil, 3'-metil, 4'-metil, 4'-t-butil, 2'-trifluorometil, 3'-trifluorometil, 4'-trifluorometil, 4'-metoxi, 2'-trifluorometoxi, 3'-trifluorometoxi, 4'-trifluorometoxi y 4'-(metilcarbonil-).

En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R^3 se selecciona independientemente del grupo consistente de 2'-cloro, 3'-cloro, 4'-cloro, 2'-fluoro, 3'-fluoro, 4'-fluoro, 6'-

fluoro, 2'-metil, 3'-metil, 4'-metil, 4'-t-butil, 2'-trifluorometil, 3'-trifluorometil, 4'-trifluorometil, 4'-metoxi, 4'-trifluorometoxi y 4'-(metilcarbonil-). En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R³ se selecciona independientemente del grupo consistente de 2'-cloro, 3'-cloro, 4'-cloro, 2'-fluro, 4'-fluro, 2'-metil, 3'-trifluorometil, 4'-trifluorometil y 4'-trifluorometoxi.

5

En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R³ se selecciona independientemente del grupo consistente de 2'-cloro, 3'-cloro, 4'-cloro, 6'-cloro, 2'-fluro, 3'-fluro, 4'-fluro, 2'-metil, 4'-metil, 3'-trifluorometil, 4'-trifluorometil y 4'-trifluorometoxi. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R³ se selecciona independientemente del grupo consistente de 2'-cloro, 3'-cloro, 4'-cloro, 2'-fluro, 4'-fluro, 2'-metil, 3'-trifluorometil y 4'-trifluorometil. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R³ se selecciona independientemente del grupo consistente de 2'-cloro, 4'-cloro, 4'-fluro, 2'-metil, 3'-trifluorometil y 4'-trifluorometil.

10

En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que (R³)_c se selecciona del grupo consistente de 4'-cloro, 2'-metil-4'-cloro y 2'-metil-4'-trifluorometil. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que (R³)_c se selecciona del grupo consistente de 4'-cloro, 3'-cloro-4'-fluro y 3'-trifluorometil-4'-fluro. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que (R³)_c se selecciona del grupo consistente de 2'-metil-4'-cloro, 2'-metil-4'-trifluorometil y 4'-cloro.

15

20

En una realización la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo consistente de ácido 3-(5-(2-(((2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

25

Realizaciones adicionales de la presente invención, incluyen aquellas en las que los sustituyentes seleccionados para una o más de las variables definidas en la presente (es decir, L¹, a, R¹, b, R², c y R³) se seleccionan independientemente para ser cualquier sustituyente individual o cualquier conjunto de sustituyentes seleccionados de la lista completa como se define en la presente.

30

En otra realización de la presente invención es cualquier compuesto individual o subconjunto de compuestos seleccionados de los compuestos representativos enumerados en la Tabla 1 a continuación. Los compuestos representativos de la presente invención se enumeran en la Tabla 1, a continuación.

35

40

45

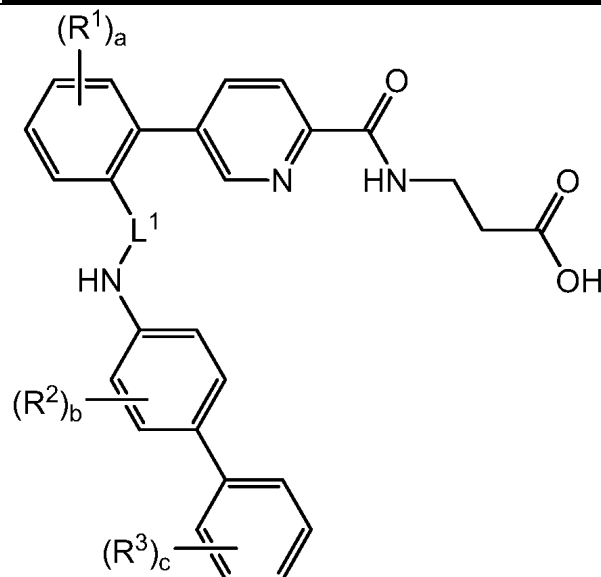
50

55

60

65

Tabla 1: Compuestos Representativos de Fórmula (I)



ID No	L^1 -	$(R^1)_a$	$(R^2)_b$	$(R^3)_c$
1	-CH ₂ -	a=0	b=0	c=0
2	-CH ₂ -	a=0	b=0	4'-cloro
3	-CH ₂ -	a=0	b=0	4'-t-butil
4	-CH ₂ -	4-cloro	b=0	4'-cloro
5	-CH ₂ -	4-cloro	b=0	2',4'-dicloro
6	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	4'-cloro
7	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	2',4'-dicloro
8	-CH ₂ -	a=0	b=0	3',4'-dicloro
9	-CH ₂ -	a=0	b=0	4-trifluoro-metil
10	-CH ₂ -	5-cloro	2-cloro	4'-cloro
11	-CH ₂ -	5-cloro	3-fluoro	2',4'-dicloro
12	-CH ₂ -	5-cloro	3-fluoro	4'-cloro
13	-CH ₂ -	5-cloro	3-fluoro	3'-fluoro-4'-cloro
14	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	3'-cloro
15	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	4'-fluoro
16	-C(O)-	5-cloro	b=0	4'-cloro
17	-CH(CH ₃)-	5-cloro	b=0	4'-cloro
18	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	2',4'-difluoro
19	-C(O)-	5-cloro	b=0	2',4'-dicloro
20	-C(O)-	5-cloro	b=0	4'-fluoro

ES 2 557 450 T3

ID No	L ¹ -	(R ¹) _a	(R ²) _b	(R ³) _c
5	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	b=0	2',4'-dicloro
	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	b=0	2'-metil-4'-cloro
	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	b=0	2'-cloro-4'-fluoro
	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	b=0	2'-cloro-4'-trifluorometil
10	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	b=0	2'-trifluoro-metil-4'-cloro
	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	b=0	3'-trifluoro-metil-4'-fluoro
	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-cloro	2',4'-dicloro
15	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-cloro	4'-cloro
	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	b=0	4'-trifluoro-metil
	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	b=0	2'-metil-4'-trifluoro-metil
20	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-cloro	3'-trifluoro-metil-4'-fluoro
	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-cloro	3'-trifluoro-metil-4'-cloro
	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-cloro	2'-cloro-4'-fluoro
25	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-cloro	2'-metil-4'-cloro
	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-cloro	3'-cloro-4'-fluoro
	-C(O)-	5-cloro	b=0	2',4'-difluoro
30	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-cloro	2'-fluoro-4'-cloro
	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-cloro	2'-cloro-3'-trifluorometil
	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-cloro	3'-fluoro-4'-trifluoro-metil
35	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	b=0	2'-fluoro-4'-cloro
	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	b=0	2'-cloro-3'-trifluorometil
	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-cloro	2'-cloro-4'-trifluorometil
40	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-cloro	2'-metil-4'-trifluoro-metil
	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	b=0	4'-cloro
	-CH ₂ -	5-metoxi	b=0	4'-cloro
45	-CH ₂ -	5-metoxi	b=0	2',4'-dicloro
	-CH ₂ -	5-metoxi	b=0	4'-trifluoro-metil
	-CH ₂ -	5-metoxi	b=0	4'-trifluoro-metoxi
50	-CH ₂ -	5-metoxi	b=0	4°-t-buty
	-CH ₂ -	5-metoxi	b=0	3'-trifluoro-metoxi
	-CH ₂ -	5-cloro	2-cloro	2',4'-dicloro
55	-CH ₂ -	5-cloro	2-cloro	4'-fluoro
	-CH ₂ -	5-fluoro	2-fluoro	3',4'-dicloro
	-CH ₂ -	5-cloro	5-metoxi	4'-trifluoro-metil
60	-CH ₂ -	5-cloro	2-trifluorometil	3',4'-dicloro
	-CH ₂ -	5-fluoro	2-fluoro	4'-trifluoro-metil
	-CH ₂ -	5-fluoro	2-fluoro	2',4'-dicloro
65	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	3',4'-dicloro

ES 2 557 450 T3

ID No	L ¹ -	(R ¹) _a	(R ²) _b	(R ³) _c
5	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	4'-t-buti
	-CH ₂ -	4-metoxi	b=0	2',4'-dicloro
	-CH ₂ -	4-metoxi	b=0	3',4'-dicloro
	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	b=0	3'-fluoro
10	-CH ₂ -	5-cloro	2-cloro	2',4'-difluoro
	-CH ₂ -	6-trifluoro-metil	b=0	4'-cloro
	-CH ₂ -	3-metil	b=0	4'-cloro
15	-CH ₂ -	6-ciano	b=0	4'-cloro
	-CH ₂ -	3-cloro-5-trifluoro-metil	b=0	4'-cloro
	-CH ₂ -	5-metil	b=0	4'-cloro
20	-CH ₂ -	6-metil	b=0	4'-cloro
	-CH ₂ -	5-metilsulfonil	b=0	4'-cloro
	-CH ₂ -	3,-5-di(trifluoro-metil)	b=0	4'-cloro
25	-CH ₂ -	3-cloro-5-trifluoro-metil	b=0	2',4'-dicloro
	-CH ₂ -	3-cloro-5-trifluoro-metil	b=0	2'-metil-4'-cloro
	-CH ₂ -	3-cloro-5-trifluoro-metil	2-cloro	4'-cloro
30	-CH ₂ -	3-cloro-5-trifluoro-metil	2-metil	4'-cloro
	-CH ₂ -	3,5-di(trifluoro-metil)	2-cloro	4'-cloro
	-CH ₂ -	4-cloro-5-trifluoro-metil	b=0	2'-metil-4'-cloro
35	-CH ₂ -	4-cloro-5-trifluoro-metil	2-cloro	4'-cloro
	-CH ₂ -	4-cloro-5-trifluoro-metil	2-metil	4'-cloro
	-CH ₂ -	4-cloro-5-trifluoro-metil	b=0	4'-cloro
40	-CH ₂ -	3,5-di(trifluoro-metil)	b=0	2'-metil-4'-cloro
	-CH ₂ -	4-cloro-5-trifluoro-metil	b=0	2',4'-dicloro
	-CH ₂ -	3,5-di(trifluoro-metil)	b=0	2'-metil-4'-trifluoro-metil
45	-CH ₂ -	3,5-di(trifluoro-metil)	b=0	2',3'-dicloro
	-CH ₂ -	3,5-di(trifluoro-metil)	b=0	2',6'-dicloro
	-CH ₂ -	3,5-di(trifluoro-metil)	2-metil	4'-cloro
50	-CH ₂ -	3,5-di(trifluoro-metil)	b=0	2',4'-dicloro
	-CH ₂ -	5-cloro	2-fluoro	4'-fluoro
	-CH ₂ -	5-cloro	2-fluoro	2',4'-difluoro
55	-CH ₂ -	5-cloro	2-fluoro	4'-trifluoro-metil
	-CH ₂ -	5-cloro	2-fluoro	4'-cloro
	-CH ₂ -	5-cloro	2-fluoro	2',4'-dicloro
60	-CH ₂ -	5-cloro	2-fluoro	3'-fluoro-4'-cloro
	-C(O)-	4,5-difluoro	b=0	2',4'-dicloro
	-C(O)-	4,5-difluoro	b=0	4'-fluoro
65	-C(O)-	4,5-difluoro	b=0	4'-trifluoro-metil

ES 2 557 450 T3

ID No	L ¹ -	(R ¹) _a	(R ²) _b	(R ³) _c	
5	97	-C(O)-	4,5-difluoro	b=0	4'-cloro
	98	-CH ₂ -	4-cloro	2-ciano	3'-trifluoro-metil-4'-cloro
	99	-CH ₂ -	5-cloro	2-ciano	2',4'-dicloro
	100	-CH ₂ -	5-cloro	2-ciano	3'-trifluoro-metil-4'-fluoro
10	101	-CH ₂ -	5-cloro	2-ciano	2'-cloro-3'-trifluorometil
	102	-CH ₂ -	4,5-difluoro	2-cloro	3'-trifluoro-metil-4'-fluoro
	103	-CH ₂ -	4,5-difluoro	2-cloro	4'-cloro
15	104	-CH ₂ -	4,5-difluoro	2-cloro	2'-fluoro-4'-cloro
	105	-CH ₂ -	4,5-difluoro	2-cloro	2'-fluoro-4'-metil
	106	-CH ₂ -	4,5-difluoro	2-cloro	3'-trifluoro-metil-4'-cloro
20	107	-CH ₂ -	4,5-difluoro	2-cloro	2'-cloro-3'-trifluorometil
	108	-CH ₂ -	4,5-difluoro	2-cloro	2',4'-dicloro
	109	-CH ₂ -	4,5-difluoro	2-ciano	3'-trifluoro-metil-4'-fluoro
25	110	-CH ₂ -	4,5-difluoro	2-ciano	4'-cloro
	111	-CH ₂ -	4,5-difluoro	2-ciano	2'-fluoro-4'-cloro
	112	-CH ₂ -	4,5-difluoro	2-ciano	2'-fluoro-4'-metil
30	113	-CH ₂ -	4,5-difluoro	2-ciano	3'-trifluoro-metil-4'-cloro
	114	-CH ₂ -	4,5-difluoro	2-ciano	2',4'-dicloro
	115	-CH ₂ -	4,5-difluoro	2-ciano	3'-metil-4'-fluoro
35	116	-CH ₂ -	4,5-difluoro	2-ciano	3'-trifluoro-metil-5'-fluoro
	117	-CH ₂ -	4,5-difluoro	b=0	4'-cloro
	118	-CH ₂ -	4,5-difluoro	b=0	2',4'-dicloro
40	119	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-trifluorometil	2'-metil-4'-cloro
	120	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-trifluorometil	2'-metil-4'-trifluoro-metil
	121	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-trifluorometil	3'-trifluoro-metil-4'-fluoro
45	122	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-trifluorometil	2',4'-dicloro
	123	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-trifluorometil	4'-cloro
	124	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-trifluorometil	4°-t-buti
50	125	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-trifluorometil	2',4'-fluoro
	126	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-trifluorometil	2'-fluoro-4'-cloro
	127	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-trifluorometil	4'-trifluoro-metil
55	128	-CH ₂ -	5-trifluoro-metil	2-trifluorometil	2'-cloro-4'-trifluorometil
	129	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	3'-trifluoro-metoxi
	130	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	3'-trifluoro-metil
60	131	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	2'-trifluoro-metil
	132	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	2'-trifluoro-metoxi
	133	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	2'-fluoro
65	134	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	3'-fluoro

ES 2 557 450 T3

ID No	L ¹ -	(R ¹) _a	(R ²) _b	(R ³) _c	
5	135	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	2'-cloro
	136	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	3',4'-difluoro
	137	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	3',5'-difluoro
	138	-CH ₂ -	5-cloro	2-cloro	2'-cloro-4'-fluoro
10	139	-CH ₂ -	5-cloro	2-cloro	3'-metil-4'-fluoro
	140	-CH ₂ -	5-cloro	2-cloro	4'-trifluoro-metoxi
	141	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	2'-cloro-6'-fluoro
15	142	-CH ₂ -	5-cloro	2-cloro	2'-trifluoro-metil-4'-fluoro
	143	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	2'-cloro-4'-metoxi
	144	-CH ₂ -	5-cloro	2-cloro	3'-trifluoro-metil-4'-fluoro
20	145	-C(O)-	5-metil	b=0	4'-cloro
	146	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	3'-metil-4'-fluoro
	147	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	2'-cloro-4-trifluorometil
25	148	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	2'-metil-4'-cloro
	149	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	2'-trifluoro-metil-4'-fluoro
	150	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	3'-cloro-4'-fluoro
30	151	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	2'-metil-4'-fluoro
	152	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	2'-cloro-4'-fluoro
	153	-C(O)-	5-cloro	b=0	2'-metil-4'-cloro
35	154	-C(O)-	5-trifluoro-metil	b=0	2'-metil-4'-cloro
	155	-CH(CH ₃)-	5-cloro	b=0	4'-fluoro
	156	-CH ₂ -	5-cloro	b=0	4'-metil-carbonil
40	157	-CH ₂ -	5-(C(=CH ₂)-CH ₃)	b=0	4'-fluoro
	158	-CH ₂ -	5-isopropil	b=0	4'-fluoro
	159	-CH ₂ -	3-metoxi-5-trifluoro-metil	2-cloro	4'-trifluoro-metil
45	160	-CH ₂ -	3-metoxi-5-trifluoro-metil	2,6-dicloro	4'-cloro
	161	-CH ₂ -	3-metoxi-5-trifluoro-metil	b=0	2'-cloro-4'-trifluorometil
	162	-CH ₂ -	3-metoxi-5-trifluoro-metil	2-cloro	4'-cloro
50	163	-CH ₂ -	3-metil-5-trifluoro-metil	2-cloro	4'-trifluoro-metil
	164	-CH ₂ -	3-idroxi-5-trifluoro-metil	2-cloro	4'-cloro
	165	-CH ₂ -	3-metil-5-trifluoro-metil	2-cloro	2'-metil-4'-cloro
55	166	-CH ₂ -	3-metil-5-trifluoro-metil	2-cloro	2'-metil-4'-trifluorometil
	167	-CH ₂ -	3-isopropil-5-trifluoro-metil	2-cloro	2'-metil-4'-trifluoro-metil
	168	-CH ₂ -	5-cloro	2-cloro	4°-t-buti
60	169	-CH ₂ -	5-cloro	2-cloro	3'-trifluoro-metil-4'-cloro
	170	-CH ₂ -	5-cloro	2-cloro	3'-trifluoro-metil
	171	-CH ₂ -	5-cloro	2-cloro	3'-cloro-4'-fluoro
65	172	-CH ₂ -	5-cloro	2-cloro	4'-metil

ID No	L ¹ -	(R ¹) _a	(R ²) _b	(R ³) _c
173	-CH ₂ -	5-fenil	b=0	2',4'-dicloro
174	-CH ₂ -	5-(ciclo-hexen-1-il)	b=0	4'-fluoro
175	-CH ₂ -	5-ciclohexil	b=0	4'-fluoro
176	-CH ₂ -	5-(ciclo-hexen-1-il)	b=0	2',4'-dicloro
177	-CH ₂ -	3-ciclopropil-5-trifluoro-metil	2-cloro	2'-metil-4'-trifluorometil
178	-CH ₂ -	3-ciclopropil-5-trifluoro-metil	2-cloro	2'-metil-4'-cloro
179	-CH ₂ -	3-fenil-5-trifluoro-metil	2-cloro	2'-metil-4'-trifluoro-metil
180	-CH ₂ -	3-ciclopropil-5-trifluoro-metil	2-metoxi	2'-metil-4'-cloro
181	-CH ₂ -	3-ciclopropil-5-trifluoro-metil	2-metoxi	2'-metil-4'-trifluoro-metil
182	-CH ₂ -	3-ciclopropil-5-trifluoro-metil	2-cloro	2'-cloro-4'-metoxi

Como se usa en la presente "**halógeno**" significará cloro, bromo, flúor y yodo. Preferiblemente, el halógeno se selecciona del grupo consistente de cloro, bromo y flúor.

Como se usa en la presente, el término "**alquilo C_{x-y}**", en el que X e Y son enteros, ya sean usados solos o como parte de un grupo sustituyente, incluyen cadenas lineales y ramificadas que contienen entre X e Y átomos de carbono. Por ejemplo, los radicales alquilo C₁₋₄ incluyen cadenas lineales y ramificadas de entre 1 y 4 átomos de carbono, incluyendo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**alquilo C₁₋₄ fluorado**" significará cualquier grupo alquilo C₁₋₄ como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un átomo de flúor. Los ejemplos adecuados incluyen pero no están limitados a -CF₃, -CH₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CF₂-CF₃, y similares.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**alquino C₂₋₄**" significará cualquier cadena de carbono parcialmente insaturada lineal o ramificada que contenga de 2 a 4 átomos de carbono y al menos un enlace doble; preferiblemente un enlace doble. Los ejemplos adecuados incluyen -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₃, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃, y similares.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**alcoxi C₁₋₄**" denotará un radical de éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada anteriormente descritos que contenga de uno a cuatro átomos de carbono. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, sec-butoxi, t-butoxi, y similares.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**alcoxi C₁₋₄ fluorado**" significará cualquier grupo alcoxi C₁₋₄ como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un átomo de flúor. Los ejemplos adecuados incluyen pero no están limitados a -OCF₃, -OCH₂-CF₃, -OCF₂-CF₂-CF₂-CF₃, y similares.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**cicloalquilo C₃₋₆**" significará cualquier sistema de anillos saturado monocíclico de 3 a 6 miembros por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**cicloalqueno C₅₋₆**" denotará cualquier sistema de anillos parcialmente insaturado monocíclico de 5 a 6 miembros. Preferiblemente, el cicloalqueno C₅₋₆ contendrá un enlace doble insaturado. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, cicloalqueno, ciclohexeno, y similares.

Cuando un grupo particular está "**sustituido**" (por ejemplo nsuf, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, etc.), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a cinco sustituyentes, lo más preferiblemente de uno a tres sustituyentes, más preferiblemente de uno a dos sustituyentes., seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes.

Con referencia a los sustituyentes, el término "**independientemente**" significa que cuando es posible más de uno de dichos sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser el mismo o diferentes entre sí.

Como se usa en la presente, la anotación "*" denotará la presencia de un centro estereogénico.

5 Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un **centro quiral**, pueden por consiguiente existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Se debe entender que dichos isómeros y mezclas de los mismos están englobados dentro del ámbito de la presente invención. Preferiblemente, en donde el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente a un exceso enantiomérico de más de o igual a alrededor del 80%, más preferiblemente a un exceso enantiomérico de más de o igual a alrededor del 90%, más preferiblemente todavía, a un exceso enantiomérico de más de o igual a alrededor del 95%, más preferiblemente todavía, a un exceso enantiomérico de más de o igual a alrededor del 98%, lo más preferiblemente, a un exceso enantiomérico de más de o igual a alrededor del 99%. De manera similar, en donde el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero está presente a un exceso diastomérico de más de o igual a alrededor del 80%, más preferiblemente, a un exceso diastomérico de más de o igual a alrededor del 90%, más preferiblemente todavía, a un exceso diastomérico de más de o igual a alrededor del 95%, más preferiblemente todavía, a un exceso diastomérico de más de o igual a alrededor del 98%, lo más preferiblemente, a un exceso diastomérico de más de o igual a alrededor del 99%.

15 Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tales se pretende que estén incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir hidratos) o solventes orgánicos comunes, y dichos solvatos también se pretende que estén englobados dentro del ámbito de esta invención.

20 Las abreviaciones usadas en la especificación, particularmente los Esquemas y Ejemplo, son como sigue:

25	AcOH o HOAc	=	Acido acético
	AIBN	=	Azobisisobutironitrilo
	BSA	=	Albúmina de suero Bovino
	<i>t</i> -BuOK	=	<i>tert</i> -butoxido de Potasio
30	<i>n</i> -BuLi	=	<i>n</i> -Butil litio
	<i>t</i> -BuLi	=	<i>tert</i> -Butyl litio
	CDI	=	Carbonildiimidazol
35	DCE	=	1,1-Dicloroetano
	DCM	=	Diclorometano
	DIPEA o <i>i</i> -Pr ₂ NEt	=	Diisopropiletilamina
40	DME	=	Dimetoxietano
	DMEM	=	Medio de Eagle modificado por Dulbecco
	DMF	=	N, N-Dimetilformamida
45	DMSO	=	Dimetilsulfoxido
	EDC o EDCI	=	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
	Et ₃ N	=	Trietilamina
50	Et ₂ O	=	Dietil éter
	EtOAc	=	Etil acetato
	EtOH	=	Etanol
55	FBS	=	Suero Bovino Fetal
	HATU	=	O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N",N"-Tetrametil Uronium Hexafluorofosfato
	HBSS	=	Solución salina tamponada de Hank
60	HEPES (tampón)	=	Acido 4-(2-Hidroxietil)-1-piperizina etano sulfónico
	HOBt	=	1-Hidroxibenzotriazol
	HPLC	=	Cromatografía líquida a alta presión
65	KOAc	=	Acetato de potasio

5	LDA	=	Diisopropilamida de Litio
	MeCN	=	Acetonitrilo
	MeOH	=	Metanol
	Mesyl	=	Metilsulfonilo
10	NaBH(OAc) ₃	=	Triacetoxiborohidruro de sodio
	NBS	=	N- bromosuccinimida
	NMP	=	N-metilpirrolidona
15	Pd-C	=	Paladio en Catalizador de Carbono
	Pd ₂ (OAc) ₂	=	Paladio(II)acetato
	Pd(dba) ₂	=	Tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0)
20	Pd(dppf)Cl ₂	=	dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino) ferrocenepaladio
	PhMe	=	Tolueno
	PPh ₃	=	Tri-fenil Fosfina
25	S-PHOS	=	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil
	t-BOC or Boc	=	Terc-Butoxicarbonil
	TEA	=	Trietilamina
30	TFA	=	Acido Trifluoroacetico
	THF	=	Tetrahidrofurano
	TLC	=	Cromatografía de capa fina
35	TMEDA	=	N,N,N',N'-Tetrametiletilediamina
	Tosyl	=	p-Toluenesulfonilo

40 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**forma aislada**" significará que el compuesto está presente en una forma que está separada de cualquier mezcla sólida con otros compuestos, sistema de solventes o ambiente biológico. En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) está presente en una forma aislada. En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) está presente en una forma aislada.

45 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**forma sustancialmente pura**" significará que el porcentaje molar de impurezas en el compuesto aislado es menor de alrededor del 5 por ciento molar, preferiblemente menor del 2 por ciento molar, más preferiblemente, menor de alrededor del 0,5 por ciento molar, lo más preferiblemente, menor de alrededor del 0,1 por ciento molar. En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) está presente en una forma sustancialmente pura.

50 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**sustancialmente libre de formas de sal correspondientes**" cuando se usa para describir el compuesto de fórmula(I) significará que el porcentaje molar de las formas de sal correspondientes en el compuesto aislado de fórmula (I) es menor de alrededor del 5 por ciento molar, preferiblemente menor del 2 por ciento molar, más preferiblemente, menor de alrededor del 0,5 por ciento molar, lo más preferiblemente, menor de alrededor del 0,1 por ciento molar. En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (I) está presente en una forma que está sustancialmente libre de las formas de sal correspondientes.

60 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**condición, enfermedad o trastorno mejorado por la antagonización de un receptor de glucagón**" significará una condición, enfermedad o trastorno en el que al menos un síntoma de dicha condición, enfermedad o trastorno se alivia o elimina cuando se antagonizan uno o más receptores de glucagón. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, diabetes Tipo I, diabetes mellitus Tipo II, obesidad y enfermedad renal, por ejemplo fallo renal como una complicación de la diabetes. Preferiblemente, la condición, enfermedad o trastorno mejorado por la antagonización de un receptor de glucagón se selecciona del grupo consistente de diabetes mellitus Tipo II y obesidad.

65

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**enfermedad renal**" incluirá enfermedad renal relacionada con hipertrofia renal, lesión glomerular y microalbuminuria en individuos intolerantes a la glucosa caracterizados por hiperglucagonemia persistente.

5 Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, los términos "**tratar**", "**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 presente invención para evitar la aparición de síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones, o eliminar la enfermedad, condición o trastorno.

10 Como se usa en la presente, a menos que se indique 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 evitación del desarrollo de síntomas adicionales; y/o (D) retraso o evitación del desarrollo del trastorno o condición.

15 Alguien experto en la técnica reconocerá que en donde las divulgaciones de la presente invención están dirigidas a métodos de prevención, un sujeto con necesidad de los mismos (es decir, un sujeto con necesidad de prevención) incluirá cualquier sujeto o paciente (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano) que ha experimentado o mostrado al menos un síntoma del trastorno, enfermedad o condición a ser prevenido. Además, un sujeto con necesidad del mismo puede adicionalmente ser un sujeto (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano) que no ha mostrado ningún síntoma del trastorno, enfermedad o condición a ser prevenido, pero que ha sido considerado por un facultativo, clínico u otra profesión médica que está en riesgo de desarrollar dicho trastorno, enfermedad o condición. Por ejemplo, el sujeto puede considerarse en riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o condición (y por lo tanto con necesidad de prevención o tratamiento preventivo) como consecuencia del historial médico del sujeto, incluyendo, pero no limitado a, historial familiar, predisposición, trastornos o condiciones co-existentes (comórbidos), pruebas genéticas y similares.

20 El término "**sujeto**" como se usa en la presente, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación. Preferiblemente, el sujeto ha experimentado y/o mostrado al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a ser tratado y/o prevenido.

25 El término "**cantidad terapéuticamente efectiva**" como se usa en la presente, significa esa cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejidos, animal o humano que se busca por un investigador, veterinario, doctor médico u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno siendo tratado.

30 Como se usa en la presente, el término "**composición**" se pretende que englobe un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

35 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en la presente no están calificadas con el término "**alrededor**". Se entenderá que si el término "alrededor" se usa explícitamente o no, cada cantidad dada en la presente se pretende que se refiera al valor dado real, y también se pretende que se refiera a la aproximación a dicho valor dado que podría inferirse razonablemente en base a la experiencia ordinaria en la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

40 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas en la presente se enumeran como un intervalo de alrededor de la cantidad X a alrededor de la cantidad Y. Se entenderá que donde se enumera un intervalo, el intervalo no está limitado a los límites superior e inferior enumerados, sino que incluye el intervalo completo de desde alrededor de la cantidad X a través de alrededor de la cantidad Y, o cualquier cantidad o intervalo entre ellas.

45 Tal como se establece más ampliamente en esta descripción escrita, términos como "**reaccionar**" y "**reaccionado**" se usan en la presente en referencia a una entidad química que es una de: (a) la forma realmente enumerada de dicha entidad química, y (b) cualquiera de las formas de dicha entidad química en el medio en el que el compuesto está siendo considerado cuando se denomina.

50 Alguien experto en la técnica reconocerá que, donde no se especifica lo contrario, los pasos de la reacción se realizan bajo condiciones adecuadas, de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. Alguien experto en la técnica reconocerá además que, en la especificación y las reivindicaciones como se presentan en la presente, donde se enumera un reactivo o clase/tipo de reactivo (por ejemplo base, solvente, etc.) en más de un paso de un proceso, los reactivos individuales se seleccionan independientemente para cada paso de la reacción y pueden ser el mismo o diferentes entre sí. Por ejemplo donde dos pasos de un proceso enumeran una

65

base orgánica o inorgánica como un reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para el primer paso puede ser la misma o diferente que la base orgánica o inorgánica del segundo paso. Además, alguien experto en la técnica reconocerá que donde se puede llevar a cabo un paso de reacción de la presente invención en una variedad de solventes o sistemas de solventes, dicho paso de la reacción puede también llevarse a cabo en una mezcla de solventes adecuados o sistemas de solventes. Alguien experto en la técnica reconocerá además que donde se ejecutan dos pasos del proceso o reacción consecutivos sin aislamiento del producto intermedio (es decir, el producto del primero de los dos pasos del proceso o reacción consecutivos), entonces el primer y el segundo paso del proceso o reacción pueden ejecutarse en el mismo solvente o sistema de solventes; o alternativamente pueden ejecutarse en diferentes solventes o sistemas de solventes después del intercambio de solventes, que puede completarse de acuerdo con métodos conocidos.

Los ejemplos de solventes, bases, temperaturas de reacción y otros parámetros y componentes de reacción adecuados se proporcionan en las descripciones detalladas que siguen en la presente. Alguien experto en la técnica reconocerá que la enumeración de dichos ejemplos no se pretende, y no debe considerarse, como limitativa de ninguna manera de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo saliente**" significará un átomo o grupo cargado o no cargado que parte durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, Br, Cl, I, mesilato, tosilato, triflato, y similares; preferiblemente Br, Cl o I; más preferiblemente Br.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo protector de nitrógeno**" significará un grupo que puede unirse a un átomo de nitrógeno para proteger dicho átomo de nitrógeno que participa en una reacción y que puede ser fácilmente eliminado después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no están limitados a carbamatos - grupos de la fórmula -C(O)O-R donde R es por ejemplo metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, CH₂=CH-CH₂-, y similares; amidas - grupos de la fórmula -C(O)-R' donde R' es por ejemplo metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares; derivados de N-sulfonilo - grupos de la fórmula -SO₂-R" donde R" es por ejemplo toluilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados se pueden encontrar en textos como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo protector de oxígeno**" significará un grupo que puede unirse a un átomo de oxígeno para proteger dicho átomo de oxígeno que participa en una reacción y que puede ser fácilmente eliminado después de la reacción. Los grupos protectores de oxígeno adecuados incluyen, pero no están limitados a, acetilo, benzoilo, t-butildimetilsililo, trimetilsililo (TMS), MOM, THP, y similares. Otros grupos protectores de oxígeno adecuados pueden encontrarse en textos como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Cuando los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse por técnicas convencionales como cromatografía preparatoria. Los compuestos pueden prepararse de forma racémica, o se pueden preparar enantiómeros individuales ya sea por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, ser resueltos en sus enantiómeros componentes por técnicas estándar, como la formación de pares diastereoméricos por la formación de sales con un ácido ópticamente activo, como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido por la cristalización fraccional y regeneración de la base libre. Los compuestos pueden también resolverse por la formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido por separación cromatográfica y la eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

Adicionalmente, se puede usar HPLC quiral contra un estándar para determinar el porcentaje de exceso enantiomérico (%ee). El exceso enantiomérico puede calcularse de la manera siguiente

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

donde Rmoles y Smoles son las fracciones molares de R y S en la mezcla de tal manera que Rmoles+Smoles = 1. El exceso enantiomérico puede calcularse alternativamente de las rotaciones específicas del enantiómero deseado y la mezcla preparada de la manera siguiente:

65

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

La presente invención incluye dentro de su ámbito **profármacos** de los compuestos de esta invención. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles in vivo al compuesto requerido. Por lo tanto, en los métodos de tratamiento divulgados en la presente, el término "administrar" englobará el tratamiento de los varios trastornos descritos con el compuestos divulgados específicamente o con un compuesto que puede no divulgarse específicamente, pero que puede convertirse al compuesto específico in vivo después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

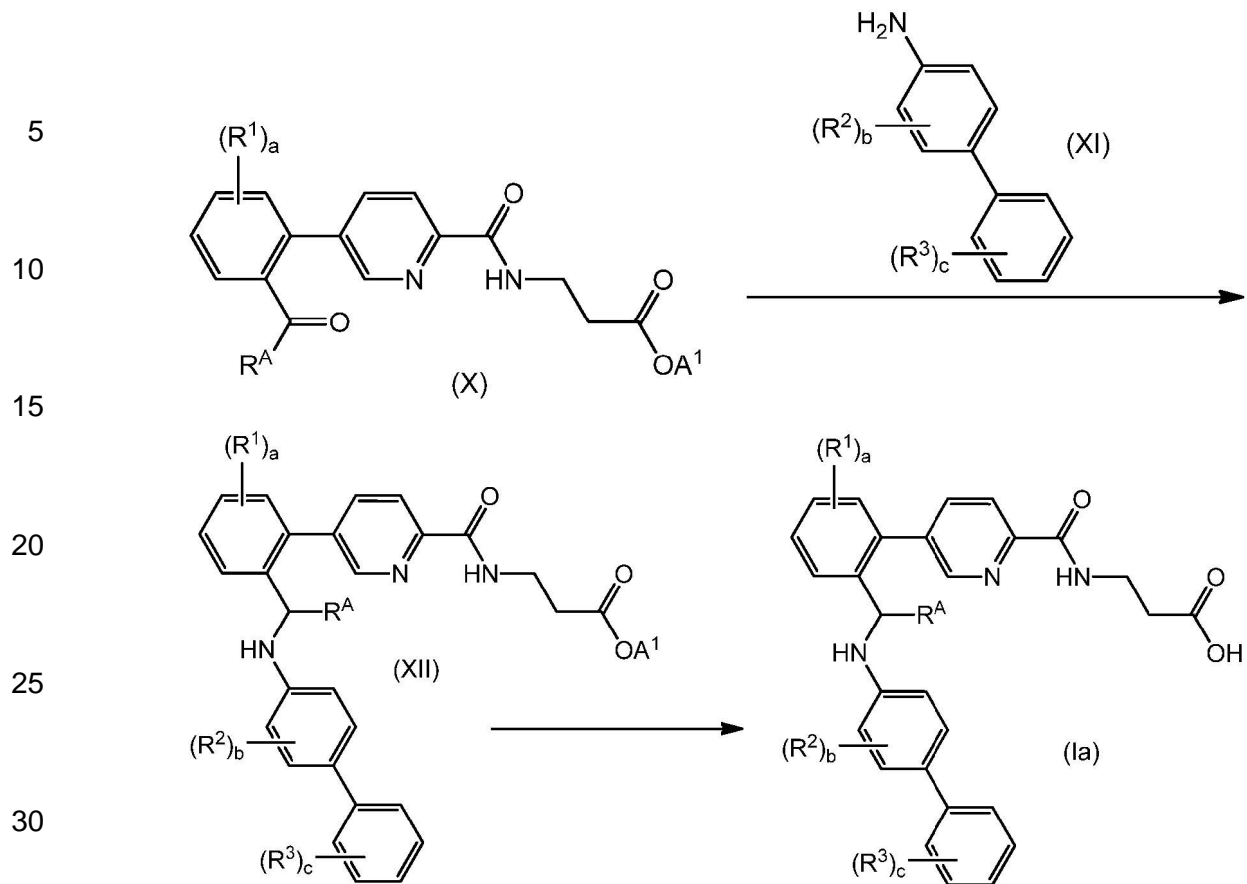
Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "**sales farmacéuticamente aceptables**" no tóxicas. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos incluyen sales de adición ácidas que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no están limitadas a, las siguientes: acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edentato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina de amonio, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato / difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocilato, tosilato, trietyoduro y valerato.

Los ácidos representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, los siguientes: ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+) - (1S) canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-D-L láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-) -L-málico, ácido malónico, ácido (\pm) -DL-mandélico, ácido nsufflations, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico.

Las bases representativas que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, las siguientes: bases que incluyen amoníaco, L-arginina, benetamina, benzetamina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2- (dietilamino) -etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1 H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietyl)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1- (2-hidroxietyl)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

Métodos de Síntesis Generales

Los compuestos de fórmula (I) en los que L¹ se selecciona del grupo consistente de -CH₂- y -CH(CH₃)- pueden prepararse de acuerdo con el proceso esbozado en el Esquema 1.



Esquema 1

35

40

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

45

El compuesto de fórmula (XII) se hidroliza reaccionando con un ácido o base adecuadamente seleccionado como NaOH, TFA y similares; en un solvente o mezcla de solventes adecuadamente seleccionada como THF/metanol, DCE, DCM y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

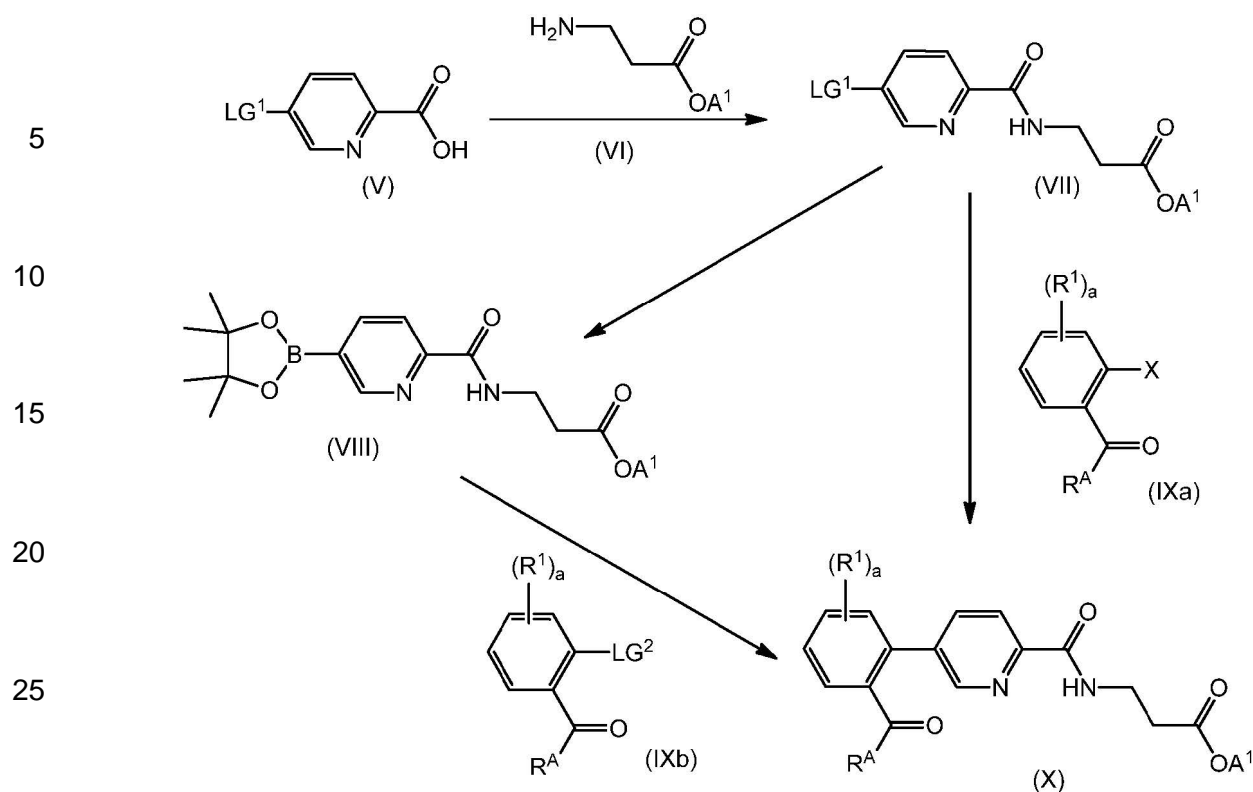
50

Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse de acuerdo con el proceso esbozado en el Esquema 2.

55

60

65



Esquema 2

35

40

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

45

El compuesto de fórmula (VII) se reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IXa), en el que R^A es hidrógeno o metilo, y en el que X es un ácido borónico adecuadamente seleccionado (es decir $B(OH)_2$) o un éster borónico adecuadamente seleccionado, un compuesto conocido o 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 adecuadamente seleccionada como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , y similares; en un solvente o mezcla de solventes adecuadamente seleccionados, como THF/agua, 1,4-dioxano/agua, etanol/tolueno, DME/agua, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (X).

50

55

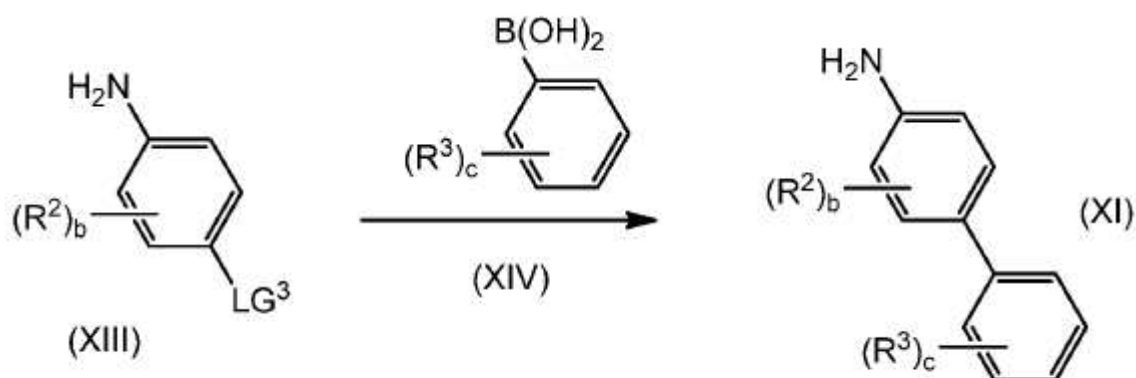
Alternativamente, donde el compuesto de fórmula (VII) LG^1 es bromo, el compuesto de fórmula (VII) puede reaccionarse con pincolidiboron, un compuesto conocido, en presencia de un catalizador de paladio adecuadamente seleccionado como $Pd(dppf)Cl_2$, y similares; en presencia de una base inorgánica adecuadamente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

60

El compuesto de fórmula (VIII) se reacciona después con el compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IXb), en el que R^A es hidrógeno o metilo, y en el que LG^2 es un grupo saliente adecuadamente seleccionado como Br, Cl, I, y similares, un compuesto conocido o 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 adecuadamente seleccionada como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como THF/agua, 1,4-dioxano/agua, etanol/tolueno, DME/agua, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (X).

65

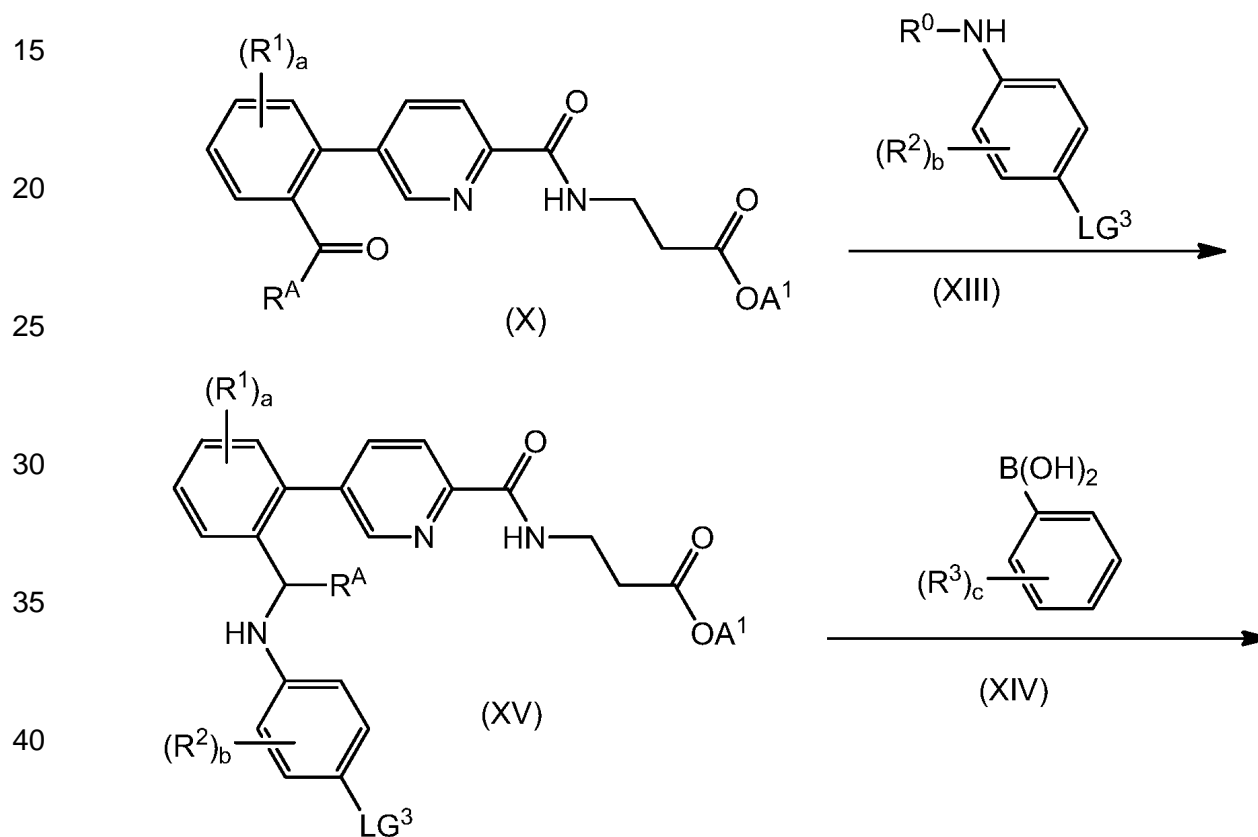
Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse de acuerdo con el proceso esbozado en el Esquema 3, siguiente.



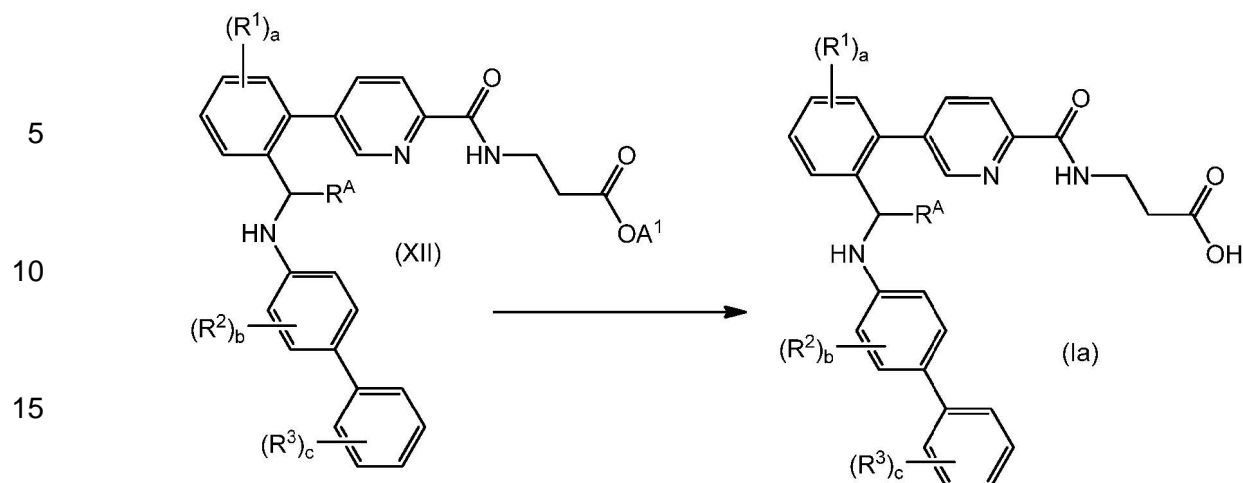
Esquema 3

5 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIII), en el que LG^3 es un grupo saliente adecuadamente seleccionado como Br, Cl, I y similares; se reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIV); 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 adecuadamente seleccionado como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como THF/agua, 1,4-dioxano/agua, etanol/tolueno, DME/agua, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XI).

10 Los compuestos de fórmula (I) en los que L^1 se selecciona del grupo consistente de $-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el proceso esbozado en el esquema 4.



45



Esquema 4

25

30

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), en el que R^A es hidrógeno o metilo, y en el que A^1 es un alquilo C_{1-4} adecuadamente seleccionado, preferiblemente etilo o t-butilo, un compuesto preparado por ejemplo como se describe en el Esquema 1 anterior, se reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XIII), en el que 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 ($NaBH(Oac)_3$), cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, y similares; en presencia de un ácido adecuadamente seleccionado o ácido de Lewis como ácido acético, tetracloruro de titanio, y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como DCE, DCM, THF y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XV).

35

El compuesto de fórmula (XV) se reacciona con un ácido borónico adecuadamente sustituido de fórmula (XIV), un compuesto conocido o 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 adecuadamente seleccionada como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como THF/agua, 1,4-dioxano/agua, etanol/tolueno, DME/agua, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XII).

40

El compuesto de fórmula (XII) se hidroliza reaccionando con un ácido o base adecuadamente seleccionado como NaOH, TFA y similares; en un solvente o mezcla de solventes adecuadamente seleccionados como THF/metanol, DCE, DCM y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

45

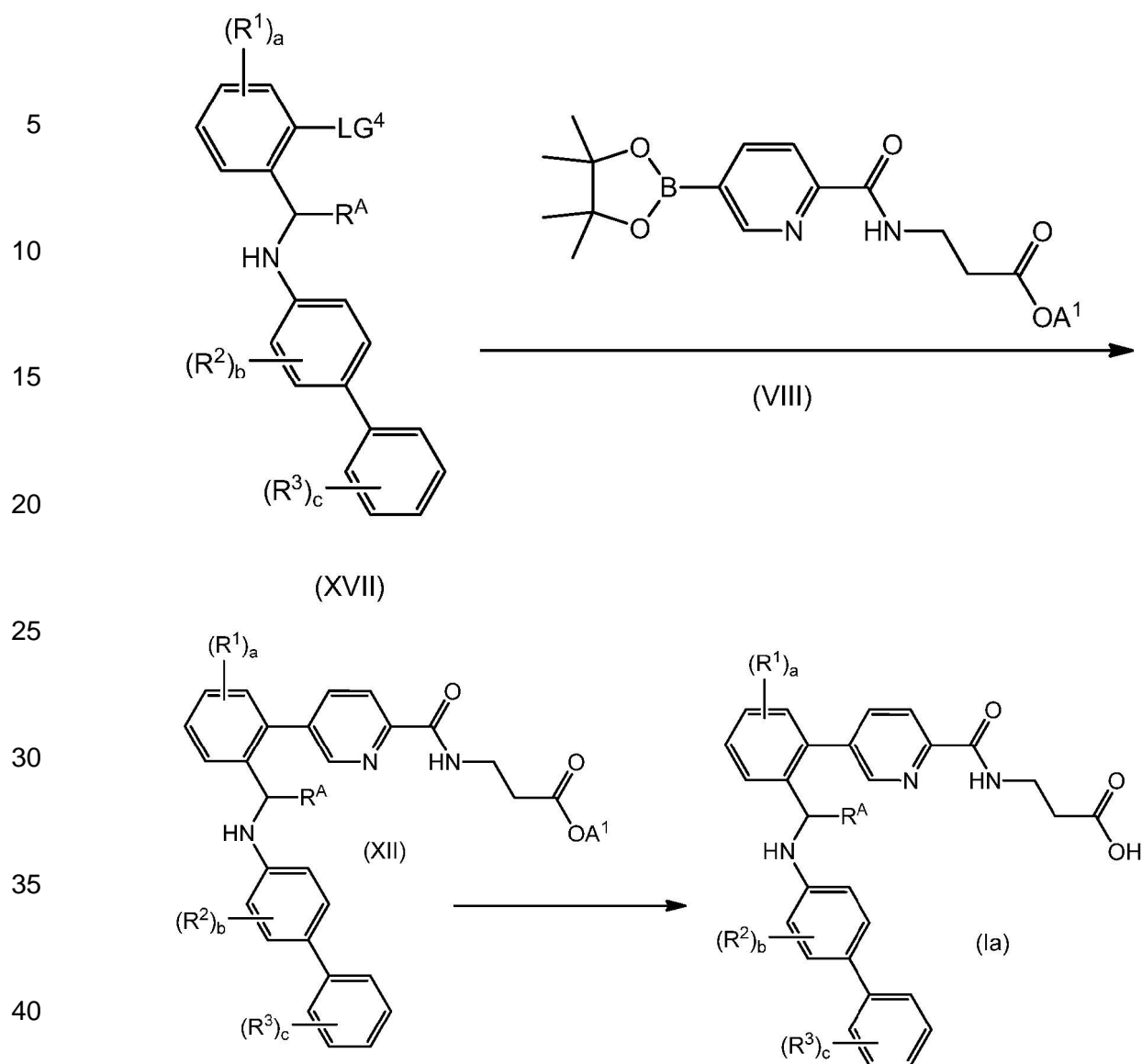
Los compuestos de fórmula (I) en los que L^1 se selecciona del grupo consistente de $-CH_2-$ y $-CH(CH_3)-$ pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el proceso esbozado en el Esquema 5.

50

55

60

65



Esquema 5

45

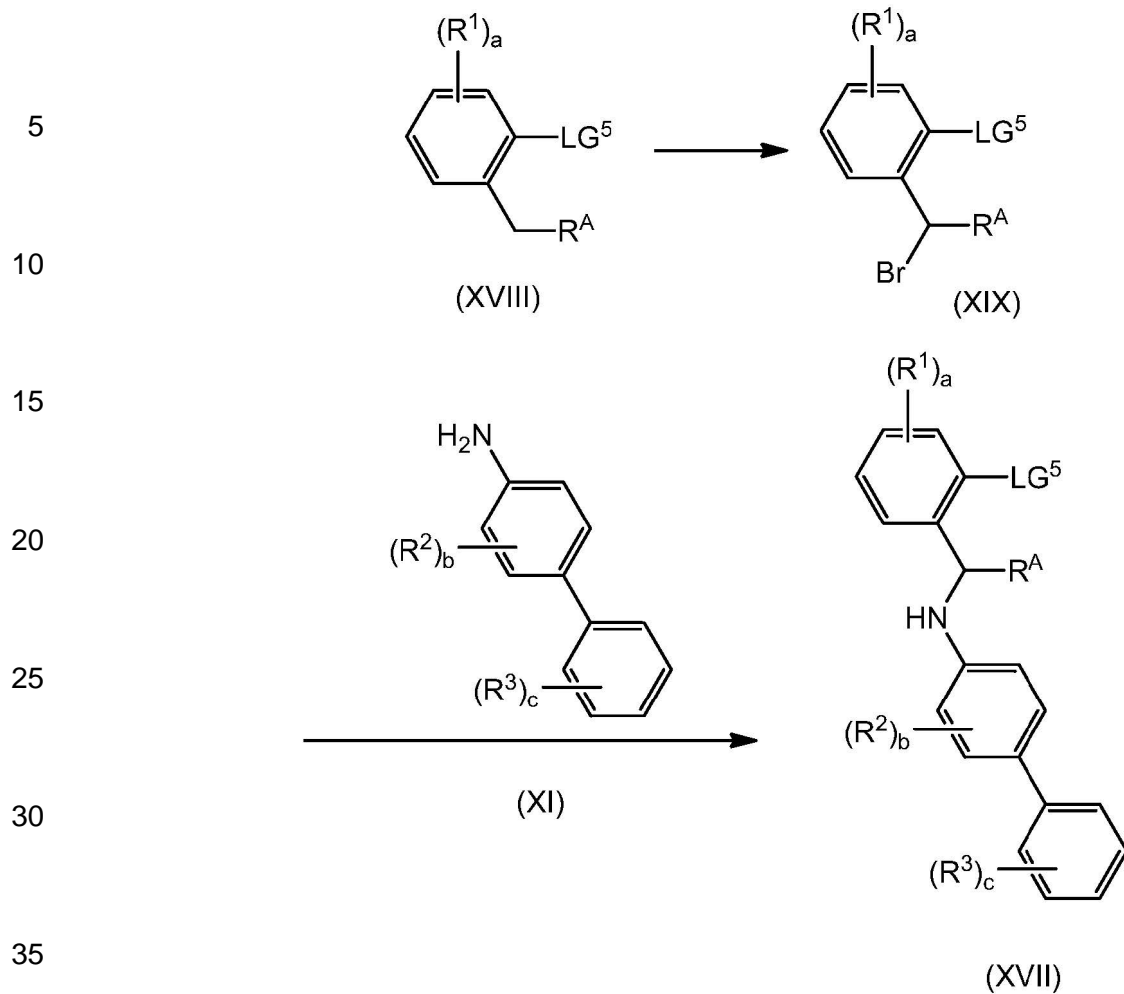
Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVII), en el que R^A es hidrógeno o metilo, y en el que LG^4 es un grupo saliente adecuadamente seleccionado como Br, Cl, I y similares; en el que A^1 es un alquilo C_{1-4} adecuadamente seleccionado, preferiblemente etilo o t-butilo, preparado por ejemplo, como se describe en el Esquema 2 anterior; 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 adecuadamente seleccionada como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como THF/agua, 1,4-dioxano/agua, etanol/tolueno/agua, DME/agua, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XII).

55

El compuesto de fórmula (XII) se hidroliza reaccionando con un ácido o base adecuadamente seleccionado como NaOH, LiOH, TFA y similares; en un solvente o mezcla de solventes adecuadamente seleccionados como THF/metanol/agua, DCE, DCM y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

Los compuestos de fórmula (XVII) pueden prepararse de acuerdo con el proceso esbozado en el Esquema 6, siguiente.

65



Esquema 6

40 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVIII), en el que R^A es hidrógeno o metilo, y en el que LG^5 es un grupo saliente adecuadamente seleccionado como Br, Cl, I y similares, un compuesto conocido o compuestos preparados por métodos conocidos, se reacciona con una fuente adecuadamente seleccionada de bromo como NBS, dibromodimetilhidantoína y similares; en presencia de un iniciador de radicales adecuadamente seleccionado como peróxido de benzoilo y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como benceno, dicloroetano, diclorobenceno, y similares; preferiblemente a una temperatura en el intervalo de alrededor de $65^\circ C$ a alrededor de $80^\circ C$; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIX):

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

55 Los compuestos de fórmula (I) en los que L^1 se selecciona del grupo consistente de $-CH_2-$ y $-CH(CH_3)-$ pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el proceso esbozado en el Esquema 7 siguiente.

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

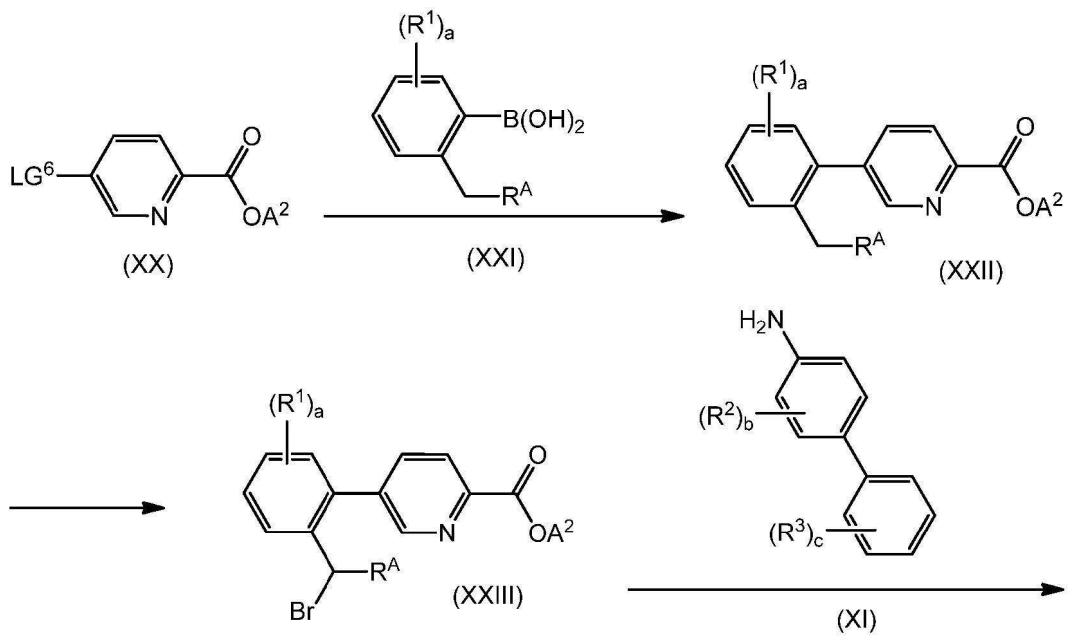
45

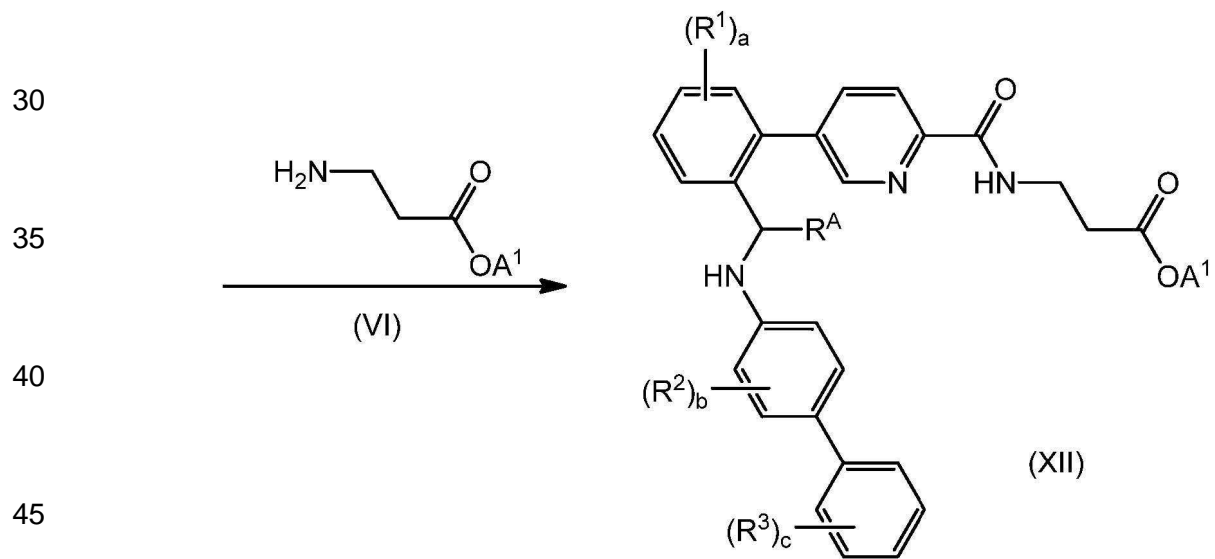
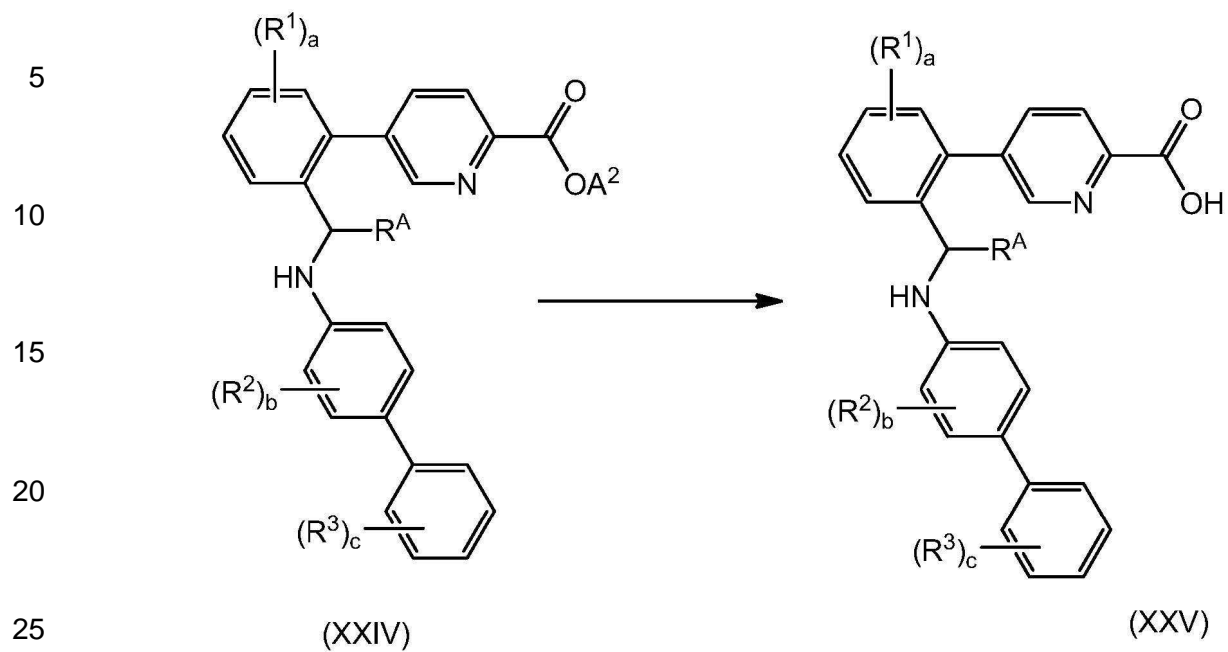
50

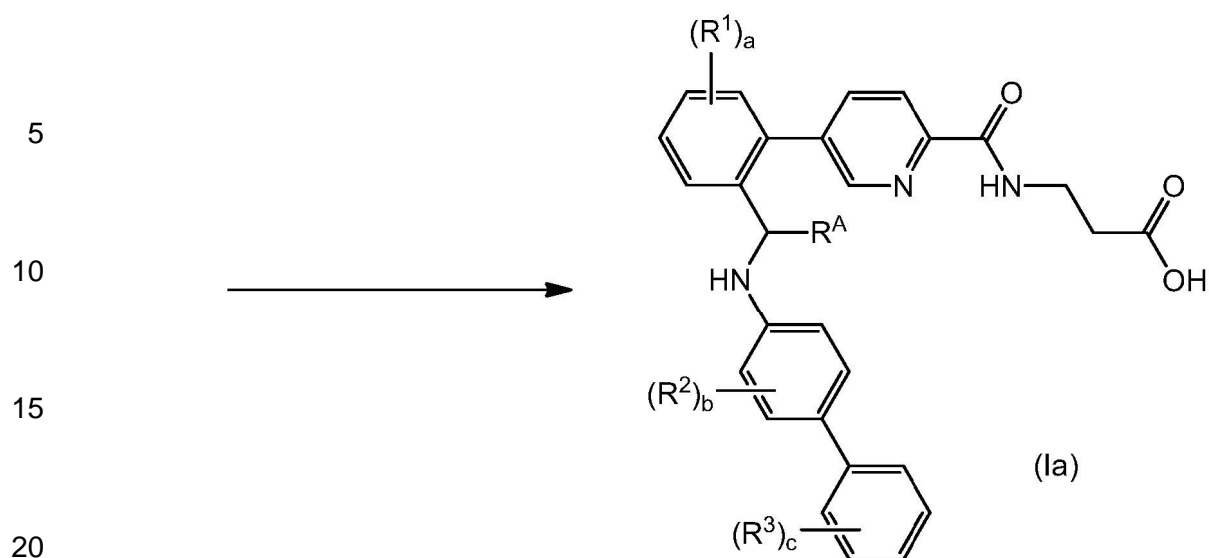
55

60

65







Esquema 7

25 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XX), en el que LG^6 es un grupo saliente adecuadamente sustituido como Br, Cl, I y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se reacciona con compuesto de ácido borónico adecuadamente sustituido de fórmula (XXI), en el que R^A es hidrógeno o metilo, un compuesto conocido o 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 adecuadamente seleccionada como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como THF/agua, 1,4-dioxano/agua, etanol/tolueno, DME/agua, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXII).

35 El compuesto de fórmula (XXII) se reacciona con una fuente adecuadamente seleccionada de bromo como NBS, dibromodimetilhidantoína y similares; en presencia de un iniciador de radicales adecuadamente seleccionado como peróxido de benzoilo, AIBN y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como benceno, dicloroetano, diclorobenceno, y similares; preferiblemente a una temperatura de alrededor de $80^\circ C$; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXIII).

40 El compuesto de fórmula (XXIII) se reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XI), preparado por ejemplo como se describe en el Esquema 3 anterior; en presencia de una base orgánica o inorgánica adecuadamente seleccionada como TEA, DIPEA, K_2CO_3 , carbonato de sodio, carbonato de cesio, y similares; en un solvente orgánico adecuadamente seleccionado como DMF, NMP y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXIV).

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

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

60 El compuesto de fórmula (XII) se hidroliza reaccionando con un ácido o base adecuadamente seleccionado como NaOH, TFA y similares; en un solvente o mezcla de solventes adecuadamente seleccionada como THF/metanol, DCE, DCM y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

Los compuestos de fórmula (I) en los que L^1 se selecciona del grupo consistente de $-CH_2-$ y $-CH(CH_3)-$ pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el proceso esbozado en el Esquema 8 siguiente.

65

5

10

15

20

25

30

35

40

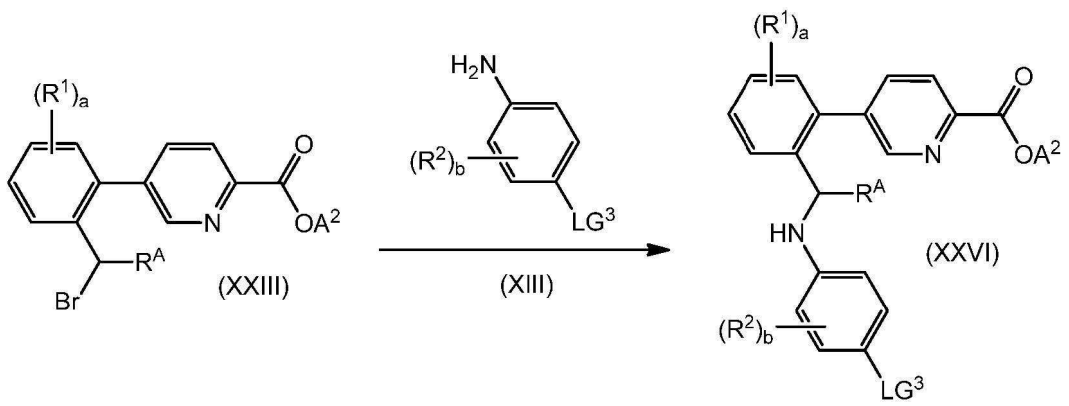
45

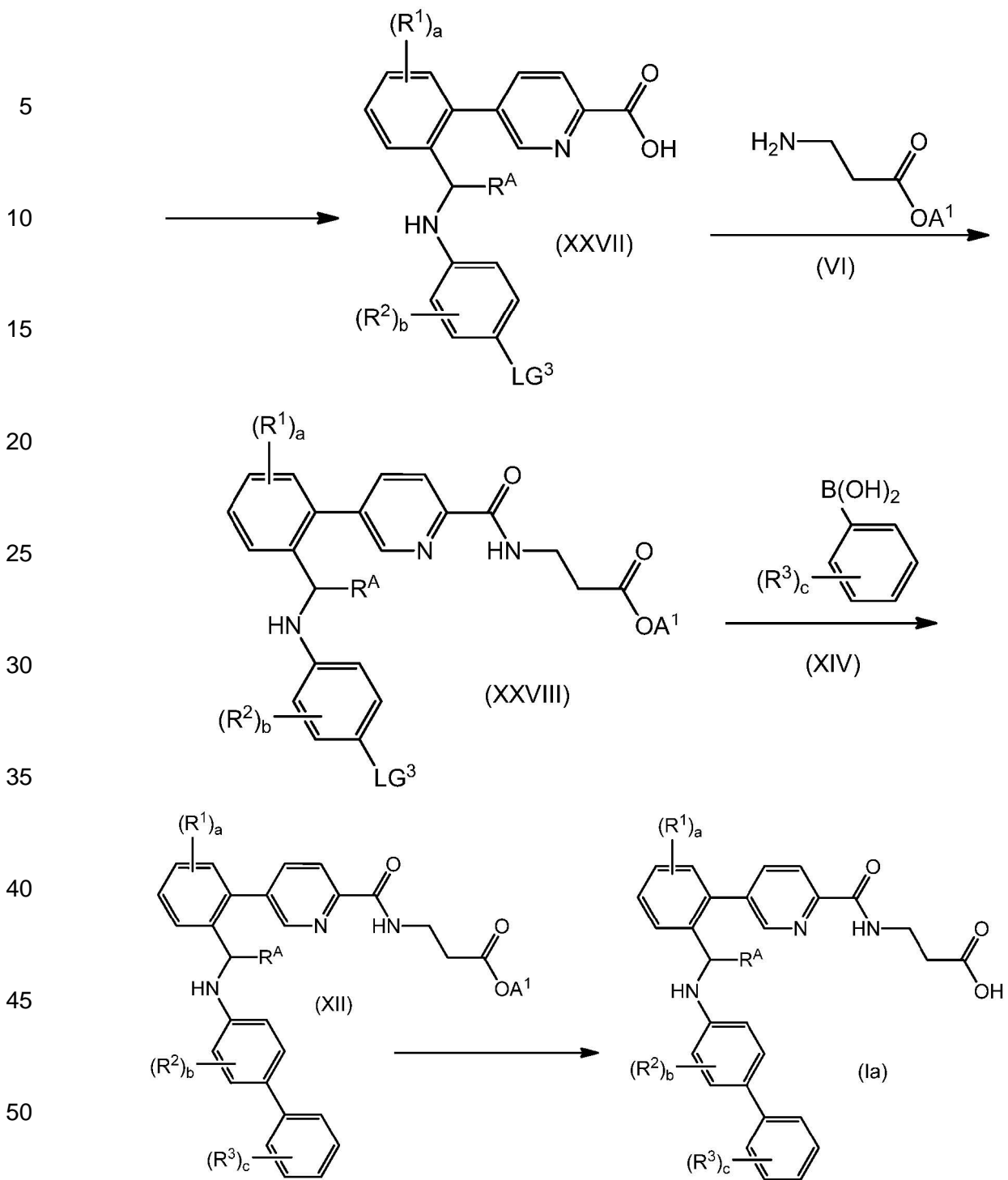
50

55

60

65





Esquema 8

60

65

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

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

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

15 El compuesto de fórmula (XXVIII) se reacciona con un ácido borónico adecuadamente sustituido de fórmula (XIV), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de un catalizador de paladio adecuadamente seleccionado como Pd(dppf)Cl₂, Pd(dba)₂, Pd(Oac)₂, y similares; en presencia de una base inorgánica adecuadamente seleccionada como K₂CO₃, Na₂CO₃, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado, como THF/agua, 1,4-dioxano/agua, etanol/tolueno, DME/agua, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XII).

20 El compuesto de fórmula (XII) se hidroliza reaccionando con un ácido o base adecuadamente seleccionado como NaOH, TFA y similares; en un solvente o mezcla de solventes adecuadamente seleccionada como THF/metanol, DCE, DCM y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

25 Los compuestos de fórmula (I) en los que L¹ se selecciona del grupo consistente de -CH₂- y -CH(CH₃)- pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el proceso esbozado en el Esquema 9 siguiente.

30

35

40

45

50

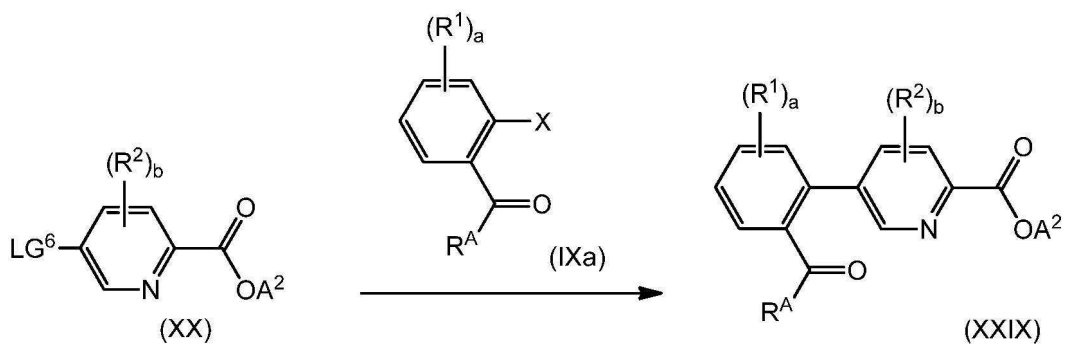
55

60

65

5

10

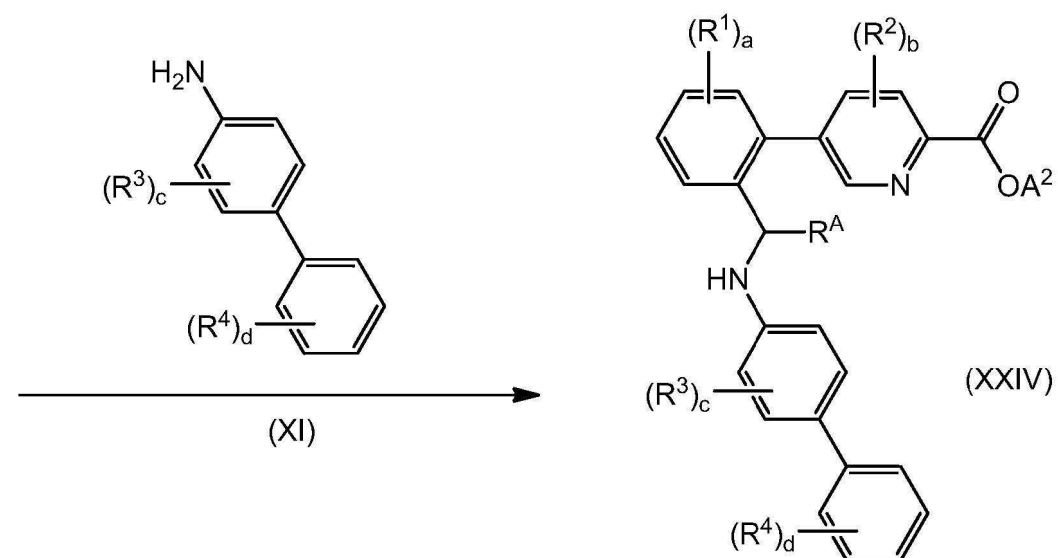


15

20

25

30

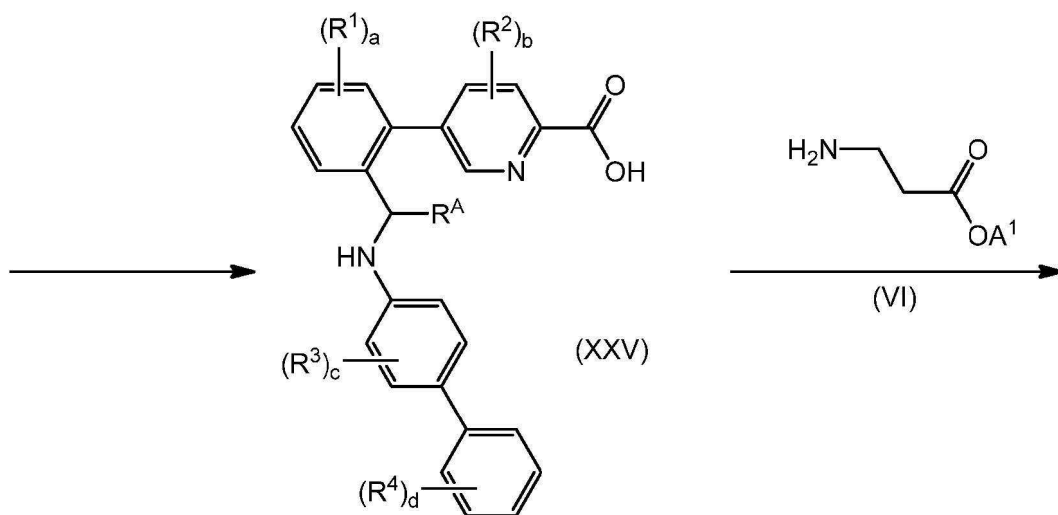


35

40

45

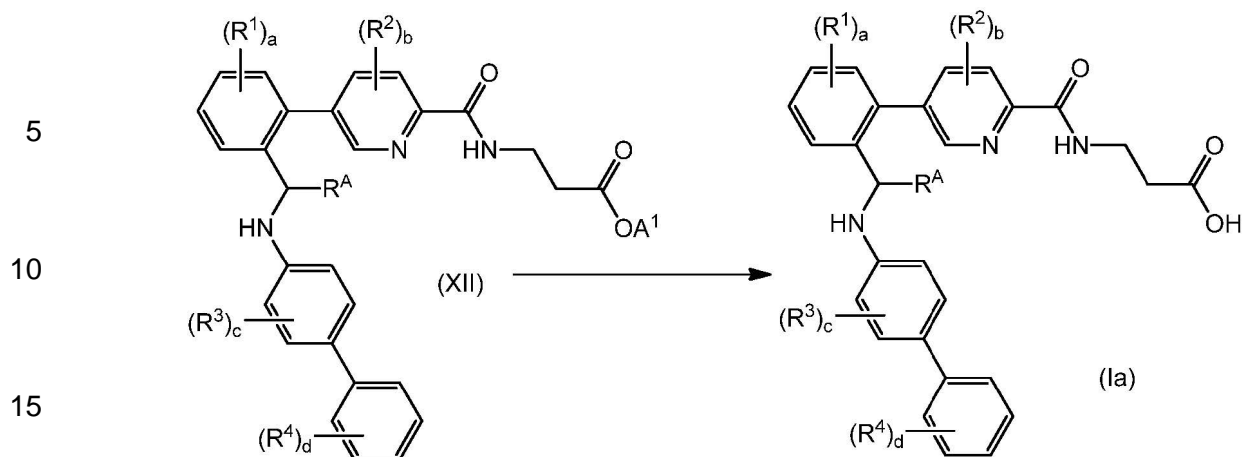
50



55

60

65



Esquema 9

20 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XX), en el que LG^6 es un grupo saliente adecuadamente seleccionado como Br, Cl, I y similares, y en el que A^2 es alquilo C_{1-4} adecuadamente seleccionado, preferiblemente metilo, un compuesto conocido o compuesto preparados por métodos conocidos, se reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (Ixa), en el que R^A es hidrógeno o metilo, y en el que X es un ácido borónico adecuadamente seleccionado (es decir $-B(OH)_2$) o un éster borónico adecuadamente seleccionado, un compuesto conocido o 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 adecuadamente seleccionada como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , y similares; en un solvente o mezcla de solventes adecuadamente seleccionados, como THF/agua, 1,4-dioxano/agua, etanol/tolueno, DME/agua, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXIX).

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

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

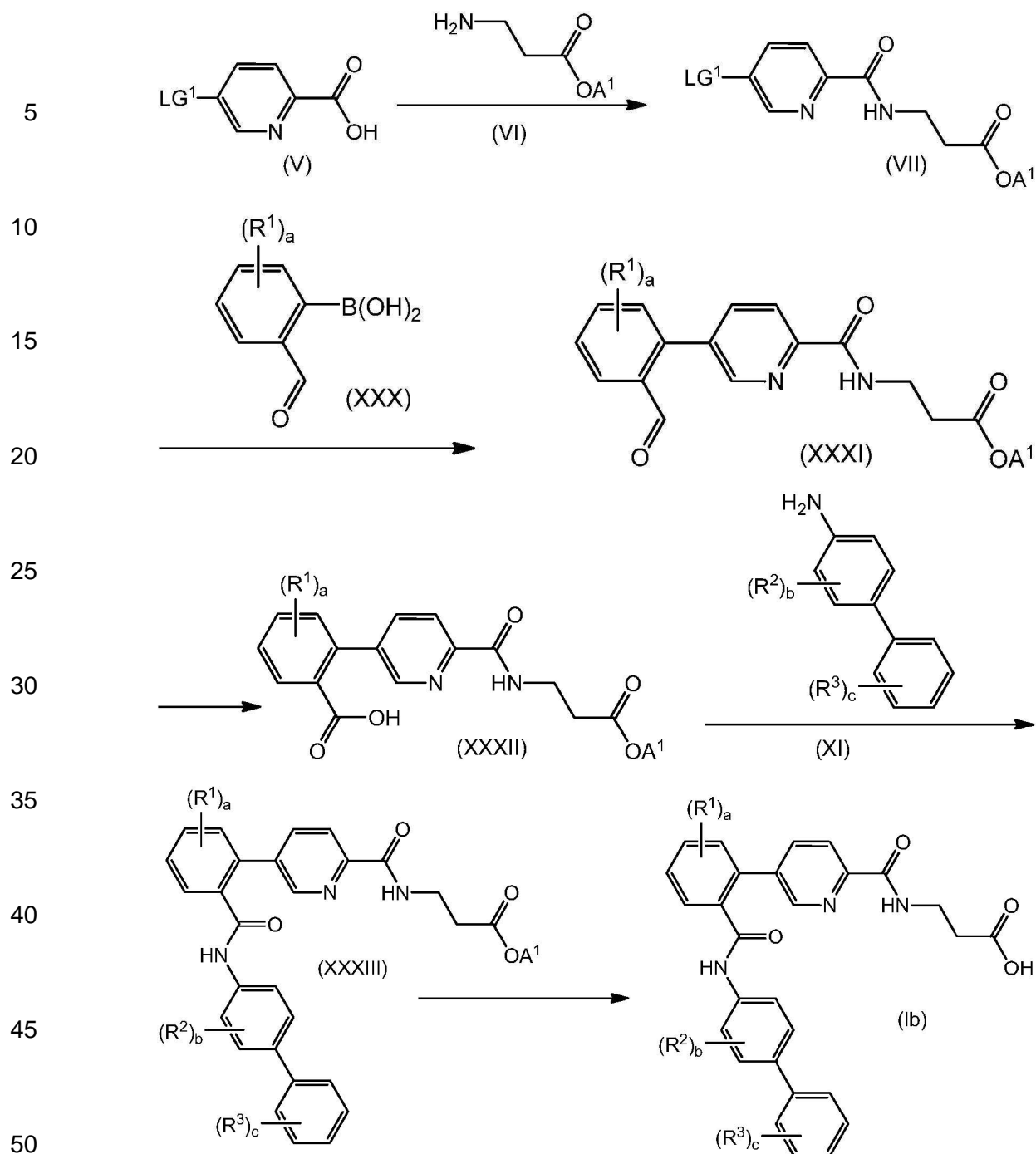
45 El compuesto de fórmula (XXV) se reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI), en el que A^1 es un alquilo C_{1-4} adecuadamente seleccionado, preferiblemente etilo o t-butilo, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de una base orgánica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

50 El compuesto de fórmula (XII) se hidroliza reaccionando con un ácido o base adecuadamente seleccionada como NaOH, TFA y similares; en un solvente o mezcla de solventes adecuadamente seleccionada como THF/metanol, DCE, DCM y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

55 Los compuestos de fórmula (I) en los que L^1 es $-C(O)-$ pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el proceso esbozado en el Esquema 10 siguiente.

60

65



Esquema 10

55 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IV) en el que LG¹ es un grupo saliente adecuadamente seleccionado como Br, Cl, I y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VI), en el que A¹ es un alquilo C₁₋₄ adecuadamente seleccionado, preferiblemente etilo o t-butilo, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de una base orgánica adecuadamente seleccionada como DIPEA, TEA, piridina y similares, preferiblemente DIPEA; en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado como HATU, HOBt en combinación con EDCI y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como THF, FMF y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII).

65 El compuesto de fórmula (VII) se reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXX), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de un catalizador de paladio adecuadamente seleccionado como Pd(dppf)Cl₂, Pd(dba)₂, Pd(OAc)₂, y similares; en presencia de una base

inorgánica adecuadamente seleccionada como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado, como THF/agua, 1,4-dioxano/agua, etanol/tolueno, DME/agua, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXXI).

5 El compuesto de fórmula (XXXI) se reacciona con un agente oxidante adecuadamente seleccionado como KmO_4 , y similares; en un solvente o mezcla de solventes adecuadamente seleccionado, como mezcla de acetona/agua, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXXII).

10 El compuesto de fórmula (XXXII) se reacciona con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XI), preparado por ejemplo como se describe en el Esquema 3 anterior; en presencia de una base orgánica adecuadamente seleccionada como DIPEA, TEA, piridina y similares, preferiblemente DIPEA; en presencia de un agente de acoplamiento adecuadamente seleccionado como HATU, HOBt en combinación con EDCI y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como THF, DMF y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXXIII).

15 El compuesto de fórmula (XXXIII) se hidroliza reaccionando con un ácido o base adecuadamente seleccionado como NaOH, TFA y similares; en un solvente o mezcla de solventes adecuadamente seleccionada como THF/metanol, DCE, DCM y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ib).

20 Composiciones farmacéuticas

25 La presente invención comprende además composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en la presente como ingredientes activos pueden prepararse mezclando estrechamente el compuesto o compuestos con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéuticas convencionales. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía deseada de administración (por ejemplo, oral, parenteral). Por lo tanto para las preparaciones orales líquidas como suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para las preparaciones orales sólidas como polvos, cápsulas y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden ser recubiertas con sustancias como azúcares o ser de cubierta entérica para modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el portador consistirá habitualmente de agua estéril y se pueden añadir otros ingredientes para aumentar la solubilidad o conservación. 35 Las suspensiones o soluciones inyectables también pueden prepararse usando portadores acuosos junto con aditivos apropiados.

40 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como el ingrediente activo se mezcla estrechamente con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéuticas convencionales, el portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo oral o parenteral como intramuscular. Al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico habitual. Así, para las preparaciones orales líquidas, 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 las preparaciones orales sólidas como, por ejemplo, polvos, cápsulas, caplets, cápsulas de gel y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o ser recubiertos entéricamente por técnicas estándar. Para parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos como ayudar a la solubilidad o para conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectable, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, 45 cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, o de alrededor de 0,01 mg a alrededor de 1000 mg o cualquier cantidad o intervalo entre ellos, y pueden darse a una dosificación de alrededor de 0,01 mg/kg/día a alrededor de 300 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo entre ellos, preferiblemente de alrededor de 0,1 mg/kg/día a alrededor de 50 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo entre ellos, preferiblemente de alrededor de 0,05 mg/kg/día a alrededor de 15 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo entre ellos. Las dosificaciones, sin embargo, 50 pueden variarse dependiendo de los requisitos del paciente, la severidad de la condición a ser tratada y el compuesto que se está empleando. Se puede emplear el uso de o la administración diaria o de la dosificación post-periódica.

65 Preferiblemente estas composiciones son en formas de dosificación unitaria como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosol medido o espáis líquidos,

gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para la administración oral parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para la administración por inhalación o insuflaciones. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, se puede adaptar una sal insoluble del compuesto activo, como la sal decanoato, para proporcionar una preparación de depósito para la 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 dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulaciones como homogéneas, significa que el ingrediente activo está disperso igualmente a través de la composición de tal manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente efectivas como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida es después subdividida en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen de alrededor de 0,01 mg a alrededor de 1.000 mg, o cualquier cantidad o intervalo entre ellos, del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden ser recubiertas o compuestas de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que ofrece la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de a dosificación interna y un componente de dosificación externa, el último estando en la forma de una envoltura sobre la primera. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir a la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de material para dichas capas o recubrimientos entéricos, dichos materiales incluyen una variedad de ácidos poliméricos con dichos materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para la administración oral o por inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes aromatizados adecuadamente, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para las suspensiones acuosas, incluyen gomas naturales y sintéticas como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

El método para tratar condiciones, enfermedades o trastornos divulgado en la presente también puede llevarse a cabo usando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos como se definen en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre alrededor de 0,01 mg y alrededor de 1000 mg del compuesto, o cualquier cantidad o intervalo entre ellos; preferiblemente de alrededor de 1,0 mg a alrededor de 500 mg del compuesto, o cualquier cantidad o intervalo entre ellos, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los portadores incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes incluyendo, pero no limitado a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes, y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, como píldoras, comprimidos, caplets, cápsulas (cada una incluyendo formulaciones de liberación inmediata, liberación programada 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, emulsiones y suspensiones estériles.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una dosis diaria individual, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos para la presente invención pueden administrarse de forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Para ser administrado en la forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a través del régimen de dosificación.

Por ejemplo, para la administración oral en la forma de un comprimido o cápsula, el componente del fármaco activo puede combinarse con un portador inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desea o es necesario, también pueden incorporarse en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa, beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Las formas líquidas en agentes suspensores o dispersantes aromatizados adecuados como gomas sintéticas y naturales, por ejemplo tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Se emplean preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservantes adecuados cuando se desea la administración intravenosa.

5 Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, se mezcla estrechamente un compuesto de fórmula (I) como el ingrediente activo con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéuticas convencionales, este portador puede tomar una variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo oral o parenteral). Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados con bien conocidos en la técnica. Descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain.

10 Los métodos de formular composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Segunda Edición, Revisada y Expandida Volúmenes 1-3, editada por Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volúmenes 1-2, editada por Avis et al; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volúmenes 1-2, editada por Lieberman et al; publicada por Marcel Dekker, Inc.

15 Los compuestos de esta invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con los regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera tratamiento de condiciones, trastornos o enfermedades, que son mejoradas por la antagonización de un receptor de glucagón.

20 La dosificación diaria de los productos puede variarse sobre un amplio intervalo de alrededor de 0,01 mg a alrededor de 10.000 mg por humano adulto por día, o cualquier cantidad o intervalo entre ellos. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que 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 dosificación al paciente a ser tratado. Una cantidad efectiva del fármaco se suministra ordinariamente a un nivel de dosificación de alrededor de 0,01 mg/kg a alrededor de 300 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo entre ellos. Preferiblemente, el intervalo es de alrededor de 0,1 a alrededor de 1000,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo entre ellos. Más preferiblemente, de alrededor de 0,1 a alrededor de 50,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo entre ellos. Más preferiblemente, de alrededor de 0,5 a alrededor de 25,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo entre ellos. Más preferiblemente, de alrededor de 0,75 a alrededor de 7,50 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo entre ellos. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día.

35 Las dosificaciones óptimas a ser administradas pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de la enfermedad. Además, factores asociados con el paciente particular que está siendo tratado, incluyendo la edad, peso, dieta y tiempo de administración del paciente, resultarán en la necesidad de ajustar las dosis.

40 Alguien experto en la técnica reconocerá que, tanto las pruebas tanto in vivo como in vitro usando modelos celulares y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados son predictivos de la capacidad de un compuesto de prueba de tratar o prevenir un trastorno dado.

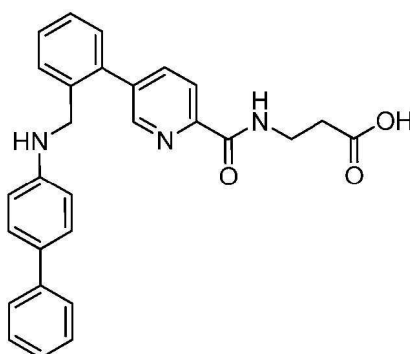
45 Alguien experto en la técnica reconocerá además que las pruebas clínicas humanas incluyendo primero en humanos, variación de dosis y pruebas de eficacia, en pacientes sanos y/o aquellos que sufren de un trastorno dado, pueden contemplarse de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

Ejemplos de Síntesis

50 Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención, y no se pretende y no se debe considerar que limitan de ninguna manera la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación. en los ejemplos que siguen en la presente, el número de ejemplo se corresponde con el número (ID) del Compuesto, como se enumeran en la Tabla 1 anterior.

55 En los Ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis se enumeran como que han sido aislados como un residuo. Se entenderá por alguien experto en la técnica que el término "residuo" no limita el estado físico en el que el producto se ha aislado y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe y similares.

60 **Ejemplo 1: ácido 3-(5-(2-((1,1'-bifenil)-4-ilamino)metil)fenil)picolinamido)propanoico**



PASO A: 3-(5-bromopicolinamido)propanoato de etilo

Se añadió HATU sólido (3,8 g, 9,9 mmol) a una solución THF (100 ml) de ácido 5-bromopicolínico (2,0 g, 9,9 mmol), $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (5,2 ml, 29,7 mmol), e hidrocloreto de éster etílico de β -alanina (1,7 g, 10,9) y la mezcla resultante se calentó a 45° C. Después de 16 h la mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se concentró y purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO B: 3-(5-(2-formilfenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se disolvieron 3-(5-bromopicolinamido) propanoato de etilo (800 mg, 2,7 mmol), ácido 2-formilfenilborónico (518 mg, 3,5 mmol), Pd (dppf) Cl_2 (217 mg, 0,27 mmol), y K_2CO_3 (734 mg, 5,3 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) y agua (4 ml) y se calentaron a 80° C. Después de 3 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se envasó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO C: 3-(5-(2-((1,1'-bifenil)-4-ilamino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

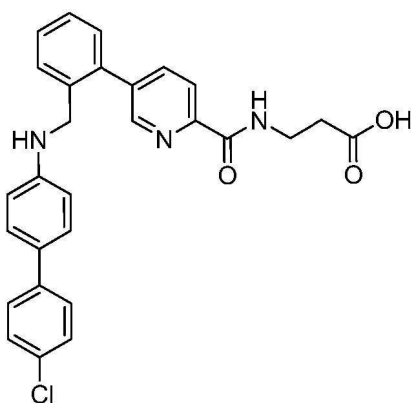
Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ sólido (214 mg, 1,0 mmol) a una solución de THF de 3-(5-(2-formilfenil)picolinamido)propanoato de etilo (220 mg, 0,7 mmol), [1,1'-bifenil]-4-amina (171 mg, 1,0 mmol), y AcOH (0,04 ml, 0,7 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 40° C. Después de 18 h la mezcla resultante se diluyó con EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se envasó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO D: ácido 3-(5-(2-((1,1'-bifenil)-4-ilamino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (0,1 ml, 0,030 mmol) a una solución de THF (1 ml) y MeOH (0,5 ml) de 3-(5-(2-((1,1'-bifenil)-4-ilamino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (73 mg, 0,15 mmol) y la mezcla homogénea se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se suspendió en agua y se acidificó con HCl 2M, El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (t, $J = 5.99$ Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.05 - 8.12 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 7.09$ Hz, 1 H), 7.52 (d, $J = 7.09$ Hz, 2H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 5H), 7.18 - 7.25 (m, 1 H), 6.61 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.53 (q, $J = 6.77$ Hz, 2H), 2.52 - 2.59 (m, 2H). MS m/z 452 (M+H)

Ejemplo 2: ácido 3-(5-(2-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico



PASO A: terc-butil 3-(5-bromopicolinamido)propanoato

Se añadió HATU sólido (4,0 g, 10,6 mmol) a una solución THF (100 ml) de ácido 5-bromopicolínico (2,1 g, 10,6 mmol), *i*-Pr₂NEt (7,4 ml, 42,4 mmol), e hidrocloreuro de éster etílico de β-alanina (2,1 g, 11,7) y la mezcla resultante se calentó a 45° C. Después de 16 h la mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO B: terc-butil 3-(5-(2-formilfenil)picolinamido)propanoato

Se disolvieron terc-butil 3-(5-bromopicolinamido)propanoato (1,0 g, 3,0 mmol), ácido 2-formilfenilborónico (547 mg, 3,6 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (249 mg, 0,3 mmol), y K₂CO₃ (840 mg, 6,1 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml) y se calentaron a 80° C. Después de 3 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO C: terc-butil 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato

Se añadió NaBH(OAc)₃ sólido (90 mg, 0,42 mmol) a una solución de THF (15 ml) de 3-(5-(2-formilfenil)picolinamido)propanoato (100 mg, 0,28 mmol), 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina (86 mg, 0,42 mmol), y AcOH (16 µl, 0,28 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se diluyó con EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO D: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

Se añadió TFA puro (0,04 ml, 0,55 mmol) a una solución de DCM (1 ml) de terc-butil 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il) amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato (34 mg, 0,06 mmol). Después de 16 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se disolvió en DCM y se añadió 1 N HCl en éter. La solución resultante se concentró al vacío y se repitió el proceso DCM/HCl 2X. Se caracterizó el sólido resultante como la sal de HCl correspondiente del compuesto del título.

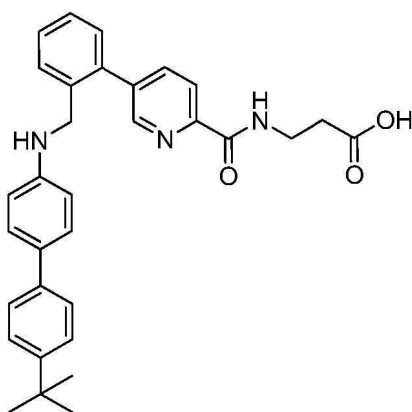
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (t, J = 5.87 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.06 - 8.11 (m, 2H), 7.51 - 7.62 (m, 3H), 7.32 - 7.50 (m, 7H), 6.58 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.46 - 3.58 (m, 2H), 2.54 - 2.60 (m, 2H); MS m/z 554 (M+H).

Ejemplo 3: ácido 3-(5-(2-(((4'-(terc-butil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

5

10

15

**PASO A: 4'-(terc-butil)-[1,1'-bifenil]-4-amina**

20

Se disolvieron 4-bromoanilina (4,0 g, 23,3 mmol), (4-(terc-butil)fenil)borónico (4,6 g, 25,6 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,9 g, 2,3 mmol), y K₂CO₃ (6,4 g, 46,5 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (25 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 3 h la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

25

PASO B: ácido 3-(5-(2-(((4'-(terc-butil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 sustituyendo 4'-(terc-butil)-[1,1'-bifenil]-4-amina por 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina.

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (t, J = 5.75 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.04 - 8.13 (m, 2H), 7.61 (d, J = 7.82 Hz, 1 H), 7.40 - 7.50 (m, 4H), 7.34 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.56 Hz, 3H), 6.59 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.47 - 3.57 (m, 2H), 2.52 - 2.58 (m, 2H), 1.29 (s, 9H); MS m/z 508 (M+H).

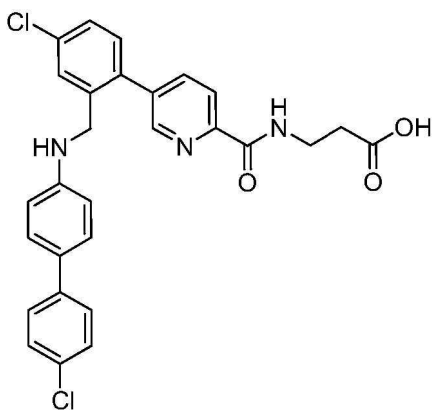
35

Ejemplo 4: ácido 3-(5-(4-cloro-2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

40

45

50

**PASO A: 3-(5-(4-cloro-2-formilfenil)picolinamido)propanoato de etilo**

55

Se preparó 3-(5-bromopicolinamido)propanoato de etilo como en el Ejemplo 1, (1,5 g, 5,0 mmol), se disolvieron ácido (4-cloro-2-formilfenil)borónico (1,0 g, 5,5 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (408 mg, 0,5 mmol), y K₂CO₃ (1,4 g, 10,0 mmol) en 1,4 dioxano (20 ml) y agua (5 ml) y se calentaron a 80° C. Después de 3 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

60

PASO B: 3-(5-(4-cloro-2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

65

Se añadió NaBH(OAc)₃ sólido (110 mg, 0,52 mmol) a una solución de THF de 3-(5-(4-cloro-2-formilfenil)picolinamido)propanoato de etilo (125 mg, 0,35 mmol), 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina (106 mg, 0,52 mmol), y AcOH (0,02 ml, 0,35 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla

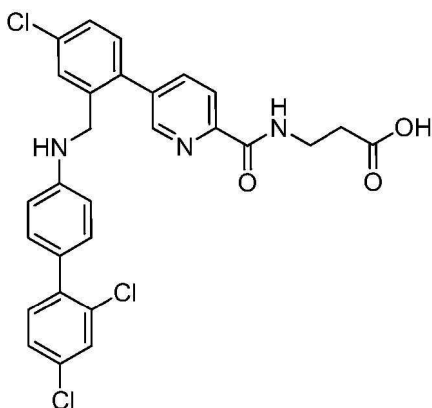
resultante se diluyó con EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO C: ácido 3-(5-(4-cloro-2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (0,08 ml, 0,25 mmol) a una solución de THF (1 ml) y MeOH (0,5 ml) de 3-(5-(4-cloro-2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (45 mg, 0,08 mmol) y la mezcla homogénea se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se suspendió en agua y se acidificó con 2 M HCl, El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (br. s., 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.11 (s, 2H), 7.44 - 7.62 (m, 5H), 7.30 - 7.44 (m, 5H), 6.53 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.38 - 3.60 (m, 2H), 2.50 - 2.59 (m, 2H); MS m/z 520 (M+H).

Ejemplo 5: ácido 3-(5-(4-cloro-2-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico



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

Se disolvieron 4-yodoanilina (10,0 g, 45,7 mmol), ácido (2,4-diclorofenil)borónico (10,5 g, 54,8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (3,7 g, 4,6 mmol), y K₂CO₃ (12,6 g, 91,3 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) y agua (50 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 16 h la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

PASO B: ácido 3-(5-(4-cloro-2-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

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

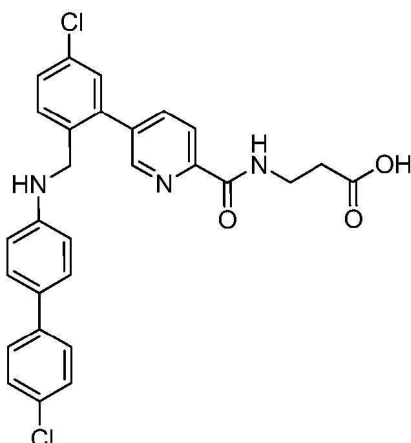
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (br. s., 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.11 (s, 2H), 7.60 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 7.46 - 7.54 (m, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 1 H), 7.14 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.80 Hz, 3H), 4.18 (br. s., 2H), 3.53 (q, J = 6.11 Hz, 2H), 2.47-2.59 (m, 2H); MS m/z 554 (M+H).

Ejemplo 6: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

5

10

15



20

PASO A: 3-(5-(5-cloro-2-formilfenil)picolinamido)propanoato de etilo

25

Se preparó 3-(5-bromopicolinamido)propanoato de etilo como en el Ejemplo 1, (1,5 g, 5,0 mmol), se disolvieron ácido (5-cloro-2-formilfenil)borónico (1,0 g, 5,5 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (408 mg, 0,5 mmol), y K₂CO₃ (1,4 g, 10,0 mmol) en 1,4 dioxano (20 ml) y agua (5 ml) y se calentaron a 80° C. Después de 3 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO B: 3-(5-(5-cloro-2-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

30

Se añadió NaBH(OAc)₃ sólido (388 mg, 1,83 mmol) a una solución de DCE (2 ml) de 3-(5-(5-cloro-2-formilfenil)picolinamido)propanoato de etilo (330 mg, 0,92 mmol), 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina (186 mg, 0,92 mmol), y AcOH (0,21 ml, 3,66 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se diluyó con EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

35

PASO C: ácido 3-(5-(5-cloro-2-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

40

Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (0,17 ml, 0,52 mmol) a una solución de THF (1 ml) y MeOH (0,5 ml) de 3-(5-(5-cloro-2-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (95 mg, 0,17 mmol) y la mezcla homogénea se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se suspendió en agua y se acidificó con 2 M HCl. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título.

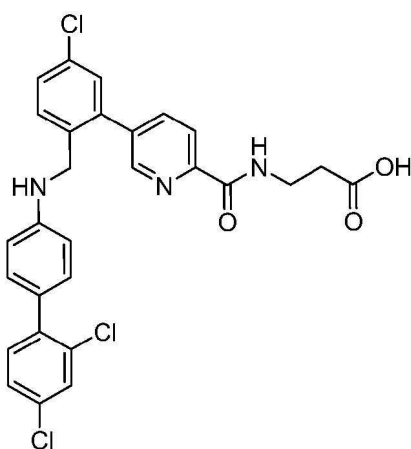
Ejemplo 7: ácido 3-(5-(5-cloro-2-((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

45

50

55

60



PASO A: 3-(5-(5-cloro-2-((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

65

Se añadió NaBH(OAc)₃ sólido (4,9 mg, 22,9 mmol) a una solución de DCE (37 ml) de 3-(5-(5-cloro-2-formil-

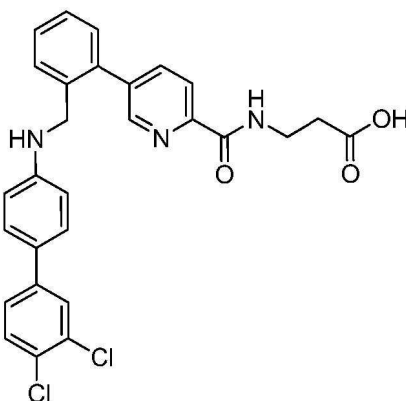
fenil)picolinamido)propanoato de etilo preparada como en el Ejemplo 6 (4,1 g, 11,5 mmol), 2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina preparada como en el ejemplo x (3,0 g, 12,6 mmol), y AcOH (2,6 ml, 45, 8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se diluyó con EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO B: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato

Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (7,5 ml, 22,6 mmol) a una solución de THF (40 ml) y MeOH (20 ml) de 3-(5-(5-cloro-2-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (6,6 g, 11,3 mmol) y la mezcla homogénea se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se suspendió en agua y se acidificó con 2 M HCl. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (br. s., 1 H), 8.88 (br. s., 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.11 (s, 2H), 7.50 - 7.66 (m, 5H), 7.32 - 7.49 (m, 5H), 6.54 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.53 (d, J = 6.36 Hz, 2H), 2.50 - 2.61 (m, 2H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (br. s., 1 H), 8.86 - 8.92 (m, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.08 - 8.16 (m, 2H), 7.63 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 7.39 - 7.60 (m, 5H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.12 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 4.15 (br. s., 2H), 3.48 - 3.63 (m, 2H), 2.5 - 2.61 (m, 2H); MS m/z 554 (M+H).

Ejemplo 8: ácido 3-(5-(2-(((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico



PASO A: terc-butil 3-(5-(2-(((4-bromofenil)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato

Se añadió NaBH(OAc)₃ sólido (210 mg, 1,0 mmol) a una solución de THF de 3-(5-(2-formilfenil)picolinamido)propanoato de etilo (270 mg, 0,8 mmol), 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina (197 mg, 1,1 mmol), y AcOH (43 µl, 0,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se diluyó con EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO B: terc-butil 3-(5-(2-(((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato

Se disolvieron terc-butil 3-(5-(2-(((4-bromofenil)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato (80 mg, 0,16 mmol), ácido (3,4-diclorofenil)borónico (34 mg, 0,18 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (13 mg, 0,02 mmol), y K₂CO₃ (43 mg, 0,31 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 ml) y agua (0,3 ml) y se calentaron a 80° C. Después de 3 h la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO C: ácido 3-(5-(2-(((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

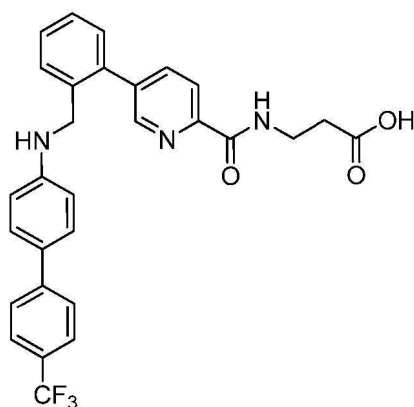
Se añadió TFA puro (0,09 ml, 1,15 mmol) a una solución de DCM (1 ml) de terc-butil 3-(5-(2-(((4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato (44 mg, 0,08 mmol). Después de 16 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se disolvió en DCM y se añadió 1 N HCl en diétil ter. La solución resultante se concentró al vacío y se repitió el proceso DCM/HCl 2X. Se caracterizó el sólido resultante como la sal de HCl correspondiente del compuesto del título.

Ejemplo 9: ácido 3-(5-(2-(((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8 sustituyendo el ácido (4-trifluorometilfenil)borónico por ácido (3,4-diclorofenil)borónico.

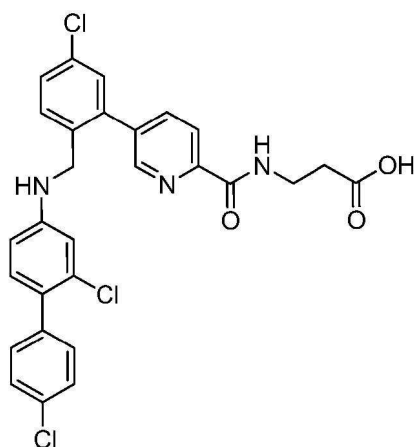
Ejemplo 10: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

25

30

35

40



PASO A: 2,4'-Dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina

45

Se disolvieron 4-bromo-3-cloroanilina (3,0 g, 14,5 mmol), ácido (4-clorofenil)borónico (2,7 g, 17,4 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,2 g, 1,5 mmol), y K₂CO₃ (4,0 g, 29,1 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) y agua (15 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 16 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

50

PASO B: 3-(5-(5-cloro-2-(((2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

55

Se añadió NaBH(OAc)₃ sólido (2,7 g, 12,7 mmol) a una solución de DCE (22 ml) de 3-(5-(5-cloro-2-formilfenil)picolinamido)propanoato de etilo, preparado como en el ejemplo 6 (2,3 g, 6,3 mmol), 2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina (1,7 g, 7,0 mmol), y AcOH (1,5 ml, 25,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se diluyó con EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

60

PASO C: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

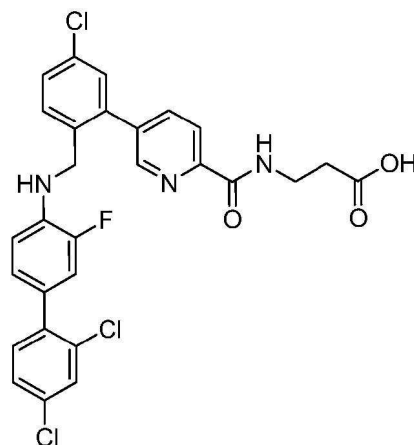
Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (6,5 ml, 22,6 mmol) a una solución de THF (10 ml) y MeOH (5 ml) de 3-(5-(5-cloro-2-(((2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (3,8 g, 6,5 mmol) y la mezcla homogénea resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se suspendió en agua y se acidificó con HCl 2M. El precipitado resultante se filtró, se secó al vacío y se purificó por HPLC para producir el compuesto del título.

65

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 - 8.94 (m, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.11 (s, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.40 - 7.51 (m,

4H), 7.35 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.56 Hz, 1 H), 6.56 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J = 2.08, 8.44 Hz, 1 H), 4.16 (s, 2H), 3.53 (q, J = 6.77 Hz, 2H), 2.50 - 2.60 (m, 2H); MS m/z 554 (M+H).

Ejemplo 11: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2',4'-dicloro-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico



PASO A: 3-(5-(2-(((4-bromo-2-fluorofenil)amino)metil)-5-clorofenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se añadió NaBH(OAc)₃ sólido (623 mg, 2,9 mmol) a una solución de DCE (3 ml) de 3-(5-(5-cloro-2-formilfenil)picolinamido)propanoato de etilo, preparado como se describe en el ejemplo 6 (530 mg, 1,5 mmol), 4-bromo-2-fluoroanilina (293 mg, 1,5 mmol), y AcOH (0,34 ml, 5,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se diluyó con EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO B: 3-(5-(5-cloro-2-(((2',4'-dicloro-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se disolvieron 3-(5-(2-(((4-bromo-2-fluorofenil)amino)metil)-5-clorofenil)picolinamido)propanoato de etilo (138 mg, 0,26 mmol), ácido (2,4-diclorofenil)borónico (57 mg, 0,30 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (21 mg, 0,03 mmol), y K₂CO₃ (71 mg, 0,52 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) y agua (0,25 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 3 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

PASO C: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2',4'-dicloro-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (0,13 ml, 0,37 mmol) a una solución de THF (4 ml) y MeOH (2 ml) de 3-(5-(5-cloro-2-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (75 mg, 0,13 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 se acidificó con HCl 2M. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título.

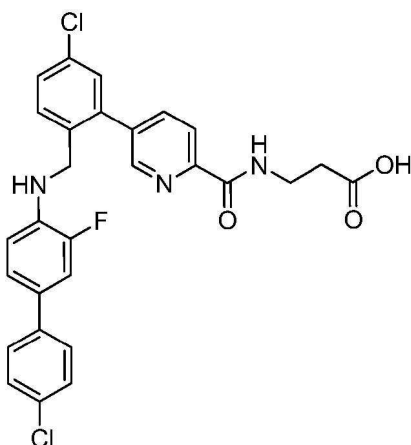
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 - 8.98 (m, 1 H), 8.68 - 8.83 (m, 1 H), 8.14 (d, J = 1.47 Hz, 2H), 7.63 - 7.69 (m, 1 H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.33 - 7.50 (m, 4H), 7.11 - 7.19 (m, 1 H), 6.94 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 6.29 - 6.45 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.60 Hz, 2H), 2.52 - 2.63 (m, 2H); MS m/z 572 (M+H).

Ejemplo 12: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((4'-cloro-3-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11 sustituyendo el ácido (4-clorofenil)borónico por ácido (2,4-diclorofenil)borónico.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (t, J = 5.87 Hz, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.09 - 8.18 (m, 2H), 7.55 - 7.61 (m, 2H), 7.48 - 7.55 (m, 2H), 7.36 - 7.47 (m, 4H), 7.19 (dd, J = 1.96, 8.31 Hz, 1 H), 6.36 (t, J = 8.93 Hz, 1 H), 4.26 (s, 2H), 3.46 - 3.60 (m, 2H), 2.54 - 2.60 (m, 2H); MS m/z 538 (M+H).

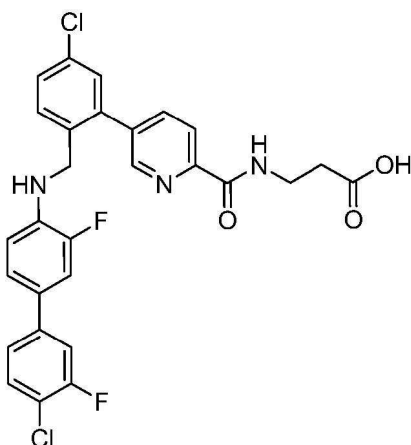
25

Ejemplo 13: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((4'-cloro-3,3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40



45

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11 sustituyendo el ácido (4-cloro-3-fluorofenil)borónico por ácido (2,4-diclorofenil) borónico.

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 - 8.96 (m, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.10-8.19 (m, 2H), 7.61 - 7.74 (m, 3H), 7.41 - 7.54 (m, 5H), 7.26 (dd, J = 1.83, 8.44 Hz, 1 H), 6.35 (t, J = 8.93 Hz, 1 H), 4.27 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.68 Hz, 2H), 2.54 - 2.61 (m, 2H); MS m/z 556 (M+H).

Ejemplo 14: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

55

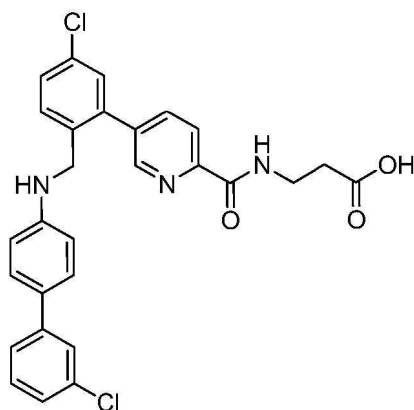
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 7 sustituyendo 3'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina por 2',4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-amina.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.83 - 8.93 (m, 1 H), 8.71 - 8.78 (m, 1H), 8.08 - 8.16 (m, 2H), 7.51 - 7.56 (m, 3H), 7.44 - 7.50 (m, 3H), 7.35 - 7.41 (m, 3H), 7.25 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 6.52 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.49-3.56 (m, 2H), 2.52-2.57 (m, 2H); MS m/z 520 (M+H).

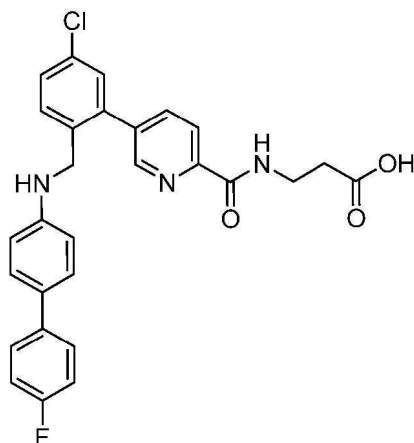
25

Ejemplo 15: ácido 3-(5-(5-cloro-2-((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40



45

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 7 sustituyendo 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-amina por 2',4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-amina.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 - 8.95 (m, 1 H), 8.71 - 8.80 (m, 1 H), 8.07 - 8.20 (m, 2H), 7.49 - 7.64 (m, 5H), 7.46 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.12 - 7.25 (m, 2H), 6.52 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.53 (q, J = 6.77 Hz, 2H), 2.54 - 2.63 (m, 2H); MS m/z 504 (M+H).

50

Ejemplo 16: ácido 3-(5-(5-cloro-2-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)fenil)picolinamido)propanoico

55

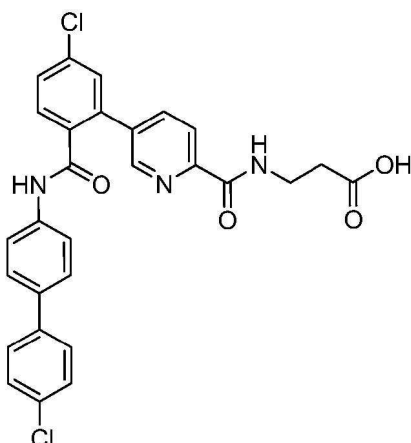
60

65

5

10

15



20

PASO A: ácido 2-(6-((2-carboxietil)carbamoil)piridin-3-il)-4-clorobenzoico

25

Se añadió KMnO_4 sólido (460 mg, 2,9 mmol) a una solución de acetona (14 ml) y agua (5 ml) de 3-(5-(5-cloro-2-formilfenil)picolinamido)propanoato de etilo, preparada como se describe en el ejemplo 6, (700 mg, 1,9 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50°C . Después de 20 h la mezcla resultante se enfrió, se filtró a través de CELITE y se lavó con EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4), y se concentraron para producir el compuesto del título, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

30

PASO B: 3-(5-(5-cloro-2-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

35

Se añadió HATU sólido (101 mg, 0,27 mmol) a una solución de DMF (2 ml) de ácido 2-(6-((2-carboxietil)carbamoil)piridin-3-il)-4-clorobenzoico (100 mg, 0,27 mmol), $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,2 ml, 1,1 mmol), y 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina (57 mg, 0,28 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 45°C . después de 16 h la mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se concentró y purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

40

PASO C: ácido 3-(5-(5-cloro-2-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)fenil)picolinamido)propanoico

Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (0,21 ml, 0,64 mmol) a una solución de THF (1 ml) y MeOH (0,5 ml) de 3-(5-(5-cloro-2-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (119 mg, 0,21 mmol) y la mezcla homogénea se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se suspendió en agua y se acidificó con 2 M HCl . El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título.

45

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1 H), 8.83 (br. s., 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.00 - 8.09 (m, 2H), 7.57 - 7.79 (m, 9H), 7.49 (d, $J = 8.56$ Hz, 2H), 3.45 - 3.59 (m, 2H), 2.53 - 2.63 (m, 2H); MS m/z 534 (M+H).

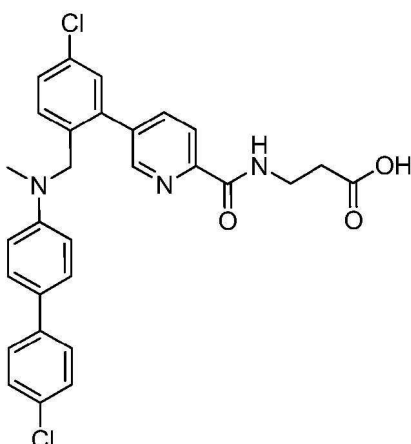
Ejemplo 17: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)(metil)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

50

55

60

65



PASO A: 4'-cloro-N-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina

Se disolvieron 4-Bromo-N-metilanilina (0,7 ml, 5,4 mmol), ácido (4-clorofenil)borónico (967 mg, 6,2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (440 mg, 0,5 mmol), y K₂CO₃ (1,5 g, 10,8 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (10 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 16 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

PASO B: 5-(5-cloro-2-metilfenil)picolinato de metilo

Se disolvieron 5-bromopicolinato de metilo (5,0 g, 23,1 mmol), ácido (5-cloro-2-metilfenil)borónico (4,5 g, 26,6 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,9 g, 2,3 mmol), y K₂CO₃ (6,4 g, 46,3 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (25 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 16 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

PASO C: 5-(2-(bromometil)-5-clorofenil)picolinato de metilo

Se añadió peróxido de benzoilo sólido (496 mg, 2,0 mmol) a una solución de benceno (50 ml) de 5-(5-cloro-2-metilfenil)picolinato de metilo (3,6 g, 13,6 mmol) y NBS (2,7 g, 15,0 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo. Después de 16 horas la mezcla resultante se enfrió, se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

PASO D: 5-(5-cloro-2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)(metil)amino)metil)fenil)picolinato de metilo

Se diluyeron 5-(2-(bromometil)-5-clorofenil)picolinato de metilo (200 mg, 0,59 mmol), 4'-cloro-N-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina (141 mg, 0,65 mmol), y K₂CO₃ (122 mg, 0,88 mmol) con acetona (3 ml) y se calentó a 50° C. Después de 18 horas la mezcla resultante se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

PASO E: ácido 5-(5-cloro-2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)(metil)amino)metil)fenil)picolinico

Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (0,47 ml, 1,42 mmol) a una solución de THF (2 ml) y MeOH (1 ml) de 5-(5-cloro-2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)(metil)amino)metil)fenil)picolinato de metilo (226 mg, 0,14 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 se acidificó con 2 M HCl, El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título.

PASO F: 3-(5-(5-cloro-2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)(metil)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

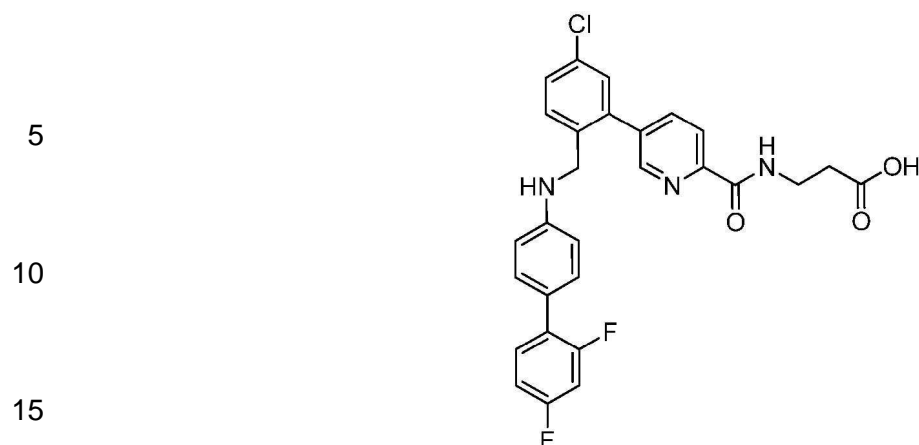
Se añadió HATU sólido (127 mg, 0,34 mmol) a una solución de THF (3 ml) de ácido 5-(5-cloro-2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)(metil)amino)metil)fenil)picolinico (54 mg, 0,35) y la mezcla resultante se calentó a 45° C. Después de 16 horas la mezcla resultante se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO G: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)(metil)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (0,29 ml, 0,88 mmol) a una solución de THF (2 ml) y MeOH (1 ml) de 3-(5-(5-cloro-2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)(metil)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (165 mg, 0,29 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 se acidificó con 2 M HCl, El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 - 8.87 (m, 1 H), 8.73 (d, J = 1.22 Hz, 1 H), 8.10 - 8.16 (m, 2H), 7.62 - 7.68 (m, 2H), 7.54 - 7.58 (m, 2H), 7.37 - 7.51 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 6.65 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.49 - 3.59 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.51 - 2.57 (m, 2H); MS m/z 534 (M+H).

Ejemplo 18: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico



PASO A: 2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-amina

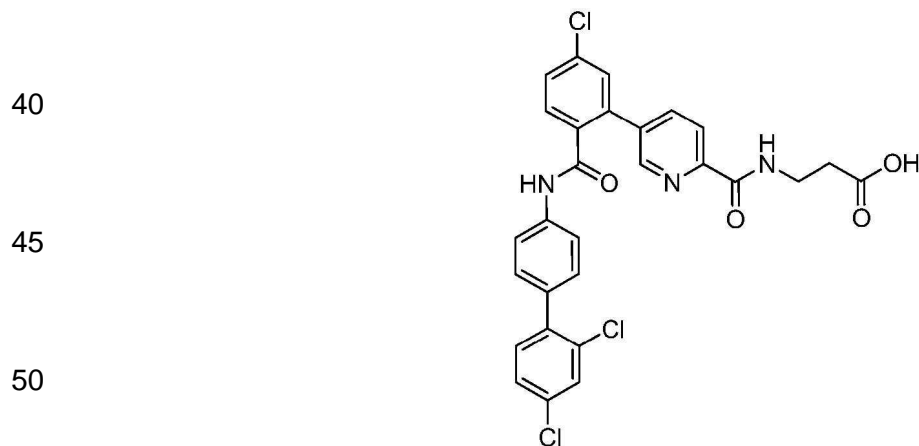
20 Se disolvieron 4-bromoanilina (2,0 g, 11,6 mmol), ácido (2,4-difluorofenil)borónico (2,1 g, 13,4 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (952 mg, 1,2 mmol), y K₂CO₃ (3,2 g, 23,3 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) y agua (20 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 16 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

PASO B: ácido 3-(5-(5-cloro-2-((2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 7 sustituyendo 2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-amina por 2' 4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-amina.

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (t, J = 5.99 Hz, 1 H), 8.74 (d, J = 1.22 Hz, 1 H), 8.07 - 8.16 (m, 2H), 7.50 - 7.61 (m, 2H), 7.40 - 7.49 (m, 2H), 7.17 - 7.29 (m, 3H), 7.06 - 7.14 (m, 1 H), 6.54 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.53 (q, J = 6.85 Hz, 2H), 2.52 - 2.58 (m, 2H); MS m/z 522 (M+H).

Ejemplo 19: ácido 3-(5-(5-cloro-2-((2',4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)fenil)picolinamido)propanoico



55 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 16, sustituyendo 2',4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-amina por 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina.

60 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (s, 1 H), 8.86 (s, 1 H), 8.65 - 8.72 (m, 1 H), 8.02 - 8.12 (m, 2H), 7.68 - 7.79 (m, 5H), 7.64 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.48 - 7.52 (m, 1 H), 7.35 - 7.45 (m, 3H), 3.44 - 3.55 (m, 2H), 2.52 - 2.63 (m, 2H); MS m/z 568 (M+H).

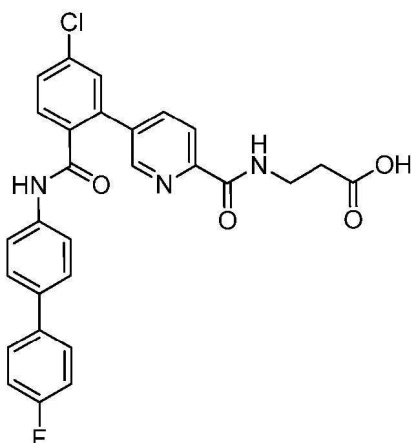
Ejemplo 20: ácido 3-(5-(5-cloro-2-((4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)fenil)picolinamido)propanoico

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 16, sustituyendo 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-amina por 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.60 (s, 1 H), 8.80 - 8.92 (m, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.06 (s, 2H), 7.54 - 7.84 (m, 9H), 7.20 - 7.35 (m, 2H), 3.49 (q, J = 6.77 Hz, 2H), 2.50 - 2.60 (m, 2H); MS m/z 518 (M+H).

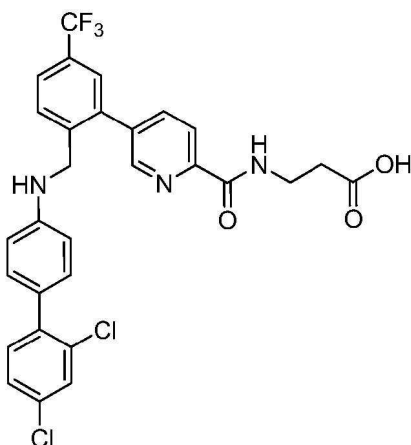
25

Ejemplo 21: ácido 3-(5-(2-((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40



45

PASO A: 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)propanoato de etilo

50

Se disolvieron 3-(5-bromopicolinamido)propanoato de etilo, preparado como en el Ejemplo 1 (100g, 0,32 mol), Bis(pinacolato)diboro (93,8 g, 0,36 mol), Pd(dppf) Cl_2 (13,8 g, 0,02 mol), y KOAc (97,8 g, 0,99 mol) en 1,4-dioxano (1 l) y la mezcla resultante se calentó a 85°C. Después de 1 h la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y agua, se filtró a través de CELITE y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. El aceite resultante se diluyó con DCM y heptano y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título.

55

PASO B: N-(2-bromo-4-(trifluorometil)bencil)-2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina

60

Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ sólido (39 mg, 1,9 mmol) a una solución de DCE (2 ml) de 2-bromo-4-(trifluorometil)benzaldehído (235 mg, 0,9 mmol), 2',4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-amina (233 g, 1,0 mmol), y AcOH (0,21 ml, 3,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se diluyó con EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se envasó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

65

PASO C: 3-(5-(2-((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se disolvieron N-(2-bromo-4-(trifluorometil)bencil)-2',4'-dicloro [1,1'-bifenil]-4-amina (386 mg, 0,8 mmol), 3-

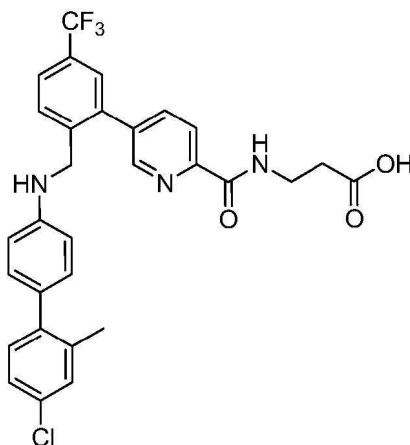
(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)propanoato de etilo, preparado como en el paso a, (424 mg, 1,2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (67 mg, 0,1 mmol), y K₂CO₃ (225 mg, 1,6 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 16 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

PASO D: ácido 3-(5-(2-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (0,63 ml, 1,9 mmol) a una solución de THF (4 ml) y MeOH (2 ml) de 3-(5-(2-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (388 mg, 0,6 mmol) y la mezcla homogénea se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se suspendió en agua y se acidificó con HCl 2M, El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (br. s., 1H), 8.80 (s, 1H), 8.10-8.23 (m, 2H), 7.84 (br. s., 1 H), 7.75 - 7.81 (m, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.63 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 7.37 - 7.46 (m, 1 H), 7.30 - 7.37 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 4.26 (br. s., 2H), 3.54 (d, J = 6.11 Hz, 2H), 2.50 - 2.59 (m, 2H); MS m/z 588 (M+H).

Ejemplo 22: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico



PASO A: 3-(5-(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se disolvieron 2-bromo-4-(trifluorometil)benzaldehído (1,3 g, 5,1 mmol), 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)propanoato de etilo, preparado como en el Ejemplo 19, (2,7 g, 7,7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (421 mg, 0,5 mmol), y K₂CO₃ (1,4 g, 10,3 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (10 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 16 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

PASO B: 3-(5-(2-(((4-yodofenil)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se añadió NaBH(OAc)₃ sólido (2,2 mg, 10,1 mmol) a una solución de DCE (22 ml) de 3-(5-(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (2,0 mg, 5,1 mmol), 4-yodoanilina (1,2 g, 5,6 mmol), y AcOH (1,2 ml, 20,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se diluyó con EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

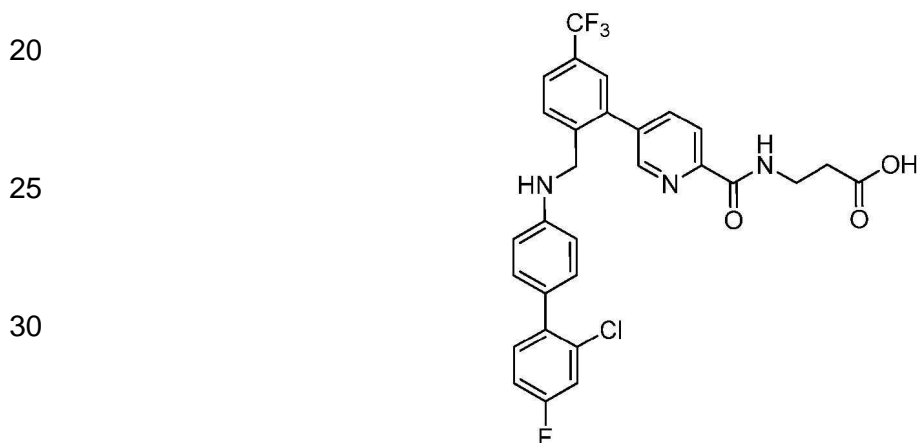
PASO C: 3-(5-(2-(((4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se disolvieron 3-(5-(2-(((4-yodofenil)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (150 mg, 0,25 mmol), ácido (2-metilfenil-4-cloro)borónico (51 mg, 0,30 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (21 mg, 0,03 mmol), y K₂CO₃ (69 mg, 0,50 mmol) en 1,4-dioxano (1,6 ml) y agua (0,4 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 16 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

PASO D: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

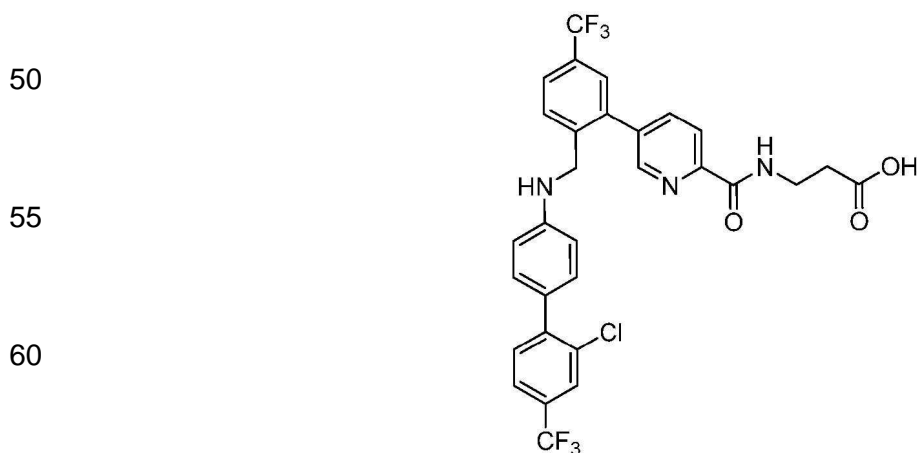
5 Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (0,10 ml, 0,30 mmol) a una solución de THF (4 ml) y MeOH (2 ml) de 3-(5-(2-(((4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (60 mg, 0,10 mmol) y la mezcla homogénea resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se suspendió en agua y se acidificó con HCl 2M, El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (t, J = 5.99 Hz, 1 H), 8.79 (d, J = 1.22 Hz, 1 H), 8.09 - 8.20 (m, 2H), 7.78 - 7.89 (m, 2H), 7.71 (s, 1 H), 7.31 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 2.20, 8.31 Hz, 1 H), 7.12 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.48 - 3.58 (m, 2H), 2.54 - 2.58 (m, 2H), 2.20 (s, 3H); MS m/z 568 (M+H).

Ejemplo 23: ácido 3-(5-(2-(((2'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22 sustituyendo el ácido (2-cloro-4-fluorofenil)borónico por ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico.

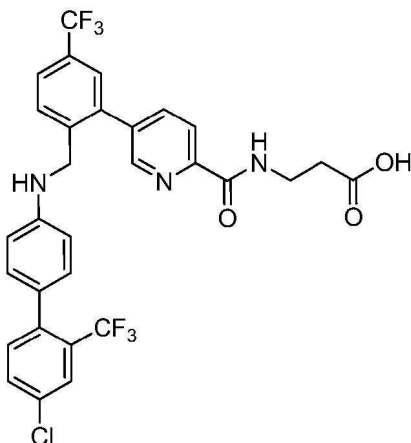
40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (t, J = 5.99 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.07 - 8.21 (m, 2H), 7.77 - 7.89 (m, 2H), 7.71 (s, 1 H), 7.47 (dd, J = 2.69, 8.80 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J = 6.36, 8.56 Hz, 1 H), 7.23 (td, J = 2.69, 8.44 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.85 Hz, 2H), 2.54 - 2.59 (m, 2H); MS m/z 572 (M+H).

Ejemplo 24: ácido 3-(5-(2-(((2'-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22 sustituyendo el ácido (2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)borónico por ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (t, J = 5.87 Hz, 1 H), 8.80 (d, J = 1.47 Hz, 1 H), 8.10 - 8.22 (m, 2H), 7.83 - 7.91 (m, 2H), 7.76 - 7.81 (m, 1H), 7.66- 7.75 (m, 2H), 7.55 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.16 - 7.24 (m, J = 8.56 Hz, 2H), 6.49 - 6.60 (m, J = 8.80 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.68 Hz, 2H), 2.54 - 2.59 (m, 2H); MS m/z 622 (M+H).

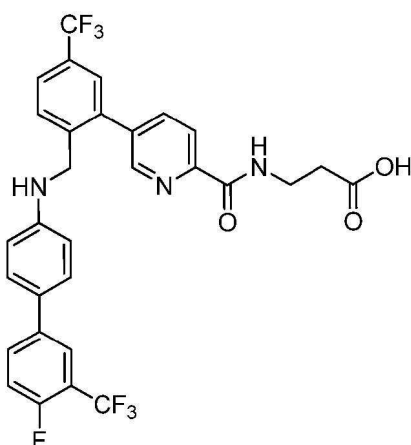
Ejemplo 25: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22 sustituyendo el ácido (4-cloro-2-(trifluorometil)fenil)borónico por ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (br. s., 1 H), 8.79 (br. s., 1 H), 8.08-8.25 (m, 2H), 7.78 - 7.91 (m, 3H), 7.65 - 7.78 (m, 2H), 7.25 - 7.43 (m, 1 H), 7.00 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 4.26 (br. s., 2H), 3.61 (br. s., 1 H), 3.50 - 3.60 (m, 2H), 2.54 - 2.61 (m, 2H); MS m/z 622 (M+H).

Ejemplo 26: ácido 3-(5-(2-(((4'-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22 sustituyendo el ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico por ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (t, J = 5.99 Hz, 1 H), 8.79 (d, J = 1.22 Hz, 1 H), 8.09 - 8.22 (m, 2H), 7.75 - 7.90 (m, 4H), 7.70 - 7.73 (m, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 1 H), 7.39 - 7.45 (m, J = 8.80 Hz, 2H), 6.50 - 6.60 (m, J = 8.80 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.85 Hz, 2H), 2.54 - 2.60 (m, 2H); MS m/z 606 (M+H).

Ejemplo 27: ácido 3-(5-(2-(((2,2',4'-triclono-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)

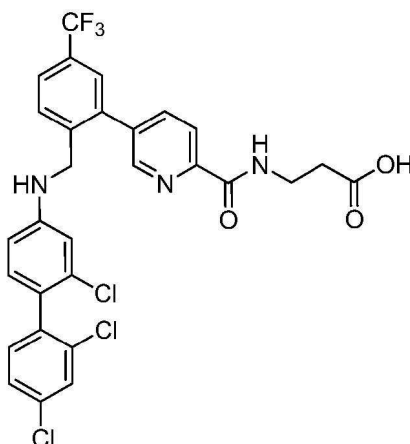
propanoico

5

10

15

20

**PASO A: 2,2',4'-tricloro-[1,1'-bifenil]-4-amina**

25

Se disolvieron 4-bromo-3-cloroanilina (3,0 g, 14,5 mmol), ácido (2,4-diclorofenil)borónico (3,6 g, 18,9 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,2 g, 1,5 mmol), y K₂CO₃ (4,0 g, 29,1 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) y agua (15 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 16 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

30

PASO B: ácido 3-(5-(2-((2,2',4'-tricloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido propanoico

35

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 21 sustituyendo 2,2',4'-tricloro-[1,1'-bifenil]-4-amina por 2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina.

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (t, J = 5.99 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.09 - 8.21 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.67 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 1.96, 8.31 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J = 2.20, 8.31 Hz, 1 H), 4.27 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.77 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 6.97 Hz, 2H); MS m/z 622 (M+H).

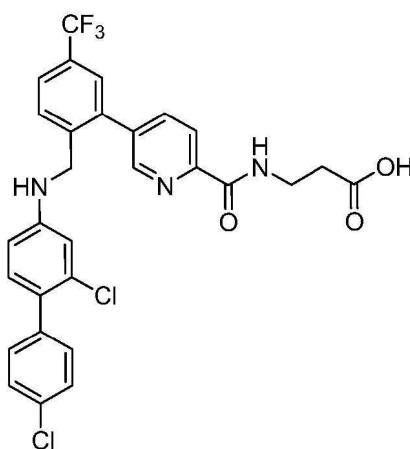
Ejemplo 28: ácido 3-(5-(2-((2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido propanoico

45

50

55

60



65

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 21 sustituyendo 2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina preparado como en el Ejemplo 8, por 2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina.

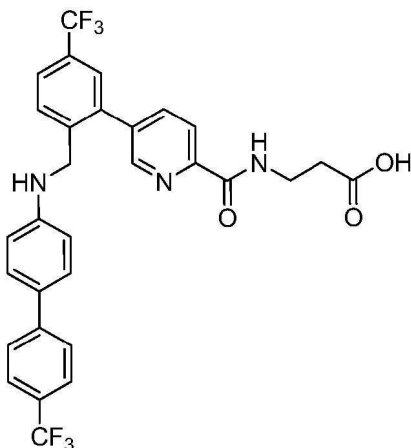
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 - 8.96 (m, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.09-8.24 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.67 - 7.82 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.31 - 7.40 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 6.59 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 6.45 - 6.55 (m, 1 H), 4.27 (s, 2H), 3.48 - 3.61 (m, 2H), 2.53 - 2.62 (m, 2H); MS m/z 588 (M+H).

5 **Ejemplo 29: ácido 3-(5-(5-(trifluorometil)-2-(((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico**

10

15

20



25

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22 sustituyendo el ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico por ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico.

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (t, J = 5.87 Hz, 1 H), 8.76 - 8.81 (m, 1 H), 8.11 - 8.21 (m, 2H), 7.81 - 7.87 (m, 1 H), 7.66 - 7.79 (m, 6H), 7.43 - 7.49 (m, J = 8.56 Hz, 2H), 6.52 - 6.61 (m, J = 8.56 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.50 - 3.58 (m, 2H), 2.52 - 2.58 (m, 1 H); MS m/z 588 (M+H).

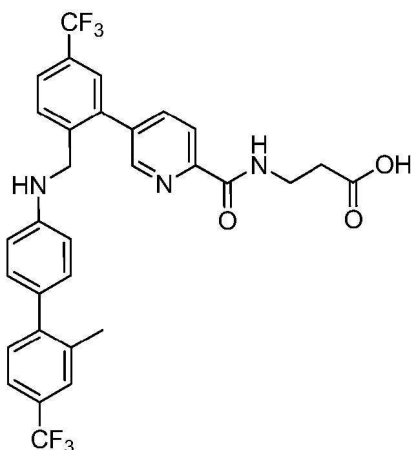
35

Ejemplo 30: ácido 3-(5-(2-(((2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

40

45

50



55

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22 sustituyendo el ácido (2-metil-4-(trifluorometil)fenil)borónico por ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico.

60

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 - 8.95 (m, 1 H), 8.79 (br. s., 1 H), 8.10 - 8.23 (m, 2H), 7.85 (q, J = 8.07 Hz, 2H), 7.72 (s, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.52 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.68 Hz, 2H), 2.54 - 2.59 (m, 2H), 2.30 (s, 3H); MS m/z 602(M+H).

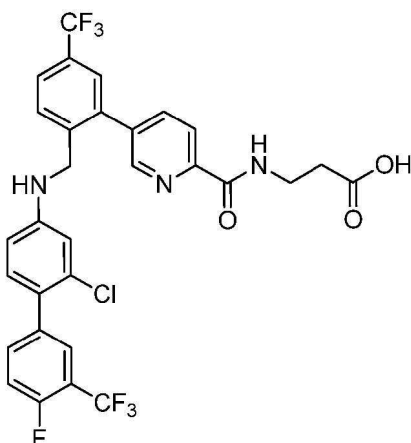
Ejemplo 31: ácido 3-(5-(2-(((2-cloro-4'-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

65

5

10

15



20

PASO A: 3-(5-(2-(((3-cloro-4-yodofenil)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

25

Se añadió NaBH(OAc)₃ sólido (4,2 mg, 19,8 mmol) a una solución de DCE (45 ml) de 3-(5-(2-formil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo preparada como se describe en el Ejemplo 22 (3,9 g, 9,9 mmol), 3-cloro-4-yodoanilina (3,0 g, 11,96 mmol), y AcOH (2,8 ml, 49,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se diluyó con EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se envasó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

30

PASO B: 3-(5-(2-(((2-cloro-4'-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

35

Se disolvieron 3-(5-(2-(((3-cloro-4-yodofenil)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (300 mg, 0,48 mmol), ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico (138 mg, 0,67 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (39 mg, 0,05 mmol), y K₂CO₃ (131 mg, 0,95 mmol) en 1,4-dioxano (1,6 ml) y agua (0,4 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 16 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

40

PASO C: ácido 3-(5-(2-(((2-cloro-4'-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

45

Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (0,38 ml, 1,13 mmol) a una solución de THF (4 ml) y MeOH (2 ml) de 3-(5-(2-(((2-cloro-4'-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (251 mg, 0,38 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 se acidificó con HCl 2M. El precipitado resultante se filtró, se secó al vacío y se purificó por HPLC para producir el compuesto del título.

50

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (t, J = 5.99 Hz, 1 H), 8.77 (d, J = 1.22 Hz, 1 H), 8.09 - 8.20 (m, 2H), 7.83 - 7.90 (m, 1 H), 7.76 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.63 - 7.73 (m, 3H), 7.49 - 7.58 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 8.56 Hz, 1 H), 6.60 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 6.49 (dd, J = 2.32, 8.44 Hz, 1 H), 4.29 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.85 Hz, 2H), 2.52 - 2.58 (m, 1 H); MS m/z 640 (M+H).

Ejemplo 32: ácido 3-(5-(2-(((2,4'-dicloro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

55

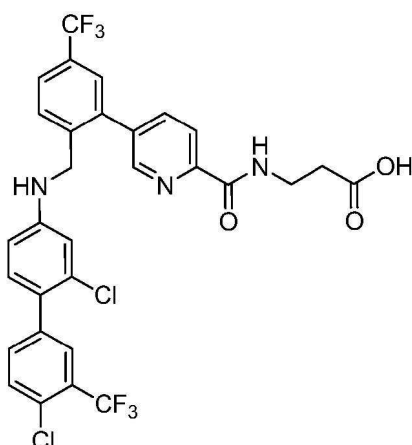
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 31 sustituyendo el ácido (4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)borónico por ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico.

25

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (t, J = 5.99 Hz, 1 H), 8.73 - 8.81 (m, 1 H), 8.09 - 8.20 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.70 - 7.78 (m, 4H), 7.63- 7.70 (m, 1 H), 7.15 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 6.50 (dd, J = 2.20, 8.56 Hz, 1 H), 4.29 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.85 Hz, 2H), 2.54 - 2.61 (m, 1 H); MS m/z 656 (M+H).

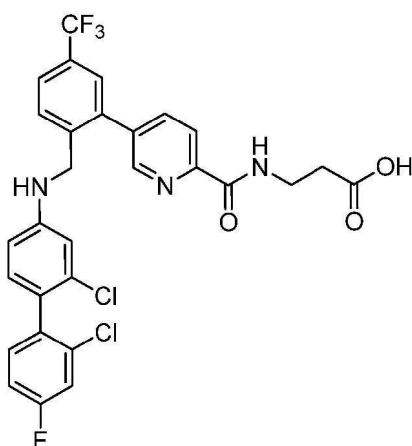
Ejemplo 33: ácido 3-(5-(2-(((2,2'-dicloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40

45



50

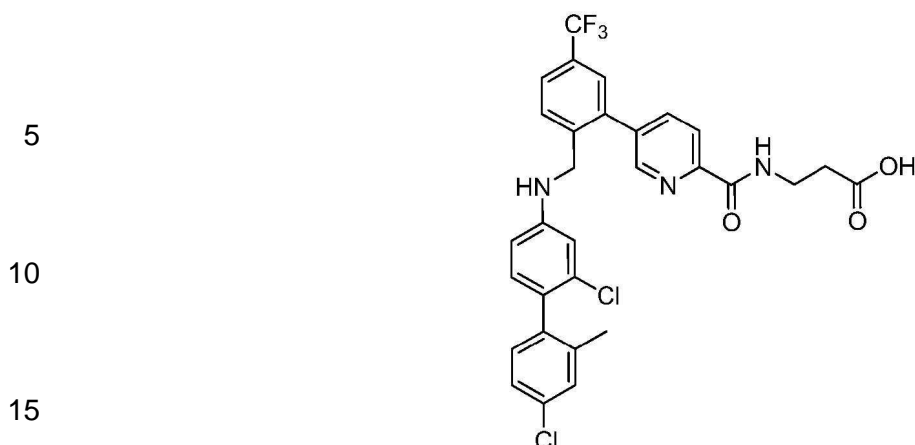
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (t, J = 5.99 Hz, 1 H), 8.78 (d, J = 1.22 Hz, 1 H), 8.09 - 8.20 (m, 2H), 7.87 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.50 (dd, J = 2.57, 8.93 Hz, 1 H), 7.20 - 7.34 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 6.58 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 6.47 (dd, J = 2.20, 8.31 Hz, 1 H), 4.27 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.85 Hz, 2H), 2.54 - 2.59 (m, 2H); MS m/z 606 (M+H).

55

Ejemplo 34: ácido 3-(5-(2-(((2,4'-dicloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

60

65



20 **PASO A: 2,4'-dicloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina**

25 Se disolvieron 3-cloro-4-yodoanilina (3,0 g, 11,8 mmol), ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico (2,4 g, 14,2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,0 g, 1,2 mmol), y K₂CO₃ (3,3 g, 23,7 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (10 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 16 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

30 **PASO B: 2-bromo-1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno**

35 Se añadió peróxido de benzoilo sólido (1,5 g, 6,3 mmol) a una solución de benceno (200 ml) de 2-bromo-1-metil-4-(trifluorometil)benceno (10,0 g, 41,8 mmol) y NBS (8,2 g, 46,0 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo. Después de 16 horas la mezcla resultante se enfrió, se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

35 **PASO C: N-(2-bromo-4-(trifluorometil)bencil)-2,4'-dicloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina**

40 Se diluyeron 2-Bromo-1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (2,0 g, 6,3 mmol), 2,4'-dicloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina (1,7 g, 6,9 mmol), y K₂CO₃ (1,3 g, 9,4 mmol) con DMF (20 ml) y se calentó a 80° C. Después de 3 horas la mezcla resultante se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

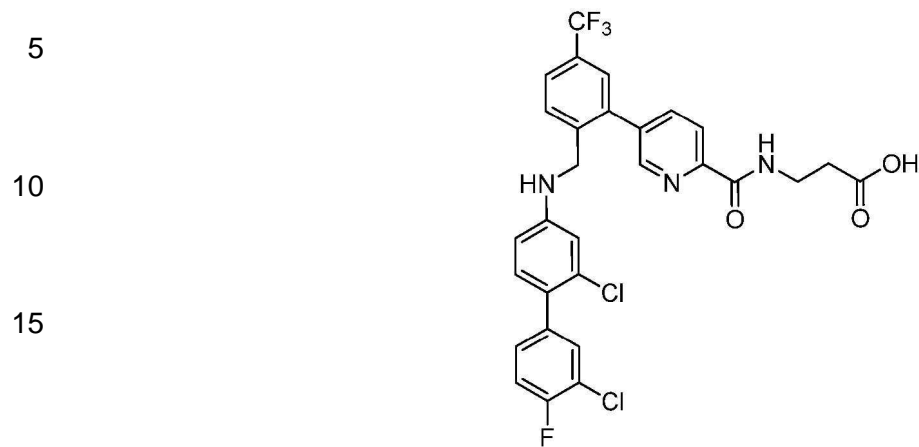
45 **PASO D: 3-(5-(2-(((2,4'-dicloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo**

50 Se disolvieron N-(2-bromo-4-(trifluorometil)bencil)-2,4'-dicloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina (2,7 g, 5,5 mmol), 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)propanoato de etilo, preparado como en la Paso A anterior, (2,3 g, 6,6 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (452 mg, 0,6 mmol), y K₂CO₃ (1,5 g, 11,0 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (13 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 16 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

55 **PASO E: ácido 3-(5-(2-(((2,4'-dicloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico**

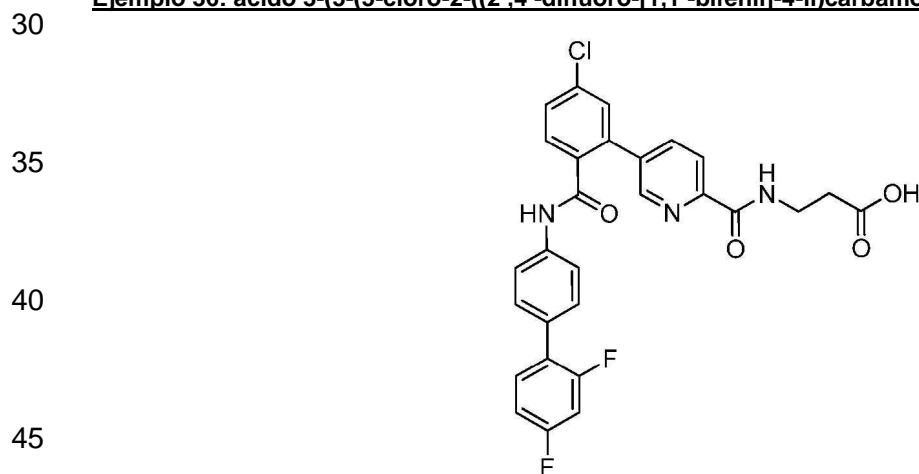
60 Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (5,6 ml, 16,7 mmol) a una de THF (20 ml) y MeOH (10 ml) de 3-(5-(2-(((2,4'-dicloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (3,5 mg, 5,6 mmol) y la mezcla homogénea resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se suspendió en agua y se acidificó con HCl 2M. El precipitado resultante se filtró, se secó al vacío y se purificó por HPLC para producir el compuesto del título.

65 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 - 8.93 (m, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.08-8.18 (m, 2H), 7.83 - 7.91 (m, 1 H), 7.76 - 7.81 (m, 1H), 7.72 (s, 1 H), 7.34 (d, J = 1.71 Hz, 1 H), 7.20 - 7.28 (m, 1 H), 7.05 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 6.58 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 6.46 (dd, J = 2.32, 8.19 Hz, 1 H), 4.26 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.36 Hz, 2H), 2.54 - 2.58 (m, 2H), 2.02 (s, 3H) MS m/z 554 (M+H).; MS m/z 602 (M+H).

Ejemplo 35: ácido 3-(5-(2-(((2,3'-dicloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 31 sustituyendo el ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico por ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico.

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (t, J = 5.99 Hz, 1 H), 8.77 (d, J = 0.98 Hz, 1 H), 8.09 - 8.18 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.70 - 7.73 (m, 1 H), 7.51 (dd, J = 2.20, 7.34 Hz, 1 H), 7.42 (t, J = 8.93 Hz, 1 H), 7.33 (ddd, J = 2.20, 4.65, 8.56 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 6.58 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 6.47 (dd, J = 2.20, 8.56 Hz, 1 H), 4.28 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.85 Hz, 2H), 2.52 - 2.59 (m, 2H); MS m/z 606 (M+H).

Ejemplo 36: ácido 3-(5-(5-cloro-2-((2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoi)fenil)picolinamido)propanoico

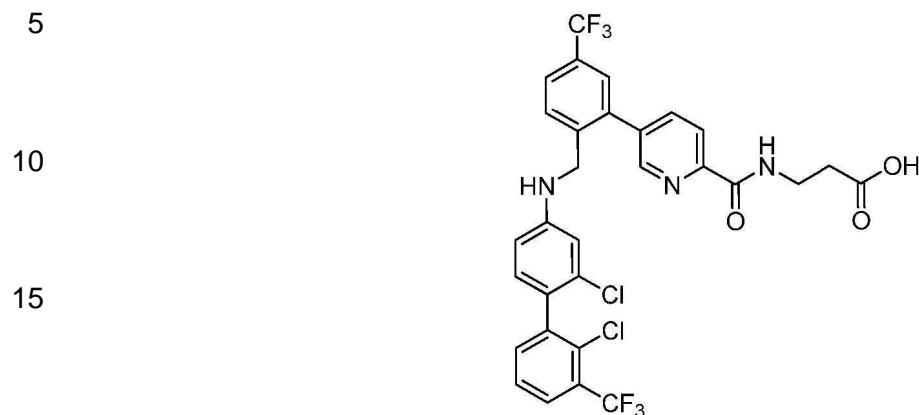
50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 16 sustituyendo 2',4'-difluoro[1,1'-bifenil]-4-amina por 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina.

55 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.28 (br. s., 1H), 10.63 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.75 Hz, 1 H), 8.65 - 8.70 (m, 1 H), 8.06 (s, 2H), 7.68 - 7.78 (m, 3H), 7.61 - 7.67 (m, J = 8.56 Hz, 2H), 7.51 - 7.59 (m, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, J = 8.31 Hz, 2H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 1 H), 3.45 - 3.55 (m, 2H), 2.52 - 2.58 (m, 2H); MS m/z 536 (M+H).

Ejemplo 37: ácido 3-(5-(2-(((2,4'-dicloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

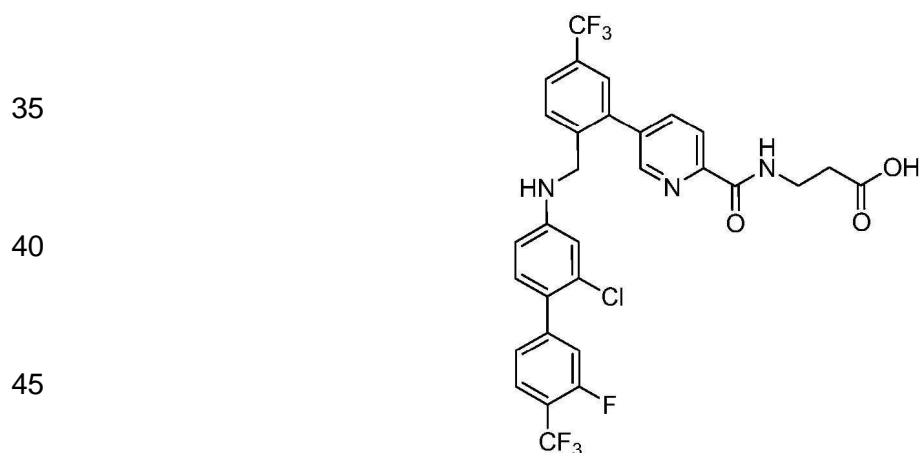
60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 31 sustituyendo el ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico por ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico.

65 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (t, J = 5.99 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.09 - 8.22 (m, 2H), 7.87 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.69 - 7.81 (m, 2H), 7.44 - 7.51 (m, 1 H), 7.25 - 7.35 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.56 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 6.42 - 6.54 (m, 1 H), 4.28 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.85 Hz, 2H), 2.54 - 2.59 (m, 2H); MS m/z 606 (M+H).

Ejemplo 38: ácido 3-(5-(2-(((2,2'-dicloro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 31 sustituyendo el ácido (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)borónico por ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico.

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (t, J = 5.99 Hz, 1 H), 8.74 - 8.82 (m, 1 H), 8.10 - 8.21 (m, 2H), 7.84 - 7.91 (m, 2H), 7.76 - 7.82 (m, 1H), 7.73 (s, 1 H), 7.53 - 7.61 (m, 2H), 6.99 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 6.61 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 6.50 (dd, J = 2.32, 8.44 Hz, 1 H), 4.28 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.68 Hz, 2H), 2.54 - 2.59 (m, 2H); MS m/z 656 (M+H).

Ejemplo 39: ácido 3-(5-(2-(((2-cloro-3'-fluoro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 31 sustituyendo el ácido (3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)borónico por ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico.

55 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (t, J = 5.99 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.10 - 8.21 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 7.71 - 7.81 (m, 4H), 7.61 - 7.69 (m, 1 H), 7.15 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 6.50 (dd, J = 1.83, 8.44 Hz, 1 H), 4.30 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.68 Hz, 2H), 2.54 - 2.60 (m, 2H); MS m/z 640 (M+H).

Ejemplo 40: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

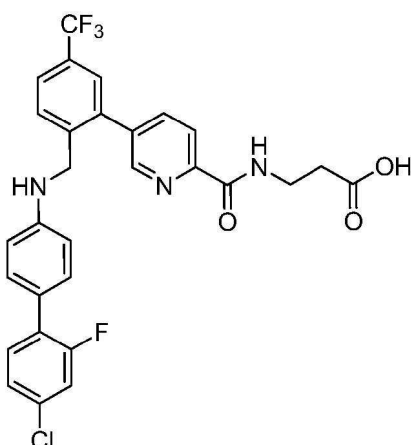
60

65

5

10

15



20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22 sustituyendo el ácido 4-cloro-2-fluorofenil)borónico por ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico.

25

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (t, J = 5.99 Hz, 1 H), 8.76 - 8.81 (m, 1 H), 8.09 - 8.21 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.40 - 7.49 (m, 2H), 7.27 - 7.32 (m, 1 H), 7.24 (d, J = 7.34 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.85 Hz, 2H), 2.54 - 2.59 (m, 2H); MS m/z 572 (M+H).

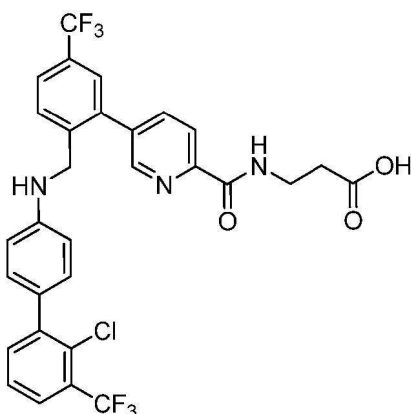
Ejemplo 41: ácido 3-(5-(2-(((2'-cloro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40

45



50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22 sustituyendo el ácido (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)borónico por ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (t, J = 6.11 Hz, 1 H), 8.76 - 8.82 (m, 1H), 8.10 - 8.21 (m, 2H), 7.85 (s, 1 H), 7.75 - 7.81 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1 H), 7.50 - 7.58 (m, 1 H), 7.08 - 7.18 (m, J = 8.31 Hz, 2H), 6.50 - 6.58 (m, J = 8.56 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.60 Hz, 2H), 2.54 - 2.58 (m, 2H); MS m/z 622 (M+H).

ejemplo 42: ácido 3-(5-(2-(((2,2'-dicloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

55

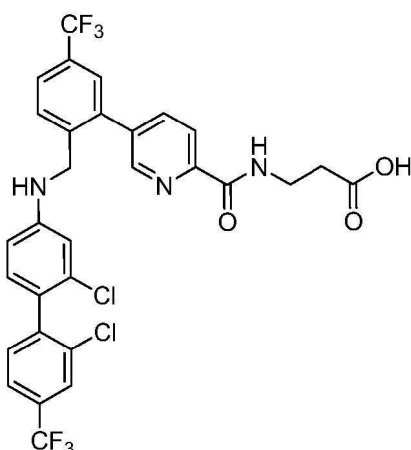
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 31 sustituyendo el ácido (2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)borónico por ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico.

25

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (t, J = 5.87 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.10 - 8.21 (m, 2H), 7.94 (s, 1 H), 7.88 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.70 - 7.76 (m, 2H), 7.51 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 6.51 (dd, J = 2.08, 8.44 Hz, 1 H), 4.28 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.85 Hz, 2H), 2.52 - 2.59 (m, 2H); MS m/z 656 (M+H).

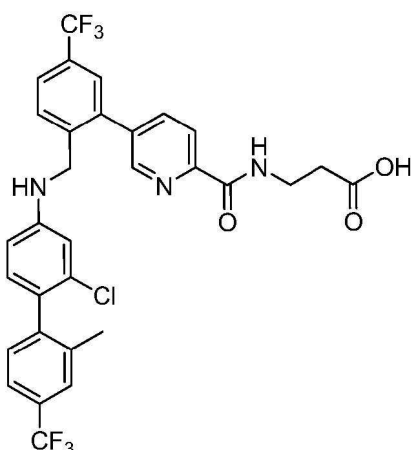
Ejemplo 43: ácido 3-(5-(2-(((2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40

45



PASO A: 2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina

50

Se disolvieron 3-cloro-4-yodoanilina (3,0 g, 11,8 mmol), ácido (2-metil-4-(trifluorometil)fenil)borónico (2,9 g, 14,2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,0 g, 1,2 mmol), y K₂CO₃ (3,3 g, 23,7 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (10 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 16 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

55

PASO B: N-(2-bromo-4-(trifluorometil)bencil)-2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina

60

Se diluyeron 2-Bromo-1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno, preparado como se describe en el Ejemplo 34 (2,5 g, 7,9 mmol), 2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina (2,5 g, 8,7 mmol), y K₂CO₃ (1,6 g, 11,8 mmol) con DMF (20 ml) y se calentó a 80° C. Después de 3 horas la mezcla resultante se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

PASO C: 3-(5-(2-(((2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

65

Se disolvieron N-(2-bromo-4-(trifluorometil)bencil)-2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina (3,9

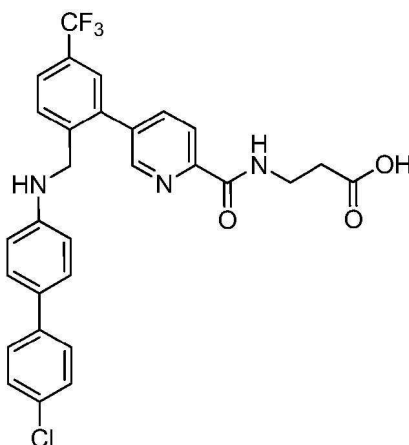
g, 7,5 mmol), 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)propanoato de etilo, preparado como en el Paso A anterior, (3,2 g, 6,6 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (611 mg, 0,7 mmol), y K₂CO₃ (2,1 g, 14,9 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) y agua (15 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 16 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

PASO D: ácido 3-(5-(2-(((2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (7,2 ml, 21,7 mmol) a una solución de THF (20 ml) y MeOH (10 ml) de 3-(5-(2-(((2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (4,8 mg, 7,2 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 se acidificó con HCl 2M, El precipitado resultante se filtró, se secó al vacío y se purificó por HPLC para producir el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (t, J = 5.99 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.08 - 8.20 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.54 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.27 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 6.67 - 6.77 (m, 1 H), 6.60 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 6.49 (dd, J = 2.20, 8.31 Hz, 1 H), 4.27 (d, J = 5.14 Hz, 2H), 3.53 (q, J = 6.60 Hz, 2H), 2.52 - 2.58 (m, 2H), 2.11 (s, 3H); MS m/z 636 (M+H).

Ejemplo 44: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico



PASO A: N-(2-bromo-4-(trifluorometil)bencil)-4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina

Se añadió NaBH(OAc)₃ sólido (1,4 g, 6,8 mmol) a una solución de DCE (10 ml) de 2-bromo-4-(trifluorometil)benzaldehído (860 mg, 3,4 mmol), 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina (761 mg, 3,7 mmol), y AcOH (0,78 ml, 13,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas la mezcla resultante se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se envasó en seco en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO B: 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

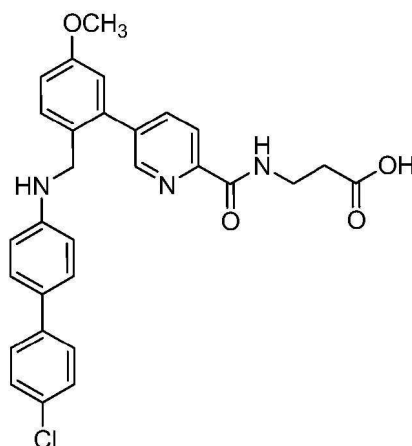
Se disolvieron N-(2-bromo-4-(trifluorometil)bencil)-4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina (1,4 g, 3,1 mmol), 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)propanoato de etilo, preparado como en el paso a, (1,6 g, 4,7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (255 mg, 0,3 mmol), y K₂CO₃ (859 mg, 6,2 mmol) en 1,4-dioxano (24 ml) y agua (6 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 16 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

PASO C: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (3,2 ml, 9,5 mmol) a una solución de THF (10 ml) y MeOH (5 ml) de 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (1,9 mg, 3,2 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 se acidificó con HCl 2M, El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (t, J = 5.99 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.10 - 8.21 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.71 (s, 1 H), 7.53 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.56 Hz, 3H), 4.26 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.85 Hz, 2H), 2.54 - 2.58 (m, 2H); MS m/z 554 (M+H).

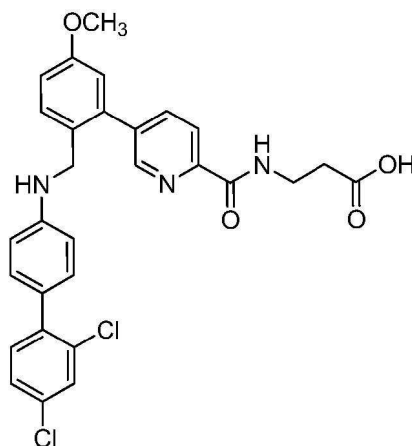
Ejemplo 45: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-metoxifenil)picolinamido)propanoico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 6 sustituyendo el ácido (2-formil-5-metoxifenil)borónico por ácido (5-cloro-2-formilfenil)borónico.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (t, J = 5.87 Hz, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 1.47 Hz, 2H), 7.52 - 7.59 (m, J = 8.56 Hz, 2H), 7.35 - 7.47 (m, 6H), 7.15 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 6.64 - 6.74 (m, J = 8.80 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (q, J = 6.85 Hz, 2H), 2.54 - 2.59 (m, 2H); MS m/z 516 (M+H).

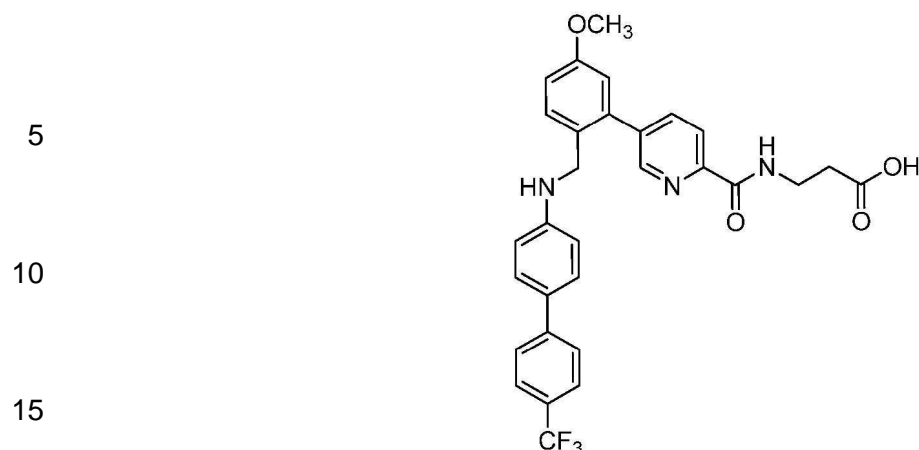
Ejemplo 46: ácido 3-(5-(2-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-metoxifenil)picolinamido)propanoico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 6 sustituyendo el ácido (2-formil-5-metoxifenil)borónico y 2',4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-amina por ácido (5-cloro-2-formilfenil)borónico y 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina, respectivamente.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (t, J = 6.11 Hz, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.04 - 8.11 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.40 - 7.48 (m, 3H), 7.32 - 7.37 (m, 1 H), 7.16 (d, J = 8.56 Hz, 3H), 6.68 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.49 - 3.58 (m, 2H), 2.54 - 2.58 (m, 2H); MS m/z 550 (M+H).

Ejemplo 47: ácido 3-(5-(5-metoxi-2-(((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico



20 **PASO A: 3-(5-(2-formil-5-metoxifenil)picolinamido)propanoato de etilo**

25 Se disolvieron 3-(5-bromopicolinamido)propanoato de etilo (1,0 g, 3,3 mmol), ácido (2-formil-5-metoxifenil)borónico (777 mg, 4,3 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (364 mg, 0,5 mmol), y K₂CO₃ (918 mg, 6,6 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 2 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

30 **PASO B: 3-(5-(2-(((4-bromofenil)amino)metil)-5-metoxifenil)picolinamido)propanoato de etilo**

30 Se añadió NaBH(OAc)₃ sólido (1,3 g, 6,0 mmol) a una solución de DCE (5 ml) de 3-(5-(2-formil-5-metoxifenil)picolinamido)propanoato de etilo (1,4 g, 4,0 mmol), 4-bromoanilina (1,0 g, 6,0 mmol), y AcOH (0,23 ml, 4,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas la mezcla resultante se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró y purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

35 **PASO C: 3-(5-(5-metoxi-2-(((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo**

40 Se disolvieron 3-(5-(2-(((4-bromofenil) amino) metil) -5-metoxifenil)picolinamido)propanoato de etilo (200 mg, 0,39 mmol), ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico (111 mg, 0,59 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (43 mg, 0,06 mmol), y K₂CO₃ (108 mg, 0,78 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 2 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

45 **PASO D: ácido 3-(5-(5-metoxi-2-(((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico**

50 Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (0,15 ml, 0,44 mmol) a una solución de THF (1,8 ml) y MeOH (2 ml) de 3-(5-(5-metoxi-2-(((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (85 mg, 0,15 mmol) y la mezcla homogénea resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se suspendió en agua y se acidificó con HCl 2M, El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título.

55 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 - 8.80 (m, 1 H), 8.69 (s, 1 H), 7.98-8.07 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.58 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.34 Hz, 2H), 7.52 (s, 1 H), 7.39 - 7.47 (m, 1 H), 7.00 - 7.16 (m, 3H), 4.37 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.41 - 3.51 (m, 2H), 2.45 - 2.52 (m, 2H); MS m/z 550 (M+H).

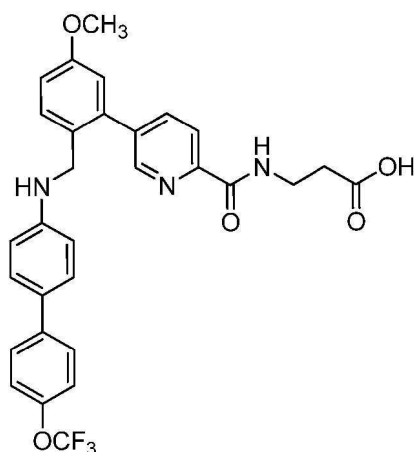
60 **Ejemplo 48: ácido 3-(5-(5-metoxi-2-(((4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico**

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 46 sustituyendo el ácido (4-(trifluorometoxi)fenil)borónico por ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico.

25

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 - 8.87 (m, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.05-8.12 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.83 Hz, 2H), 7.55 - 7.62 (m, 3H), 7.46 - 7.53 (m, 1 H), 7.40 (d, J = 7.83 Hz, 2H), 7.06 - 7.19 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.48 - 3.57 (m, 2H), 2.52 - 2.60 (m, 2H); MS m/z 566 (M+H).

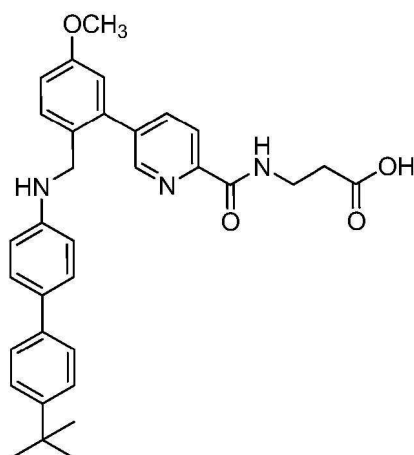
Ejemplo 49: ácido 3-(5-(2-(((4'-(terc-butil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-metoxifenil)picolinamido)propanoico

30

35

40

45



50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47 sustituyendo el ácido (4-(terc-butil)fenil)borónico por ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 - 8.88 (m, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.02-8.14 (m, 2H), 7.64 - 7.73 (m, 3H), 7.52 - 7.59 (m, 3H), 7.42 - 7.50 (m, 4H), 7.16 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 4.50 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.48 - 3.56 (m, 2H), 2.52 - 2.59 (m, 1 H), 1.30 (s, 9H); MS m/z 538 (M+H).

55

Ejemplo 50: ácido 3-(5-(5-metoxi-2-(((3'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

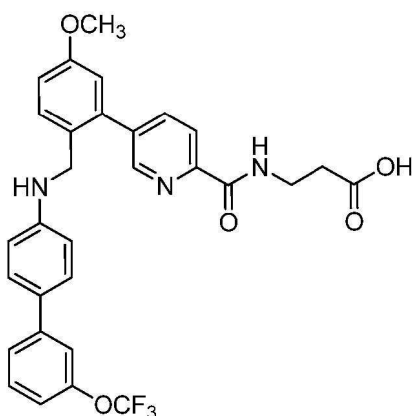
60

65

5

10

15



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 47 sustituyendo el ácido (4-(trifluorometoxi)fenil)borónico por ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico.

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 - 8.86 (m, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.04-8.13 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.56 - 7.62 (m, 3H), 7.46 - 7.53 (m, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.07 - 7.19 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 3.48 - 3.57 (m, 2H), 2.53 - 2.59 (m, 2H); MS m/z 566 (M+H).

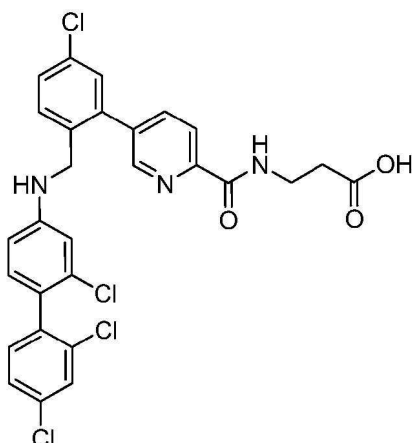
25

Ejemplo 51: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2,2',4'-tricloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11 sustituyendo 4-bromo-3-cloroanilina por 4-bromo-2-fluoroanilina.

45

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 - 8.93 (m, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.11 (s, 2H), 7.68 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.54 - 7.61 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 6.56 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 6.47 (dd, J = 2.20, 8.56 Hz, 1 H), 4.16 (s, 2H), 3.44 - 3.58 (m, 2H), 2.54 - 2.58 (m, 2H); MS m/z 590 (M+H).

50

Ejemplo 52: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

55

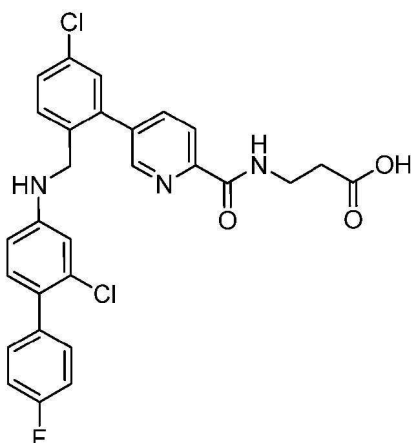
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11 sustituyendo 4-bromo-3-cloroanilina y ácido (4-fluorofenil)borónico por 4-bromo-2-fluoroanilina y ácido (2,4-diclorofenil)borónico, respectivamente.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 - 8.92 (m, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.10 - 8.13 (m, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.47 (s, 1 H), 7.33 - 7.38 (m, 2H), 7.21 (t, J = 8.93 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 8.56 Hz, 1 H), 6.55 (d, J = 2.45 Hz, 1 H), 6.47 (dd, J = 2.20, 8.31 Hz, 1 H), 4.16 (s, 2H), 3.53 (q, J = 6.85 Hz, 2H), 2.54 - 2.57 (m, 2H); MS m/z 538 (M+H).

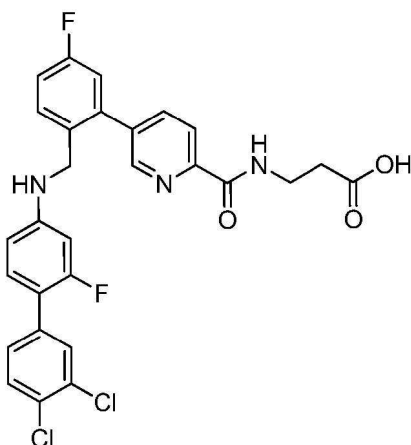
25

Ejemplo 53: ácido 3-(5-(2-((3',4'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metil)-5-fluorofenil)picolinamido propanoico

30

35

40



45

PASO A: 5-(5-fluoro-2-formilfenil)picolinato de metilo

50

Se disolvieron 2-bromo-4-fluorobenzaldehído (800 mg, 3,9 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinato de metilo (1,2 g, 4,7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (433 mg, 0,6 mmol), y K₂CO₃ (1,1 g, 7,9 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (10 ml) y la mezcla resultante se calentó a 65° C. Después de 1,5 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se envasó en seco en gel de sílice. La cromatografía en columna produjo el compuesto del título.

55

PASO B: 5-(2-((4-bromo-3-fluorofenil)amino)metil)-5-fluorofenil)picolinato de metilo

60

Se añadió NaBH(OAc)₃ sólido (491 mg, 2,3 mmol) a una solución de DCE (4 ml) de 5-(5-fluoro-2-formilfenil)picolinato (300 mg, 1,2 mmol), 4-bromo-3-fluoroanilina (242 mg, 1,3 mmol), y AcOH (0,27 ml, 4,6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas la mezcla resultante se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró y purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

65

PASO C: ácido 5-(2-((4-bromo-3-fluorofenil)amino)metil)-5-fluorofenil)picolinico

Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (0,81 ml, 2,4 mmol) a una solución de THF (13,7 ml) de 5-(2-((4-bromo-3-fluorofenil)amino)metil)-5-fluorofenil)picolinato de metilo (350 mg, 0,8 mmol) y la mezcla resultante se

agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se suspendió en agua y se acidificó con HCl 2M, El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título.

PASO D: 3-(5-(2-(((4-bromo-3-fluorofenil)amino)metil)-5-fluorofenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se añadió HATU sólido (227 mg, 0,60 mmol) a una solución de THF (4,8 ml) de ácido 5-(2-(((4-bromo-3-fluorofenil)amino)metil)-5-fluorofenil)picolínico (250 mg, 0,60 mmol), *i*-Pr₂NEt (0,31 ml, 1,79 mmol), y hidrocloreto del éster etílico de β-alanina (96 mg, 0,63) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas la mezcla resultante se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró y purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO E: 3-(5-(2-(((3',4'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-fluorofenil)picolinamido)propanoato de etilo

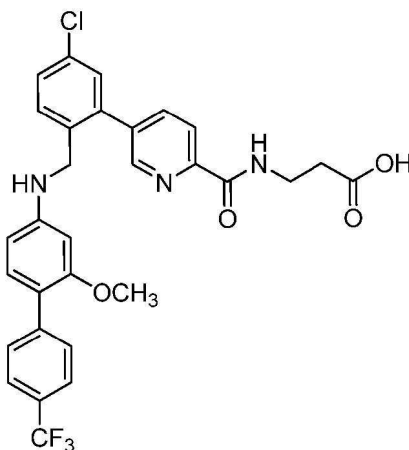
Se disolvieron 3-(5-(2-(((4-bromo-3-fluorofenil)amino)metil)-5-fluorofenil)picolinamido)propanoato de etilo (100 mg, 0,19 mmol), ácido (3,4-diclorofenil)borónico (44 mg, 0,23 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (21 mg, 0,03 mmol), y K₂CO₃ (53 mg, 0,39 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 16 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAC, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO F: ácido 3-(5-(2-(((3',4'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-fluorofenil)picolinamido)propanoico

Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (0,10 ml, 0,31 mmol) a una solución de THF (3 ml) de 3-(5-(2-(((3',4'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-fluorofenil)picolinamido)propanoato de etilo (60 mg, 0,10 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se suspendió en agua y se acidificó con HCl 2M, El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (t, J = 6.11 Hz, 1 H), 8.73 (d, J = 1.71 Hz, 1 H), 8.10 (s, 2H), 7.61 - 7.67 (m, 2H), 7.53 - 7.59 (m, 1 H), 7.38 - 7.44 (m, 1 H), 7.20 - 7.35 (m, 3H), 6.40 (dd, J = 2.20, 8.56 Hz, 1 H), 6.32 (dd, J = 2.20, 14.18 Hz, 1 H), 4.15 (s, 2H), 3.52 (q, J = 6.77 Hz, 2H), 2.51 - 2.57 (m, 2H); MS m/z 556 (M+H).

Ejemplo 54: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2-metoxi-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11 sustituyendo 4-bromo-3-metoxianilina y el ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico por 4-bromo-2-fluoroanilina y ácido (2,4-diclorofenil)borónico, respectivamente.

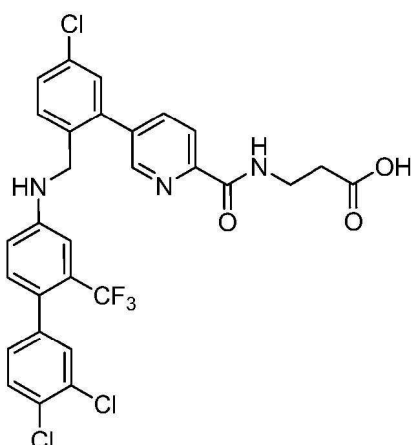
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.85 - 8.90 (m, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.10-8.14 (m, 2H), 7.51 - 7.68 (m, 6H), 7.46 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 6.99 - 7.06 (m, 1 H), 6.21 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 6.10 (dd, J = 1.83, 8.44 Hz, 1 H), 4.19 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.53 (q, J = 6.68 Hz, 2H), 2.52 - 2.58 (m, 2H); MS m/z 584 (M+H).

Ejemplo 55: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((3',4'-dicloro-2-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11 sustituyendo 4-bromo-3-(trifluorometil)anilina y el ácido (4-(diclorofenil)borónico por 4-bromo-2-fluoroanilina y ácido (2,4-diclorofenil)borónico, respectivamente.

25

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (t, $J = 5.99$ Hz, 1 H), 8.72 (d, $J = 1.47$ Hz, 1 H), 8.09 (s, 2H), 7.61 - 7.64 (m, 1 H), 7.54 - 7.57 (m, 2H), 7.45 - 7.48 (m, 2H), 7.21 (dd, $J = 2.20, 8.31$ Hz, 1 H), 7.05 (d, $J = 8.56$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J = 2.45$ Hz, 1 H), 6.61 - 6.67 (m, 1 H), 4.22 (s, 2H), 3.49 - 3.57 (m, 2H), 2.52 - 2.59 (m, 2H); MS m/z 622 (M+H).

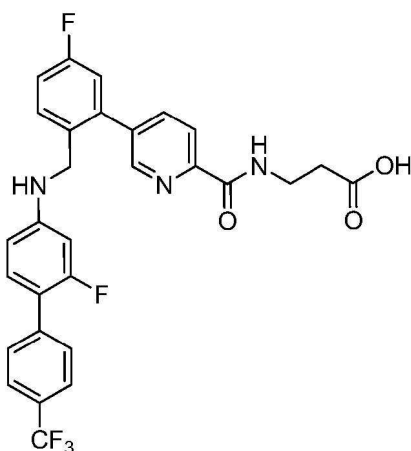
Ejemplo 56: ácido 3-(5-(5-fluoro-2-(((2-fluoro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40

45



50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53 sustituyendo el ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico por ácido (3,4-diclorofenil)borónico.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (t, $J = 5.99$ Hz, 1 H), 8.74 (d, $J = 1.22$ Hz, 1 H), 8.06 - 8.15 (m, 2H), 7.70 - 7.76 (m, $J = 8.31$ Hz, 2H), 7.62 - 7.68 (m, $J = 8.07$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J = 6.11, 8.56$ Hz, 1 H), 7.22 - 7.37 (m, 3H), 6.44 (dd, $J = 2.20, 8.56$ Hz, 1 H), 6.34 (dd, $J = 2.08, 14.31$ Hz, 1 H), 4.16 (s, 2H), 3.52 (q, $J = 6.85$ Hz, 2H), 2.51 - 2.58 (m, 2H); MS m/z 556 (M+H).

Ejemplo 57: ácido 3-(5-(2-(((2',4'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-fluorofenil)picolinamido)propanoico

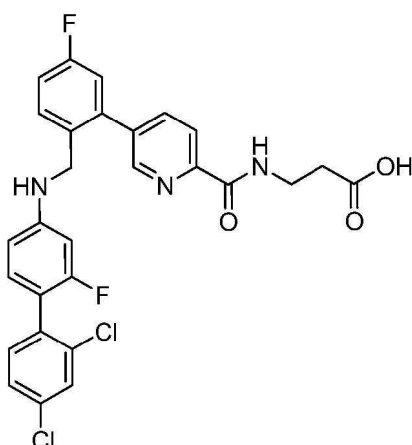
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 53 sustituyendo el ácido (4-(diclorofenil)borónico por ácido (3,4-diclorofenil)borónico.

25

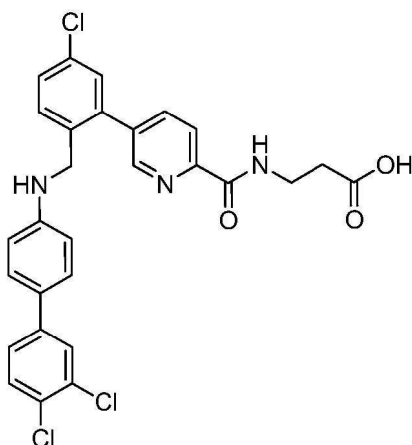
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (t, J = 6.11 Hz, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.06 - 8.15 (m, 2H), 7.67 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J = 5.87, 8.56 Hz, 1 H), 7.45 (dd, J = 2.20, 8.31 Hz, 1 H), 7.24 - 7.38 (m, 3H), 6.99 (t, J = 8.56 Hz, 1 H), 6.39 (dd, J = 2.20, 8.56 Hz, 1 H), 6.31 (dd, J = 1.96, 13.20 Hz, 1 H), 4.14 (s, 2H), 3.53 (q, J = 6.85 Hz, 2H), 2.51 - 2.58 (m, 2H); MS m/z 556 (M+H).

Ejemplo 58: ácido 3-(5-(5-cloro-2-((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40



45

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11 sustituyendo 4-bromoanilina y el ácido (3,4-(diclorofenil)borónico por 4-bromo-2-fluoroanilina y ácido (2,4-diclorofenil)borónico, respectivamente.

50

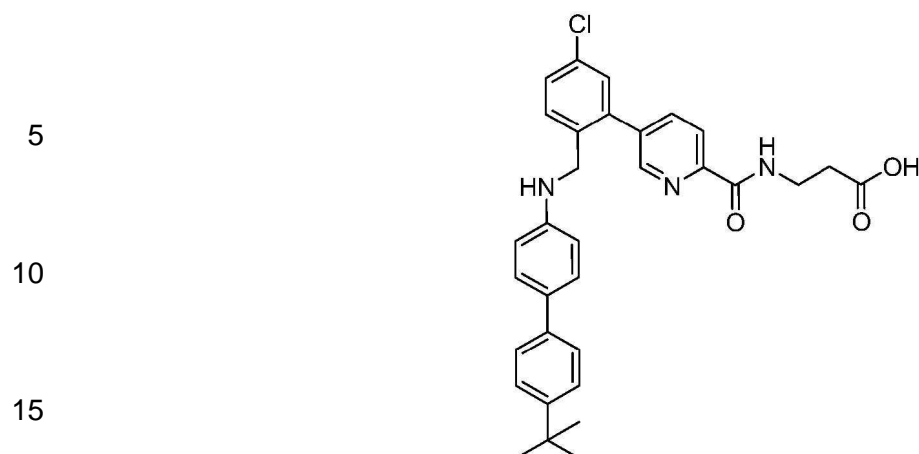
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.87 (t, J = 5.99 Hz, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.07 - 8.13 (m, 2H), 7.75 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.57 - 7.61 (m, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 3H), 7.46 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.53 (q, J = 6.68 Hz, 2H), 2.52 - 2.58 (m, 2H); MS m/z 554 (M+H).

Ejemplo 59: ácido 3-(5-(2-((4'-(terc-butil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico

55

60

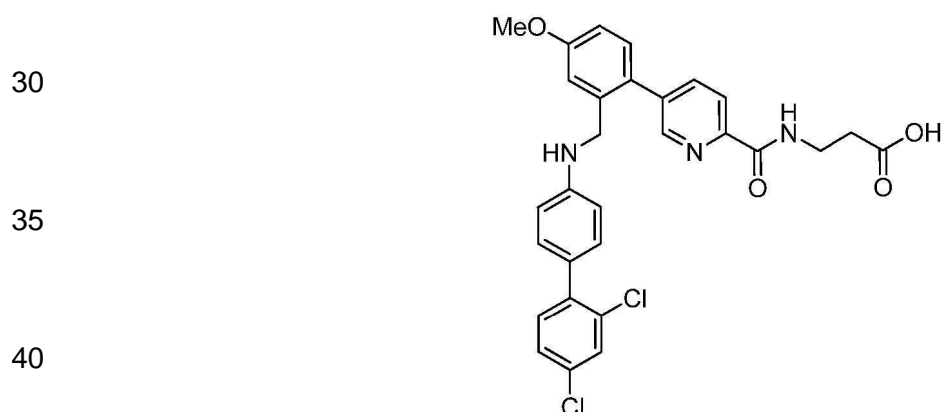
65



20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11 sustituyendo 4-bromoanilina y el ácido (4-(terc-butil)fenil)borónico por 4-bromo-2-fluoroanilina y ácido (2,4-diclorofenil)borónico, respectivamente.

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (t, $J = 6.11$ Hz, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 8.08 - 8.16 (m, 2H), 7.50 - 7.59 (m, 2H), 7.35 - 7.47 (m, 5H), 7.29 - 7.35 (m, $J = 8.56$ Hz, 2H), 6.48 - 6.54 (m, $J = 8.56$ Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.53 (q, $J = 6.85$ Hz, 2H), 2.52 - 2.58 (m, 2H), 1.28 (s, 9H); MS m/z 542 (M+H).

Ejemplo 60: ácido 3-(5-(2-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)picolinamido)propanoico



45 **PASO A: 3-(5-(2-formil-4-metoxifenil)picolinamido)propanoato de etilo**

50 Se disolvieron 3-(5-bromopicolinamido)propanoato de etilo (1,0 g, 3,3 mmol), ácido (2-formil-4-metoxifenil)borónico (896 mg, 5,0 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (364 mg, 0,5 mmol), y K_2CO_3 (918 mg, 6,6 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (5 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80°C . Después de 16 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se concentró y purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

55 **PASO B: 3-(5-(2-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)picolinamido)propanoato de etilo**

Se añadió NaBH(OAc)_3 sólido (89 mg, 0,42 mmol) a una solución de DCE (1 ml) de 3-(5-(2-formil-4-metoxifenil)picolinamido)propanoato de etilo (100 mg, 0,28 mmol), 2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina (100 mg, 0,42 mmol), y AcOH (0,02 ml, 0,28 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se diluyó con EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

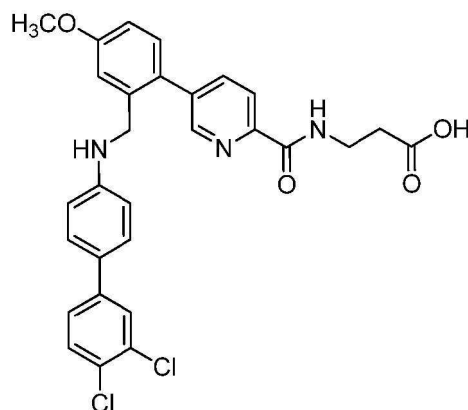
60 **PASO C: ácido 3-(5-(2-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)picolinamido)propanoico**

65 Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (0,20 ml, 0,60 mmol) a una solución de THF (3 ml) de 3-(5-(2-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)picolinamido)propanoato de etilo (116 mg, 0,20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se suspendió en agua y se acidificó con HCl 2M, El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el

compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.82 - 8.87 (m, 1 H), 8.69 (d, J = 1.47 Hz, 1 H), 8.02 - 8.08 (m, 2H), 7.63 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 7.49 - 7.53 (m, 1 H), 7.40 - 7.42 (m, 1H), 7.35 (s, 1 H), 7.33 (d, J = 1.71 Hz, 1 H), 7.13 - 7.16 (m, 2H), 7.12 (s, 1 H), 7.01 (dd, J = 2.57, 8.44 Hz, 1 H), 6.56 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.52 (q, J = 6.93 Hz, 2H), 2.51 - 2.58 (m, 2H); MS m/z 550 (M+H).

Ejemplo 61: ácido 3-(5-(2-(((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)picolinamido)propanoico



PASO A: 3-(5-(2-(((4-bromofenil)amino)metil)-4-metoxifenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se añadió NaBH(OAc)₃ sólido (446 mg, 2,1 mmol) a una solución de DCE (7 ml) de 3-(5-(2-formil-4-metoxifenil)picolinamido)propanoato de etilo, preparado como en el Ejemplo 58 (500 mg, 1,4 mmol), 4-bromoanilina (362 mg, 2,1 mmol), y AcOH (0,08 ml, 1,4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se diluyó con EtOAc se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO B: 3-(5-(2-(((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se disolvieron 3-(5-(2-(((4-bromofenil)amino)metil)-4-metoxifenil)picolinamido)propanoato de etilo (100 mg, 0,20 mmol), ácido (2-formil-4-metoxifenil)borónico (56 mg, 0,29 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (21 mg, 0,03 mmol), y K₂CO₃ (54 mg, 0,39 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 16 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO C: ácido 3-(5-(2-(((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)picolinamido)propanoico

Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (0,20 ml, 0,60 mmol) a una solución de THF (3 ml) de 3-(5-(2-(((3',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4-metoxifenil)picolinamido)propanoato de etilo (116 mg, 0,20 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentró al vacío, se suspendió en agua y se acidificó con HCl 2M, El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título.

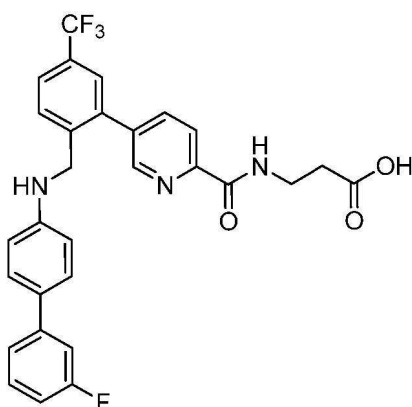
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 (t, J = 5.99 Hz, 1 H), 8.68 (d, J = 1.22 Hz, 1 H), 8.01 - 8.11 (m, 2H), 7.76 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 8.56 Hz, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.42 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.56 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 2.69 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J = 2.57, 8.44 Hz, 1 H), 6.54 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.47 - 3.57 (m, 2H), 2.52 - 2.58 (m, 2H); MS m/z 550 (M+H).

Ejemplo 62: ácido 3-(5-(2-(((3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

5

10

15



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22 sustituyendo 3'-fluoro[1,1-bifenil]-4-amina por 4-yodoanilina.

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (t, J = 5.99 Hz, 1 H), 8.79 (d, J = 1.22 Hz, 1 H), 8.10 - 8.20 (m, 2H), 7.80 - 7.87 (m, 1 H), 7.73 - 7.78 (m, 1H), 7.71 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.36 - 7.39 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 1.96, 12.47 Hz, 1 H), 6.97 - 7.05 (m, 1 H), 6.52 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.54 (q, J = 6.85 Hz, 2H), 2.52 - 2.57 (m, 2H); MS m/z 538 (M+H).

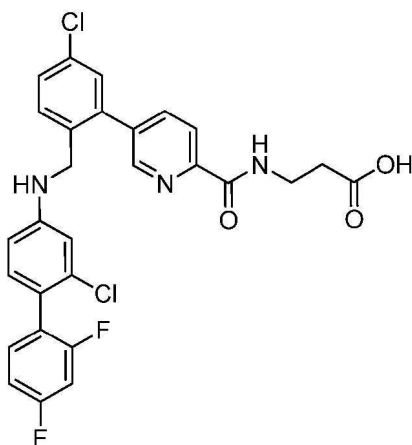
25

Ejemplo 63: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2-cloro-2',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40



45

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11 sustituyendo 4-bromo-3-cloroanilina y ácido (2,4-difluorofenil)borónico por 4-bromo-2-fluoroanilina y ácido (2,4-diclorofenil)borónico, respectivamente.

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 - 8.92 (m, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 1.47 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.47 (s, 1 H), 7.24 - 7.36 (m, 2H), 7.07 - 7.16 (m, 1 H), 7.01 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 6.58 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J = 2.20, 8.56 Hz, 1 H), 4.16 (s, 2H), 3.53 (q, J = 6.77 Hz, 2H), 2.52 - 2.58 (m, 2H); MS m/z 556 (M+H).

55

Ejemplo 64: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-6-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

60

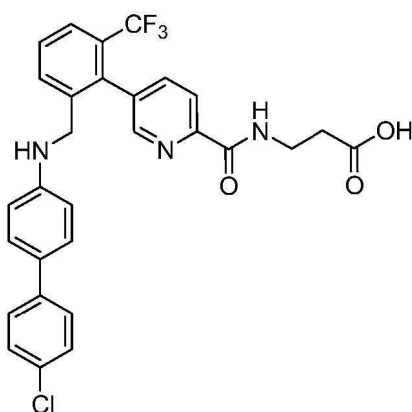
65

70

5

10

15



PASO A: 3-(5-(2-formil-6-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

20

Se disolvieron 2-cloro-3-(trifluorometil)benzaldehído (199 mg, 0,96 mmol), 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) picolinamido)propanoato de etilo (410 mg, 1,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (26 mg, 0,03 mmol) y K₃PO₄ 2M (aq) (1,0 ml, 2,0 mmol) en 1,4-dioxano (2,9 ml) y se calentaron a 100° C. Después de 2,5 horas la mezcla resultante concentró, se absorbió en DCM y se extrajo la capa acuosa con DCM. Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y purificaron por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

25

PASO B: 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-6-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

30

Se añadió NaBH(OAc)₃ sólido (68 mg, 0,32 mmol) a una solución de DCM (0,4 ml) de 3-(5-(2-formil-6-trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (50,8 mg, 0,13 mmol) y 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina (28,9 mg, 0,14 mmol), y AcOH (0,07 ml) y la mezcla resultante se calentó a 40° C. Después de 45 minutos se añadió K₂CO₃ acuoso 5M y la mezcla resultante se extrajo con DCM. Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y purificaron por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

35

PASO C: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-6-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

40

Se añadió una solución acuosa 1M de NaOH (0,30 ml, 0,30 mmol) a una solución de THF (0,6 ml) y MeOH (0,3 ml) de 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-6-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (57,5 mg, 0,10 mmol) y la mezcla homogénea resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 45 minutos la mezcla resultante se acidificó con 1 M HCl y después se extrajo con DCM. Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y purificaron por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

45

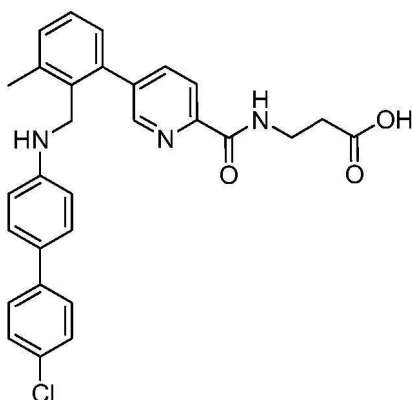
¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.50 (t, J = 6.36 Hz, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.26 (d, J = 8.56 Hz, 1 H), 7.69 - 7.80 (m, 3H), 7.52 (t, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.35 - 7.42 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.56 Hz, 4H), 6.47 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.77 (q, J = 6.28 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.11 Hz, 2H); MS m/z 554 (M+H).

Ejemplo 65: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-metilfenil)picolinamido)propanoico

50

55

60



PASO A: 3-(5-(2-formil-3-metilfenil)picolinamido)propanoato de etilo

65

Se disolvieron 2-cloro-6-metilbenzaldehído (156 mg, 1,01 mmol), 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-

2-il)picolinamido)propanoato de etilo (434 mg , 1,25 mmol), Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0,05 mmol) y K₃PO₄ 2M (aq) (1,0 ml, 2,00 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) y se calentaron a 100° C. Después de 4 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se secó (Na₂SO₄), se concentró y purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

5

PASO B: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-metilfenil)picolinamido)propanoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 64 sustituyendo 3-(5-(2-formil-3-metilfenil)picolinamido)propanoato de etilo por 3-(5-(2-formil-6-(trifluorometil)fenil)picolinamido) propanoato de etilo.

10

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.52 (s, 1 H), 8.37 (t, J = 5.62 Hz, 1 H), 8.08 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, J = 8.31 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 7.20 - 7.27 (m, 4H), 7.02 - 7.10 (m, 1 H), 6.49 - 6.58 (m, J = 8.31 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.65 (q, J = 5.95 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 5.99 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H); MS m/z 500 (M+H).

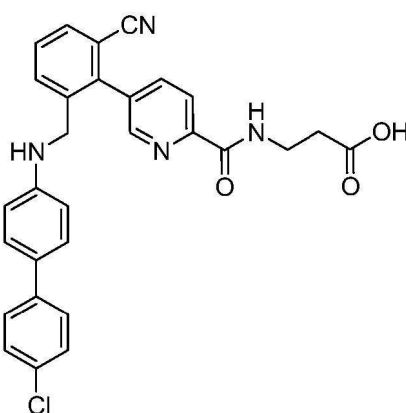
15

Ejemplo 66: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-6-cianofenil)picolinamido)propanoico

20

25

30



35

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 64 sustituyendo 2-cloro-3-formilbenzonitrilo por 2-cloro-3-(trifluorometil)benzaldehído.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.57 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 8.51 (t, J = 6.24 Hz, 1 H), 8.31 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J = 1.96, 8.07 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 7.58 Hz, 1 H), 7.51 (t, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 2H), 7.31 (d, J = 6.85 Hz, 4H), 6.47 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.77 (q, J = 6.11 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.11 Hz, 2H); MS m/z 511 (M+H).

40

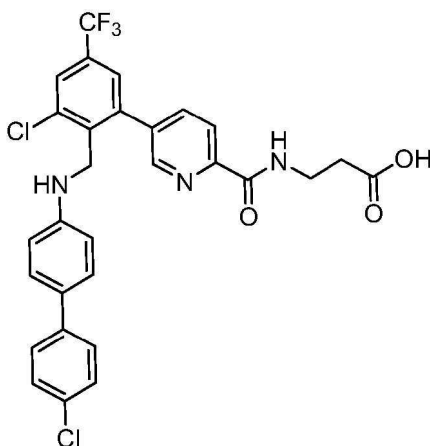
Ejemplo 67: ácido 3-(5-(3-cloro-2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

45

50

55

60



65

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 65 sustituyendo 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)benzaldehído (preparado como se describe en la patente US N° 5.739.083 A) por 2-cloro-6-metilbenzaldehído.

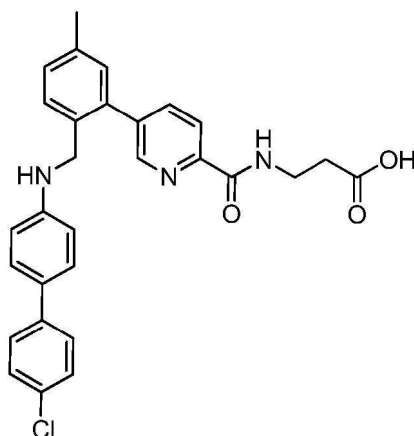
¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.61 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 8.44 (t, J = 6.24 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J = 1.96, 8.07 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.38 - 7.44 (m, 2H), 7.29 - 7.38 (m, 4H), 6.55 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.75 (q, J = 6.11 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 5.99 Hz, 2H); MS m/z 588 (M+H).

5 **Ejemplo 68: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-metilfenil)picolinamido)propanoico**

10

15

20



25

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 65 sustituyendo 2-bromo-4-benzaldehído por 2-cloro-6-metilbenzaldehído.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.57 (s, 1 H), 8.50 (t, J = 5.99 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.36 - 7.47 (m, 3H), 7.27 - 7.36 (m, 4H), 7.23 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.53 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.76 (q, J = 5.87 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 5.87 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H); MS m/z 500 (M+H).

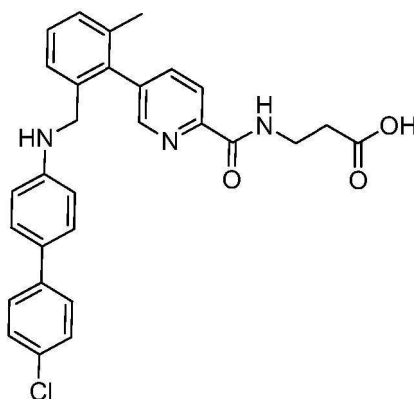
30

Ejemplo 69: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-6-metilfenil)picolinamido)propanoico

35

40

45



PASO A: 2-formil-6-metilfenil 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato

50

Se añadió una solución de THF 1,04 M de *t*-BuOK (3,7 ml, 3,9 mmol) a una solución de THF (0,5 ml) de 2-hidroxi-3-metilbenzaldehído (500 mg, 3,7 mmol) y fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo (1,16 g, 3,9 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos la temperatura se elevó a 40° C. Después de 5 minutos la mezcla resultante se particionó con DCM y agua, y se extrajo la capa acuosa con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir una mezcla 4: 1 p/p del compuesto del título y material de partida, esta mezcla se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

55

PASO B: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-6-metilfenil)picolinamido)propanoico

60

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 64, sustituyendo 2-formil-6-metilfenil-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato por 2-cloro-3-(trifluorometil)benzaldehído.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.50 (t, J = 6.24 Hz, 1 H), 8.38-8.44 (m, 1 H), 8.25 (d, J = 7.82 Hz, 1 H), 7.72 (dd, J = 1.96, 8.07 Hz, 1 H), 7.34 - 7.42 (m, 3H), 7.26 - 7.34 (m, 5H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 6.47 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.70 - 3.83 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.11 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H); MS m/z 500 (M+H).

65

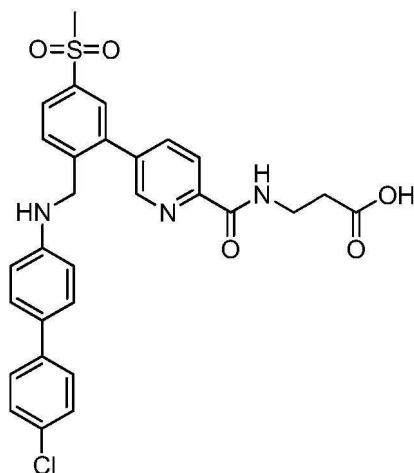
Ejemplo 70: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(metilsulfonil)fenil)picolinamido)propanoico

5

10

15

20



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 65, sustituyendo 2-4-cloro(metilsulfonil)benzaldehído por 2-cloro-6-metilbenzaldehído

25

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8.57 (s, 1 H), 8.50 (t, $J = 6.11$ Hz, 1 H), 8.27 (d, $J = 7.82$ Hz, 1 H), 7.95 (d, $J = 8.07$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J = 8.07$ Hz, 1 H), 7.76 - 7.85 (m, 2H), 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.29 - 7.36 (m, 4H), 6.47 - 6.55 (m, $J = 8.31$ Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.78 (q, $J = 6.03$ Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.74 (t, $J = 5.87$ Hz, 2H); MS m/z 564 (M+H).

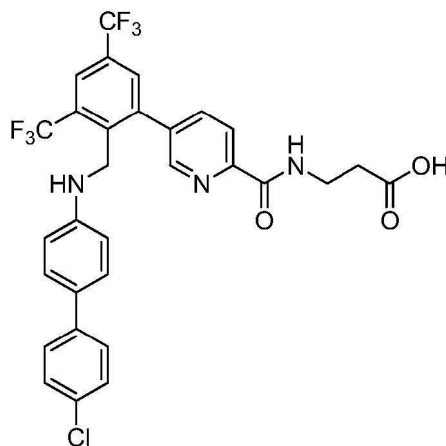
30

Ejemplo 71: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3,5-bis(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

35

40

45



50

PASO A: 2-bromo-4,6-bis(trifluorometil)benzaldehído

Se añadió gota a gota una solución de hexanos 2,59M de n-BuLi (1,13 ml, 2,92 mmol) a una solución de THF (4 ml), 0°C , de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,50 ml, 2,92 mmol). Después de 5 minutos a 0°C , la solución se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota durante 2 minutos 1-bromo-3,5-bis(trifluorometil)benzeno. La solución de color ámbar marrón resultante se agitó a -78°C durante 20 minutos adicionales. Se añadió después gota a gota formiato de etilo (0,587 ml, 7,30 mmol) a -78°C durante 1 minuto. Después de 30 minutos a -78°C , se añadió HCl acuoso 1 M, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl acuoso 0,1 M y acuoso 1 M. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró, y se destiló al vacío de corto recorrido para proporcionar el compuesto del título.

60

PASO B: 3-(5-(2-formil-3,5-bis(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se disolvieron 2-bromo-4,6-bis(trifluorometil)benzaldehído (100 mg, 0,31 mmol), 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)propanoato de etilo (119 mg, 0,34 mmol), Pd(dppf) Cl_2 (23 mg, 0,03 mmol), y K_2CO_3 2 M (0,31 ml, 0,62 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) y se calentaron a 100°C . Después de 70 minutos la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se secó (Na_2SO_4), se concentró y purificó por

65

cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO C: 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3,5-bis(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

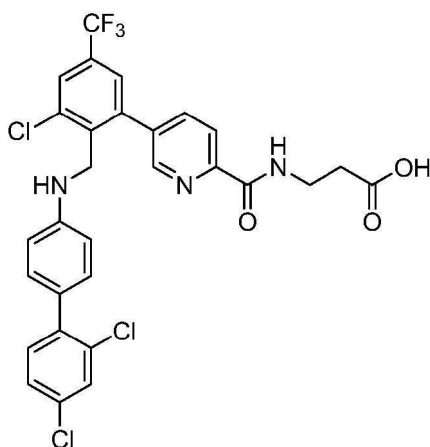
Se agitaron a 100° C 3-(5-(2-formil-3,5-bis(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (76 mg, 0,16 mmol) y 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina (40 mg, 0,20 mmol) en DMSO (0,16 ml). Después de 30 minutos se añadió EtOH (0,16 ml) y la solución homogénea resultante se agitó a 100° C. Después de 1 h la solución homogénea resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron NaBH₄ (20 mg, 0,53 mmol), EtOH (1 ml) y DMSO (0,5 ml) y se agitó la mezcla resultante. Después de 30 minutos se añadió NaBH₄ adicional (20 mg, 0,53 mmol) y se agitó la mezcla homogénea resultante. Después de 20 minutos la mezcla resultante se diluyó con DCM (5 ml) y se añadió cuidadosamente NaH₂PO₄ 1 M (4 ml). Se añadió agua y se extrajo la fase acuosa con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO D: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3,5-bis(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 64, PASO C, sustituyendo 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3,5-bis(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo por 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-6-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.59 (d, J = 1.71 Hz, 1 H), 8.38 (t, J = 6.24 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.99 (dd, J = 1.96, 8.07 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 2H), 7.28 - 7.38 (m, 4H), 6.45 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.74 (q, J = 6.11 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.11 Hz, 2H); MS m/z 622 (M+H).

Ejemplo 72: ácido 3-(5-(3-cloro-2-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico



PASO A: 1-bromo-3-cloro-2-yodo-5-(trifluorometil)benzeno

Se añadió gota a gota una solución de CH₃CN (70 ml) de 2-bromo-6-cloro-4-(trifluorometil)anilina (12,0 g, 43,7 mmol) durante 5 minutos a una solución a 4° C de H₂SO₄ (70 ml) y agua (70 ml) por embudo de adición igualador de presión bajo aire, y la solución homogénea se agitó en un baño a -20° C durante 15 minutos hasta que la temperatura interna subió a 4° C. Se añadió gota a gota una solución de agua a 4° C (40 ml) de NaNO₂ (5,4 g, 78,7 mmol) durante 5 minutos, y después de 8 minutos se agitó adicionalmente en el baño a -20° C, la solución homogénea a 5° C resultante se vertió en una solución enfriada en baño de hielo (70 ml) de KI (25,4 g, 153 mmol) (la temperatura interna subió a 13° C). La solución oscura resultante se agitó en el baño de hielo. Después de 45 minutos se añadió CHCl₃ (145 ml) y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con CHCl₃ y las capas orgánicas se lavaron con Na₂CO₃ 2 M, tiosulfato de sodio 1 M, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para producir el compuesto del título, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

PASO B: 2-bromo-6-cloro-4-(trifluorometil)benzonitrilo

Se disolvieron 1-bromo-3-cloro-2-yodo-5-(trifluorometil)benzeno (8,0 g, 20,6 mmol) y CuCN (1,9 g, 20,6 mmol) en DMF (20 ml) y se calentaron a 100° C. Después de 2 h se aumentó la temperatura a 110° C. Después de 3 h se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se filtró, se concentró y se purificó por

cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO C: 2-bromo-6-cloro-4-(trifluorometil)benzaldehído

5 Se añadió una solución de DCM 1,1 M de DIBAL (14,2 ml, 15,6 mmol) durante 2 minutos a una solución de DCM a 0° C de 2-bromo-6-cloro-4 (trifluorometil)benzocitrilo (3,69 g, 13,0 mmol) en DCM (40 ml) y el baño de hielo se retiró inmediatamente. Después de 1 h la reacción se colocó en un baño de hielo y se añadió HCl 6 M (aq) (15 ml, se retiró el baño de hielo y la mezcla resultante se agitó vigorosamente. Después de 30 minutos se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con EDTA tetrasódico
10 0,75 M, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir el compuesto del título, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

PASO D: 2',4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-amina

15 Se disolvieron 4-yodoanilina (6,9 g, 31,7 mmol), ácido (2,4-diclorofenil)borónico (7,3 g, 38,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,3 g, 1,6 mmol) y K₂CO₃ acuoso 2M (31,7, 63,4 mmol) en 1,4-dioxano (127 ml) y se calentó la mezcla resultante a 70° C. Después de 2,5 días la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se diluyó con EtOAc y NaCl acuoso 4M, y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc y los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y purificaron por cromatografía en columna para producir el
20 compuesto del título.

PASO E: N-(2-bromo-6-cloro-4-(trifluorometil)benzil)-2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina

25 Se calentó una solución de DCE (33 ml) de 2-bromo-6-cloro-4-(trifluorometil)benzaldehído (3,7 g, 12,9 mmol), 2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina (3,4 g, 14,4 mmol) , y HOAc (3,0 ml) a 70° C. Después de 10 minutos la solución homogénea se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NaBH(OAc)₃ sólido (5,46 g, 25,8 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 40° C. Después de 30 minutos se añadieron EtOAc y K₂CO₃ 2 M y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl 4 M, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para producir el compuesto del
30 título.

PASO F: 3-(5-(3-cloro-2-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

35 Se disolvieron N-(2-bromo-6-cloro-4-(trifluorometil)benzil)-2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina (4,5 g, 8,8 mmol) y 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)propanoato de etilo (3,1 g, 8,8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (321 mg, 0,4 mmol), y K₂CO₃ 2 M (aq) (8,8 ml, 17,6 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml) y se calentaron a 80° C. Después de 1 h la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y NaCl acuoso 4M, y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc y se secaron (Na₂SO₄) los orgánicos combinados, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.
40

PASO G: ácido 3-(5-(3-cloro-2-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

45 Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (3,1 ml, 9,3 mmol) a una solución de THF (12,6 ml) y MeOH (6,3 ml) de 3-(5-(3-cloro-2-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (4,1 mg, 6,3 mmol) y la mezcla homogénea resultante se calentó a 40° C. Después de 30 minutos se acidificó con HCl acuoso 6M (1,6 ml, 9,6 mmol) diluido con EtOAc y NaCl acuoso 4M, y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los orgánicos combinados se lavaron con NaCl 4M, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por HPLC para producir el compuesto del título.
50

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (t, J = 5.62 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.03 - 8.17 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (s, 1 H), 7.43 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.10 - 7.20 (m, J = 8.31 Hz, 2H), 6.56 - 6.66 (m, J = 8.31 Hz, 2H), 6.29 - 6.37 (m, 1 H), 4.08 - 4.17 (m, 2H), 3.44 (q, J = 6.36 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 6.60 Hz, 2H); MS m/z 624 (M+H).
55

Ejemplo 73: ácido 3-(5-(3-cloro-2-(((4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

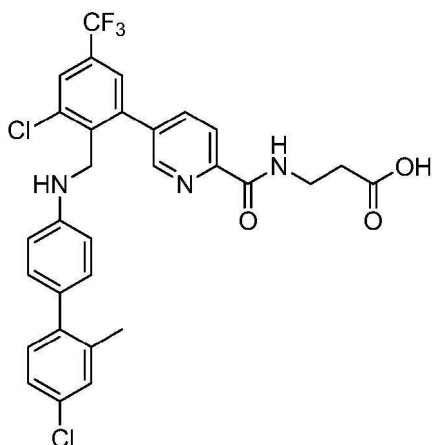
60

65

5

10

15



PASO A: 3-(5-(3-cloro-2-formil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 6, PASO A sustituyendo 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)benzaldehído (preparado como se describe en la patente US N° 5.739.083 A) por 2-cloro-6-metilbenzaldehído.

25

PASO B: 4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 72, PASO D sustituyendo el ácido 2-metil-4-clorofenilborónico por ácido 2,4-diclorofenilborónico, y sustituyendo calentamiento por microondas a 160° C durante 15 minutos por calentamiento térmico a 70° C durante 2,5 días.

30

PASO C: 3-(5-(3-cloro-2-(((4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

35

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 64, PASO B sustituyendo 3-(5-(3-cloro-2-formil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo y 4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina por 3-(5-(2-formil-6-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo y por 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina, y agitando a 50° C en lugar de a 40° C.

40

PASO D: ácido 3-(5-(3-cloro-2-(((4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 64, PASO C, sustituyendo 3-(5-(3-cloro-2-(((4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo por 3-(5-(2-(((4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-6-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo.

45

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.63 (s, 1 H), 8.45 (t, J = 5.99 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.95 - 8.04 (m, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.48 (s, 1H), 7.21 (s, 1 H), 7.13 - 7.19 (m, 1 H), 7.02 - 7.13 (m, 3H), 6.54 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.77 (d, J = 5.87 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 5.50 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H); MS m/z 602 (M+H).

50

Ejemplo 74: ácido 3-(5-(3-cloro-2-(((2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

55

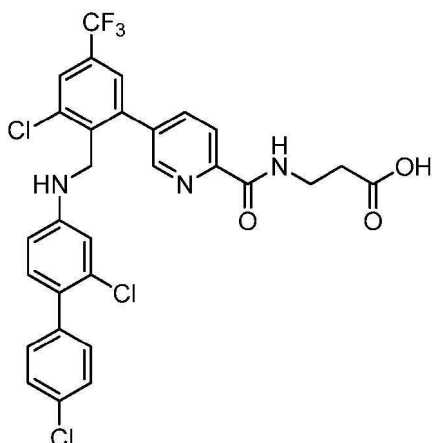
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 72, sustituyendo 2,4'-dicloro [1,1'-bifenil]-4-amina, preparado como en el Ejemplo 27, por 2',4'-dicloro [1,1'-bifenil]-4-amina.

25

^1H NMR (400 MHz, MeOH) δ 8.70 (d, $J = 1.47$ Hz, 1 H), 8.11 (d, $J = 7.83$ Hz, 1 H), 8.03 (dd, $J = 2.20, 8.07$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J = 1.22$ Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.29 - 7.40 (m, 4H), 7.02 (d, $J = 8.56$ Hz, 1 H), 6.54 (d, $J = 2.45$ Hz, 1 H), 6.46 (dd, $J = 2.45, 8.56$ Hz, 1 H), 4.28 (s, 2H), 3.65 (t, $J = 6.72$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 6.72$ Hz, 2H); MS m/z 622 (M+H).

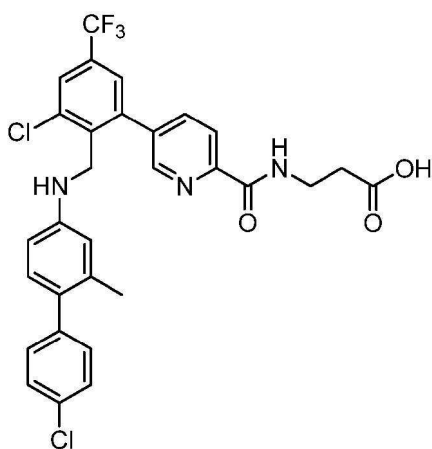
30

Ejemplo 75: ácido 3-(5-(3-cloro-2-((4'-cloro-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

35

40

45



PASO A: 3-(5-(3-cloro-2-formil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

50

Se disolvieron 2-Bromo-6-cloro-4-(trifluorometil)benzaldehído (3,4 g, 11,9 mmol) (como se describe en el Ejemplo 72, PASO C), 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)propanoato de etilo (5,0 g, 14,3 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (435 mg, 0,6 mmol) y K₂CO₃ 2 M (aq) (11,9 ml, 23,8 mmol) en 1,4-dioxano y se calentaron a 90° C. Después de 2 h la temperatura se bajo a 80° C. Después de 14 h se concentró la mezcla resultante, se diluyó con EtOAc y NaCl acuoso 4M, y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc y los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y purificaron por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

55

PASO B: 4'-cloro-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina

60

Se disolvieron 4-bromo-3-metilanilina (5,1 g, 27,4 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (5,1 g, 32,9 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,1 g, 1,4 mmol) y K₂CO₃ acuoso 2M (27,4 ml, 54,8 mmol) en 1,4-dioxano (110 ml) y la mezcla resultante se calentó a 100° C. Después de 2 h la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y se diluyó con EtOAc y NaCl acuoso 4M, y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con EtOAc y los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y purificaron por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

65

PASO C: 3-(5-(3-cloro-2-(((4'-cloro-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

5 Se añadió NaBH(OAc)₃ sólido (2,6 mg, 12,1 mmol) a una solución de DCE (16 ml) de 3-(5-(3-cloro-2-formil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (2,6 g, 6,1 mmol) y 4'-cloro-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina (1,6 g, 7,3 mmol), y AcOH (1,4 ml, 1,2 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h se añadió NaBH(OAc)₃ (2,6 g, 12,1 mmol) adicional. Después de 4 h la mezcla resultante se diluyó con EtOAc y K₂CO₃ acuoso 2M y se separaron las capas. Se añadió la fase acuosa, se extrajo con EtOAc y los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y purificaron por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

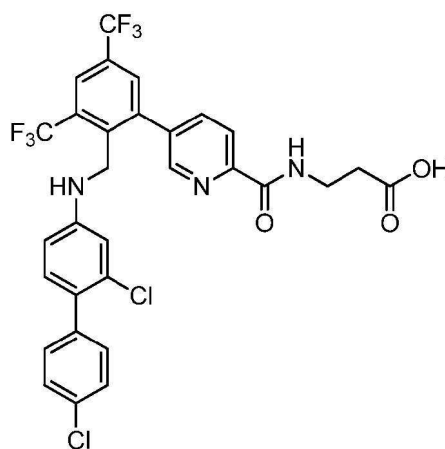
PASO D: ácido 3-(5-(3-cloro-2-(((4'-cloro-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

15 Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (1,9 ml, 5,7 mmol) a una solución de THF (7,6 ml) y MeOH (3,8 ml) de 3-(5-(3-cloro-2-(((4'-cloro-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (2,4 g, 3,8 mmol) y la mezcla homogénea resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos la mezcla resultante se concentró y se acidificó con HCl acuoso 1M. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los orgánicos combinados se lavaron con NaCl 4M, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El material resultante se disolvió con éter dietílico, se añadió una solución de éter dietílico 1 M (5,7 ml, 5,7 mmol) y se filtró el precipitado resultante, se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para producir el compuesto del título.

25 ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.39 (s, 1 H), 8.05 - 8.12 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 1.71, 8.07 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.41 - 7.49 (m, J = 8.31 Hz, 2H), 7.28-7.36 (m, J = 8.31 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 6.56 - 6.65 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.48 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 6.60 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H); MS m/z 602 (M+H).

Ejemplo 76: ácido 3-(5-(2-(((2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3,5-bis(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

30



35

40

45

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

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 75, PASO B, sustituyendo 3-cloro-4-yodoanilina por 4-bromo-3-metilnilina.

PASO B: ácido 3-(5-(2-(((2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3,5-bis(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

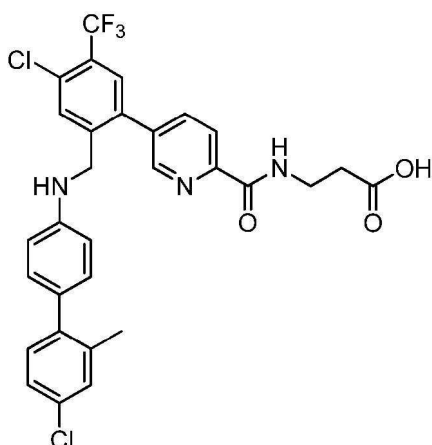
55

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 71, sustituyendo 2,4'-dicloro[1,1'-bifenil]-4-amina por 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina.

60 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.59 (d, J = 1.71 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 8.07 Hz, 1H), 8.09 (s, 1 H), 7.95 (dd, J = 2.08, 8.19 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.34 (q, J = 8.56 Hz, 4H), 7.04 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 6.43 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 6.34 (dd, J = 2.32, 8.44 Hz, 1 H), 4.29 (s, 2H), 3.76 (q, J = 5.99 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 5.99 Hz, 2H); MS m/z 656 (M+H).

Ejemplo 77: ácido 3-(5-(4-cloro-2-(((4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)nicolinamido)propanoico

65



PASO A: 5-cloro-2-metoxi-4-(trifluorometil)benzaldehído

Se añadió una solución de hexanos 1,61 M de n-BuLi (18,7 ml, 30,1 mmol) a una solución de éter dietílico a 78° C (45 ml) de 1-cloro-4-metoxi-2-(trifluorometil)benceno (5,3 g, 25,1 mmol) y TMEDA (4,5 ml, 30,1 mmol). Después de 30 minutos a -78° C la reacción se transfirió a un baño de hielo y se agitó a 0° C. Después de 5 minutos se añadió DMF (5,0 ml, 65,0 mmol) y se mantuvo la reacción en el baño de hielo. Después de 2 horas a 0° C se añadió HCl acuoso 6 M (17,0 ml, 102 mmol) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl 4M y K₂CO₃ 5 M, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir el compuesto del título, que se uso en el siguiente paso sin purificación adicional.

PASO B: 5-cloro-2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzaldehído

Se añadió una solución de DCM 1 M de BBr₃ (24,0 ml, 24,0 mmol) a 5-cloro-2-metoxi-4-(trifluorometil)benzaldehído puro (3,4 g, 14,4 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50° C. Después de 1 h la mezcla resultante se diluyó con DCM y hielo y se separaron las capas. Se añadió la fase acuosa, se extrajo con DCM y los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO C: 4-cloro-2-formil-5-(trifluorometil)fenil 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato

Se añadió una solución de THF 1,04 M de t-BuOK (4,9 ml, 5,1 mmol) a una solución de THF a 0° C (4 ml) de 5-cloro-2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzaldehído (1,0 g, 4,6 mmol). Después de 4 min, se añadió fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonil puro (1,7 ml, 9,3 mmol) y se retiró el baño de hielo. Después de 1 h a temperatura ambiente, se añadió AcOH (1 ml) y se concentró la mezcla resultante. El material resultante se diluyó con DCM y HCl acuoso 1 M, se separaron las capas, y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ 1 M, se secó (Na₂SO₄), y se concentró para producir el compuesto del título que se uso sin purificación adicional.

PASO D: 3-(5-(4-cloro-2-formil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 65, PASO A, sustituyendo 4-cloro-2-formil-5-(trifluorometil)fenil 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato por 2-cloro-6-metilbenzaldehído.

PASO E: ácido 3-(5-(4-cloro-2-(((4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 64, PASO B, sustituyendo 3-(5-(4-cloro-2-formil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo y 4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina (como se describe en el Ejemplo 73, PASO B) por 3-(5-(2-formil-6-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo y 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina, y después como se describe en el Ejemplo 75, PASO C.

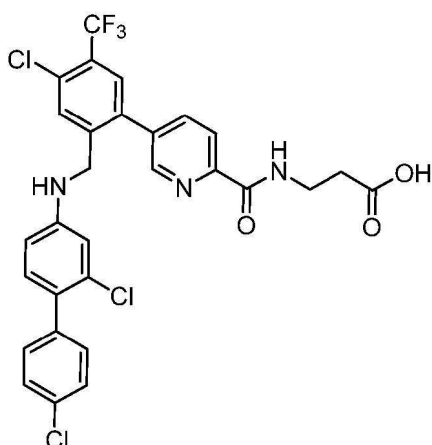
¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.57 (d, J = 1.47 Hz, 1 H), 8.48 (t, J = 6.24 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J = 1.96, 8.07 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1H), 7.58 (s, 1 H), 7.19 - 7.23 (m, 1 H), 7.12 - 7.19 (m, 1H), 7.02-7.12 (m, 3H), 6.50 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.79 (q, J = 6.03 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.99 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H); MS m/z 602 (M+H).

Ejemplo 78: ácido 3-(5-(4-cloro-2-(((2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 77 sustituyendo 2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina (ver Ejemplo 74) por 4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina.

25

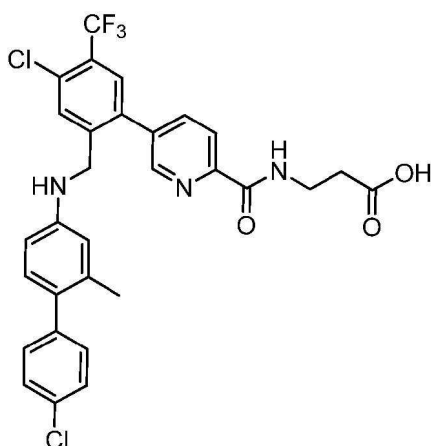
^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.56 (d, J = 1.71 Hz, 1 H), 8.48 (t, J = 6.24 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J = 2.08, 7.95 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.24 - 7.38 (m, 4H), 7.06 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 6.52 (d, J = 2.45 Hz, 1 H), 6.39 (dd, J = 2.32, 8.44 Hz, 1 H), 4.23 (s, 2H), 3.78 (q, J = 6.28 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.11 Hz, 2H); MS m/z 622 (M+H).

30

35

40

45



50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 77 sustituyendo 4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina (ver Ejemplo 76, PASO B) por 4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina.

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.57 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 8.47 (t, J = 6.36 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J = 2.20, 8.07 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.14 - 7.22 (m, J = 8.56 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 6.37 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 6.33 (dd, J = 2.45, 8.31 Hz, 1 H), 4.23 (s, 2H), 3.79 (q, J = 6.28 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.11 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H); MS m/z 602 (M+H).

55

Ejemplo 80: ácido 3-(5-(4-cloro-2-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

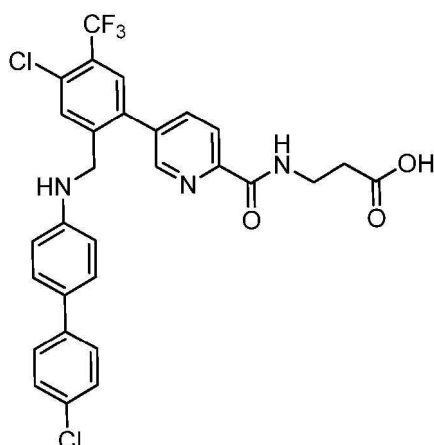
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 77 sustituyendo 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina por 4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina.

25

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.53 - 8.60 (m, 1 H), 8.46 (t, J = 6.24 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J = 2.08, 7.95 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, J = 8.56 Hz, 2H), 7.30 - 7.38 (m, 4H), 6.47 - 6.56 (m, J = 8.56 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.78 (q, J = 6.11 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.11 Hz, 2H); MS m/z 588 (M+H).

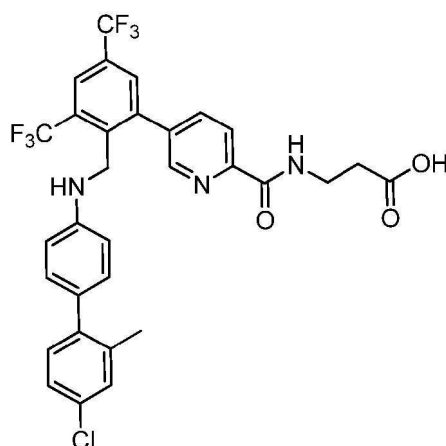
30

Ejemplo 81: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3,5-bis(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

35

40

45



50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 71 sustituyendo 4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina por 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina.

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.61 (d, J = 1.71 Hz, 1 H), 8.36 - 8.46 (m, 1 H), 8.21 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.03 (dd, J = 2.20, 8.07 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.22 (s, 1 H), 7.17 (dd, J = 1.83, 8.19 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.00 - 7.08 (m, J = 8.31 Hz, 2H), 6.40 - 6.48 (m, J = 8.56 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.76 (q, J = 6.28 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.11 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H); MS m/z 636 (M+H).

55

Ejemplo 82: ácido 3-(5-(4-cloro-2-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

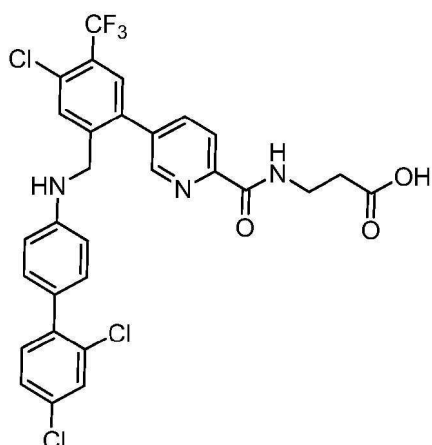
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 77 sustituyendo 2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina por 4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina.

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.54 - 8.61 (m, 1 H), 8.47 (t, J = 6.24 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J = 2.08, 7.95 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.43 (d, J = 1.71 Hz, 1 H), 7.16 - 7.25 (m, 4H), 6.51 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.79 (q, J = 6.19 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 5.99 Hz, 2H); MS m/z 622 (M+H).

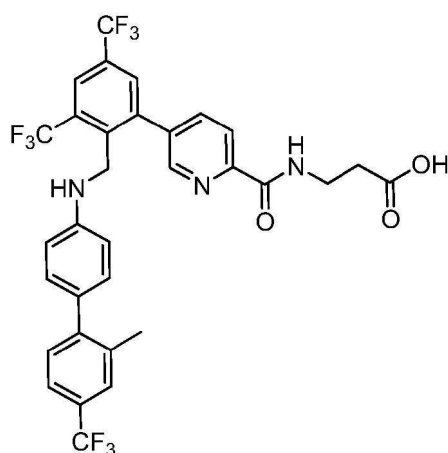
25

Ejemplo 83: ácido 3-(5-(2-(((2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3,5-bis(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40



45

PASO A: 2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 76, PASO B, sustituyendo 4-yodoanilina y ácido 2-metil-4-trifluorometilfenilborónico por 4-bromo-3-metil-anilina y ácido 4-clorofenilborónico.

50

PASO B: ácido 3-(5-(2-(((2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3,5-bis(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 71 sustituyendo 2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina por 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina.

55

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.61 (d, J = 1.47 Hz, 1 H), 8.41 (t, J = 6.48 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.02 (dd, J = 2.20, 8.07 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.41 - 7.51 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.02-7.10 (m, 2H), 6.43 - 6.49 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.76 (q, J = 6.19 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.11 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H); MS m/z 670 (M+H).

60

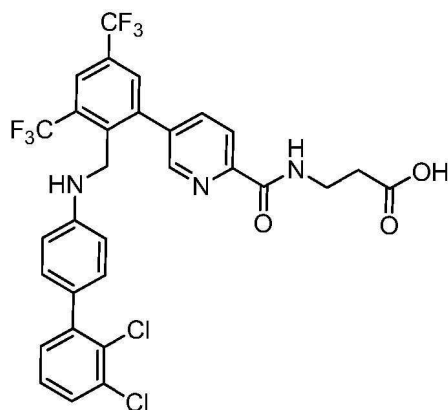
Ejemplo 84: ácido 3-(5-(2-(((2',3'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3,5-bis(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

65

5

10

15

**PASO A: 2',3'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina**

20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 76, PASO B, sustituyendo 4-yodoanilina y ácido 2,3-diclorofenilborónico por 4-bromo-3-metilanilina y ácido 4-clorofenilborónico.

PASO B: ácido 3-(5-(2-((2',3'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3,5-bis(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

25

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 71 sustituyendo 2',3'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina por 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina.

30

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.61 (d, J = 1.71 Hz, 1 H), 8.41 (t, J = 6.36 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 8.00 (dd, J = 2.20, 8.07 Hz, 1 H), 7.73 - 7.78 (m, 1 H), 7.40 (dd, J = 3.55, 5.99 Hz, 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 4H), 6.41 - 6.48 (m, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.77 (q, J = 6.19 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.11 Hz, 2H); MS m/z 656 (M+H).

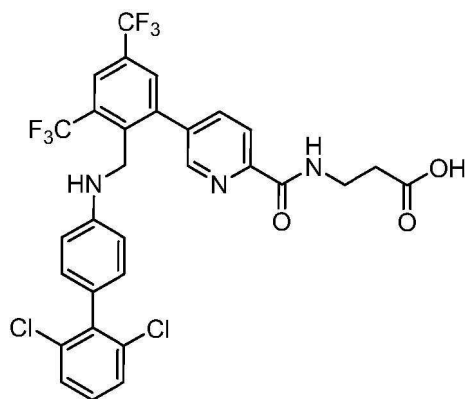
Ejemplo 85: ácido 3-(5-(2-((2',6'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3,5-bis(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

35

40

45

50

**PASO A: 2',6'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina**

55

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 76, PASO B, pero calentando a 90° C durante 14 horas, sustituyendo 4-yodoanilina y ácido 2,6-diclorofenilborónico por 4-bromo-3-metilanilina y ácido 4-clorofenilborónico.

PASO B: ácido 3-(5-(2-((2',6'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3,5-bis(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

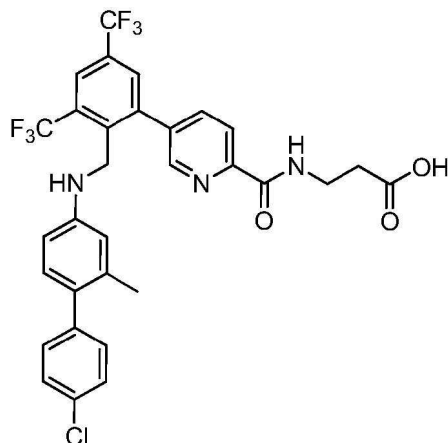
60

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 71 sustituyendo 2',6'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina por 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina.

65

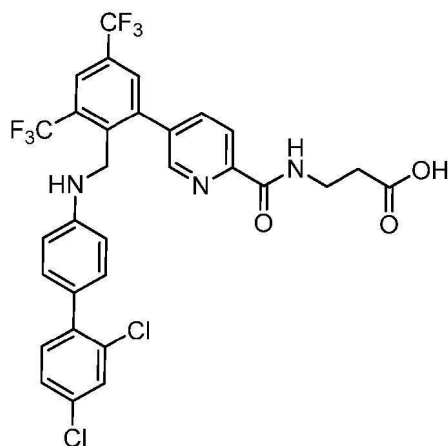
^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.61 (d, J = 1.47 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.21 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.98 (dd, J = 2.20, 8.07 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.07 Hz, 2H), 7.13 - 7.21 (m, 1 H), 6.98 - 7.06 (m, 2H), 6.41 - 6.49 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.77 (q, J = 6.36 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.24 Hz, 2H); MS m/z 656

(M+H).

Ejemplo 86: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3,5-bis(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 71 sustituyendo 4'-cloro-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina (preparada como en el Ejemplo 76, PASO B) por 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.61 (d, J = 1.47 Hz, 1 H), 8.37 - 8.47 (m, 1H), 8.21 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 8.05 - 8.10 (m, 1 H), 8.01 (dd, J = 2.20, 8.07 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.16 - 7.23 (m, 2H), 6.91 - 6.99 (m, 1 H), 6.24 - 6.32 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.77 (q, J = 6.36 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 6.11 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H); MS m/z 636 (M+H).

Ejemplo 87: ácido 3-(5-(2-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3,5-bis(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 71 sustituyendo 2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina (preparada como en el Ejemplo 72, PASO D) por 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina.

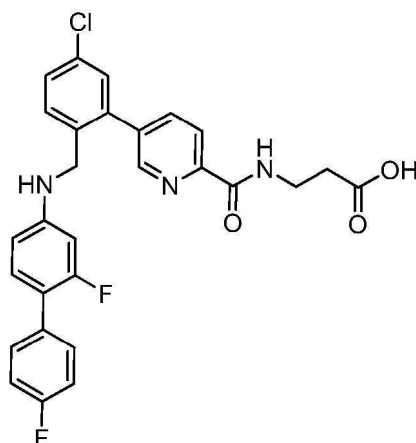
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.60 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 8.42 (t, J = 6.24 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.99 (dd, J = 1.96, 8.07 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.43 (d, J = 1.71 Hz, 1 H), 7.12 - 7.25 (m, 4H), 6.44 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.75 (q, J = 6.11 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.11 Hz, 2H); MS m/z 656 (M+H).

Ejemplo 88: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2,4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11 sustituyendo 4-bromo-3-fluoroanilina y ácido (4-fluorofenil)borónico por 4-bromo-2-fluoroanilina y ácido (2,4-diclorofenil)borónico, respectivamente.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 8.82 - 8.93 (m, 1 H), 8.74 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 8.06 - 8.18 (m, 2 H), 7.65 - 7.81 (m, 1 H), 7.53 - 7.63 (m, 2 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 2 H), 7.07 - 7.35 (m, 3 H), 6.16 - 6.44 (m, 1 H), 4.16 (s, 2 H), 3.43 - 3.69 (m, 2 H), 2.55 - 2.62 ppm (m, 2 H); MS m/z 523 (M+H).

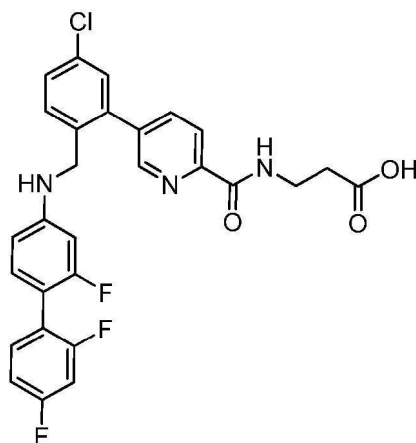
25

Ejemplo 89: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2,2',4'-trifluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40



45

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11 sustituyendo 4-bromo-3-fluoroanilina y ácido (2,4-difluorofenil)borónico por 4-bromo-2-fluoroanilina y ácido (2,4-diclorofenil)borónico, respectivamente.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 8.82 - 8.93 (m, 1 H), 8.74 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 8.06 - 8.18 (m, 2 H), 7.65 - 7.81 (m, 1 H), 7.53 - 7.63 (m, 2 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 2 H), 7.07 - 7.35 (m, 3 H), 6.16 - 6.44 (m, 1 H), 4.16 (s, 2 H), 3.43 - 3.69 (m, 2 H), 2.55 - 2.62 ppm (m, 2 H); MS m/z 541 (M+H).

50

Ejemplo 90: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2-fluoro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

55

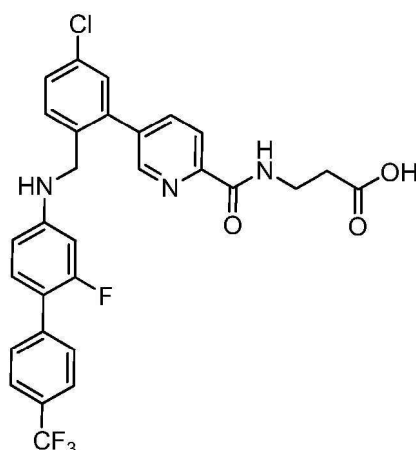
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11 sustituyendo 4-bromo-3-fluoroanilina y ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico por 4-bromo-2-fluoroanilina y ácido (2,4-diclorofenil)borónico, respectivamente.

25

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 8.81 - 8.94 (m, 4 H), 8.68 - 8.79 (m, 1 H), 8.09 - 8.18 (m, 2 H), 7.68 - 7.91 (m, 4 H), 7.57 - 7.68 (m, 2 H), 7.55 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.27 (t, J=8.9 Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.23 - 6.49 (m, 1 H), 4.18 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 3.44 - 3.62 (m, 2 H), 2.54 - 2.62 ppm (m, 2 H); MS m/z 573 (M+H).

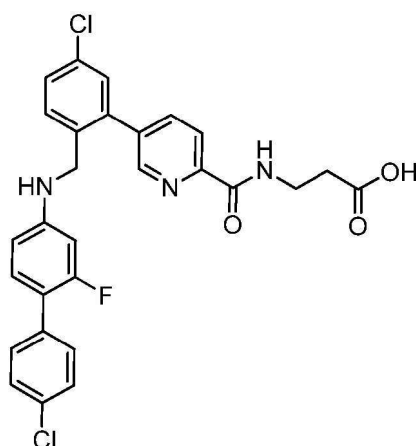
Ejemplo 91: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((4'-cloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40

45



50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11 sustituyendo 4-bromo-3-fluoroanilina y ácido (4-(clorofenil)borónico por 4-bromo-2-fluoroanilina y ácido (2,4-diclorofenil)borónico, respectivamente.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 12.28 (br. s., 4 H), 8.87 (s, 4 H), 8.69 - 8.81 (m, 4 H), 8.07 - 8.19 (m, 8 H), 7.66 - 7.83 (m, 5 H), 7.54 (s, 12 H), 7.37-7.49 (m, 12 H), 7.18 (d, J=9.0 Hz, 4 H), 6.20 - 6.46 (m, 1 H), 4.17 (br. s., 1 H), 3.53 (br. s., 2 H), 2.56 ppm (br. s., 2 H); MS m/z 540 (M+H).

Ejemplo 92: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2',4'-dicloro-2-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

55

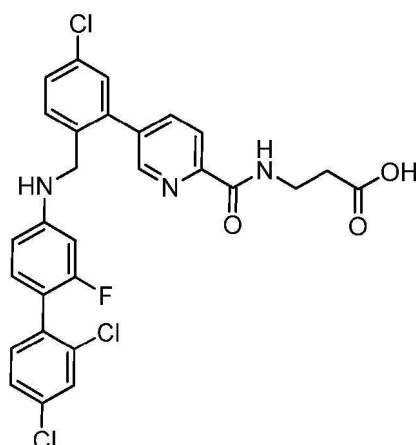
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11 sustituyendo 4-bromo-3-fluoroanilina por 4-bromo-2-fluoroanilina.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 12.27 (br. s., 1 H), 8.88 (s, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.06 - 8.21 (m, 2 H), 7.65 - 7.81 (m, 2 H), 7.50 - 7.59 (m, 1 H), 7.41 - 7.48 (m, 1 H), 7.33 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.23 - 6.42 (m, 1 H), 4.15 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 3.46 - 3.61 (m, 2 H), 2.61 - 2.73 (m, 1 H), 2.56 (s, 1 H), 2.33 ppm (d, 1 H); MS m/z 574 (M+H).

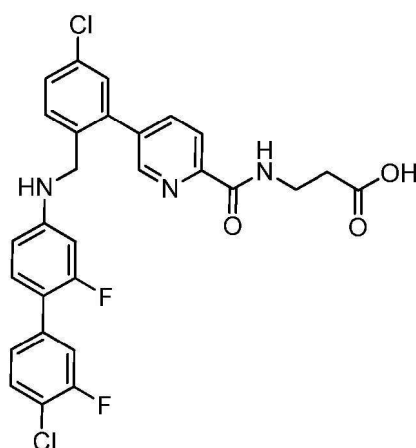
25

Ejemplo 93: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((4'-cloro-2,3'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40



45

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11 sustituyendo 4-bromo-3-fluoroanilina y ácido (4-(cloro-3-fluorofenil)borónico por 4-bromo-2-fluoroanilina y ácido (2,4-diclorofenil)borónico, respectivamente.

50

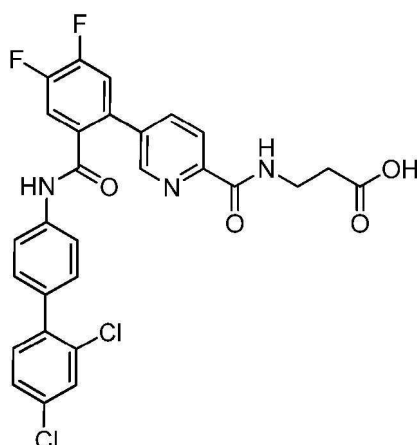
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 12.28 (br. s., 1 H), 8.83 - 8.94 (m, 1 H), 8.70 - 8.78 (m, 1 H), 8.06 - 8.19 (m, 2 H), 8.02 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.65 - 7.82 (m, 1 H), 7.50 - 7.65 (m, 2 H), 7.38 - 7.50 (m, 2 H), 7.16 - 7.34 (m, 1 H), 6.25 - 6.43 (m, 1 H), 4.17 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 3.46 - 3.64 (m, 2 H), 2.56 ppm (d, J=2.4 Hz, 2 H); MS m/z 557 (M+H).

55

Ejemplo 94: ácido 3-(5-(2-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoyl)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoico

60

65



PASO A: 2-bromo-N-(2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-difluorobenzamida

Se añadió HATU sólido (501 mg, 1,3 mmol) a una solución de DMF (1 ml) de ácido 2-bromo-4,5-difluorobenzoico (250mg, 1,1 mmol, i-Pr₂NEt (0,5 ml, 3,2 mmol), y 2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina (251 mg, 1,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h la mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO B: -(5-(2-((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoato de etilo

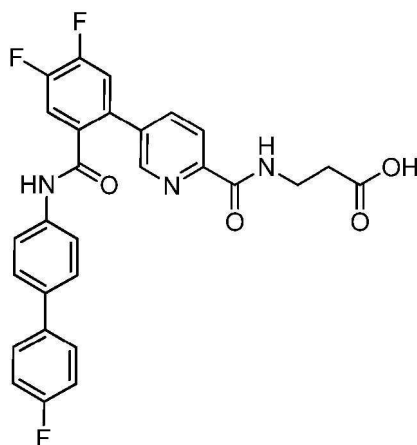
Se disolvieron 2-Bromo-N-(2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4,5-difluorobenzamida (100 mg, 0,22 mmol), 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)propanoato de etilo (114 mg, 0,33 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (24 mg, 0,03 mmol), y K₂CO₃ (60 mg, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml) y la mezcla resultante se calentó a 85° C. Después de 2 h la mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO C: ácido 3-(5-(2-((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoico

Se añadió una solución acuosa NaOH 3M (0,27 ml, 0,82 mmol) a una solución de THF (0,9 ml) de 3-(5-(2-((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoato de etilo (100 mg, 0,17 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentró y se purificó por HPLC para producir el compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 12.26 (br. s., 1 H), 10.68 (s, 1 H), 8.79 - 8.92 (m, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.02 - 8.10 (m, 2 H), 7.90 - 7.98 (m, 1 H), 7.78 - 7.86 (m, 1 H), 7.73 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.48 - 7.53 (m, 1 H), 7.35 - 7.45 (m, 3 H), 3.49 ppm (q, 2 H); MS m/z 571 (M+H).

Ejemplo 95: ácido 3-(5-(4,5-difluoro-2-((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)fenil)picolinamido)propanoico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 94 sustituyendo fluoro-[1,1'-bifenil]-4-amina por 2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina.

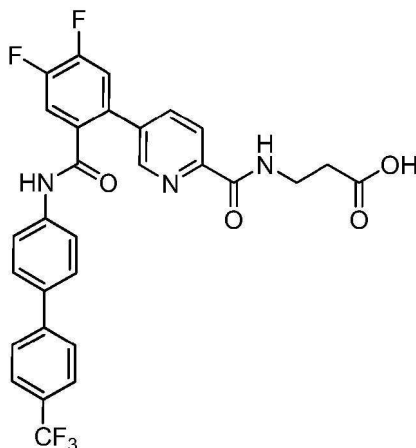
¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 10.65 (s, 1 H), 8.77 - 8.93 (m, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.04 (s, 2 H), 7.89 - 7.99 (m, 1 H), 7.82 (dd, J=11.2, 7.6 Hz, 1 H), 7.57 - 7.71 (m, 6 H), 7.27 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 4.26 (t, J=7.0 Hz, 1 H), 3.48 (q, J=6.5 Hz, 2 H), 2.38 - 2.44 ppm (m, 1 H)); MS m/z 521 (M+H).

5 **Ejemplo 96: ácido 3-(5-(4,5-difluoro-2-((4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)fenil)picolinamido)propanoico**

10

15

20



25

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 94 sustituyendo 4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina por 2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 10.65 (s, 5 H), 8.85 (t, J=5.5 Hz, 5 H), 8.66 (s, 6 H), 8.04 (s, 11 H), 7.92 (d, J=8.3 Hz, 3 H), 7.95 (d, J=8.1 Hz, 3 H), 7.80 (d, J=7.6 Hz, 3 H), 7.83 (d, J=7.6 Hz, 3 H), 7.55 - 7.72 (m, 36 H), 7.27 (t, J=8.8 Hz, 12 H), 3.48 (d, J=6.4 Hz, 8 H), 3.48 ppm (d, J=19.3 Hz, 4 H)); MS m/z 570 (M+H).

30

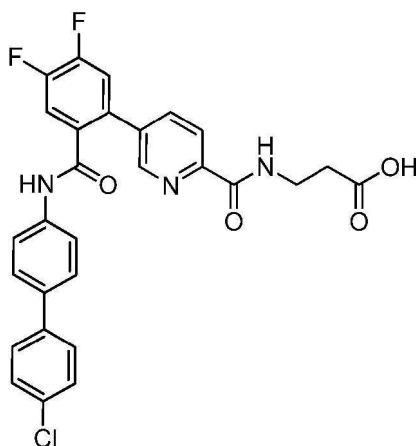
Ejemplo 97: ácido 3-(5-(2-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoico

35

40

45

50



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 94 sustituyendo 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina por 2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina.

55 **Ejemplo 98: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((4'-cloro-2-ciano-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico**

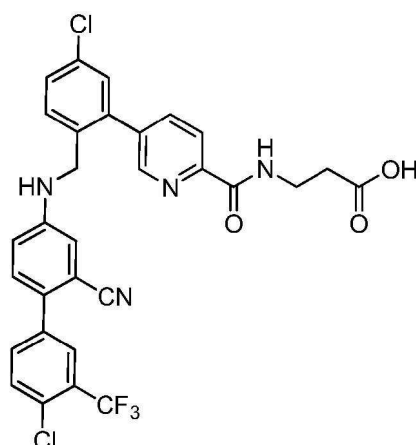
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11 sustituyendo 5-amino-2-bromobenzonitrilo y ácido (4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)borónico por 4-bromo-2-fluoroanilina y ácido (2,4-diclorofenil) borónico, respectivamente.

25

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 8.85 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.02-8.22 (m, 2 H), 7.83 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.40 - 7.69 (m, 4 H), 7.34 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 6.74 - 6.98 (m, 2 H), 4.40 (br. s., 2 H), 3.46 - 3.67 ppm (m, 4 H); MS m/z 614 (M+H).

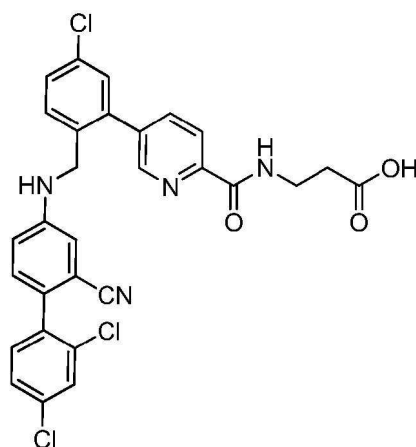
Ejemplo 99: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2',4'-dicloro-2-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40

45



50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11 sustituyendo 5-amino-2-bromobenzonitrilo y ácido (2,4-diclorofenil)borónico por 4-bromo-2-fluoroanilina y ácido (2,4-diclorofenil) borónico, respectivamente.

55

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 12.01 (br. s., 1 H), 8.61 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.05 - 8.16 (m, 2 H), 7.83 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.67 - 7.75 (m, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 1 H), 7.57 (s, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 7.15 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.80 - 6.91 (m, 2 H), 4.21 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 3.73 - 3.87 (m, 1 H), 3.47 - 3.66 ppm (m, 3 H); MS m/z 581 (M+H).

Ejemplo 100: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2-ciano-4'-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

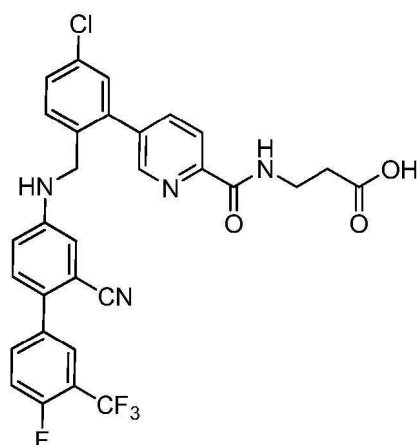
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11 sustituyendo 5-amino-2-bromobenzonitrilo y ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico por 4-bromo-2-fluoroanilina y ácido (2,4-diclorofenil)borónico, respectivamente.

25

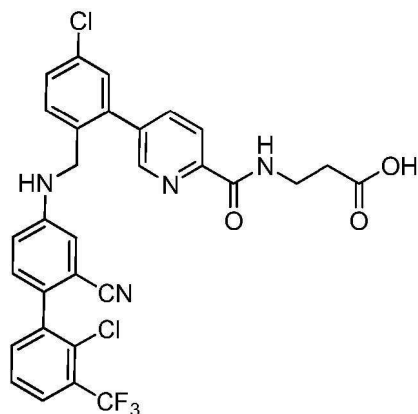
^1H NMR (CLOROFORMO- d , 400MHz): δ = 8.80 - 8.91 (m, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.02 - 8.17 (m, 3 H), 7.76 - 7.90 (m, 3 H), 7.61 (t, $J=9.7$ Hz, 1 H), 7.55 (s, 2 H), 7.48 (s, 1 H), 7.34 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 6.75 - 6.96 (m, 3 H), 4.23 (br. s., 2 H), 3.48 - 3.58 ppm (m, 4 H); MS m/z 598 (M+H).

Ejemplo 101: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2'-cloro-2-ciano-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40



45

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 11 sustituyendo 5-amino-2-bromobenzonitrilo y ácido (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)borónico por 4-bromo-2-fluoroanilina y ácido (2,4-diclorofenil)borónico, respectivamente.

50

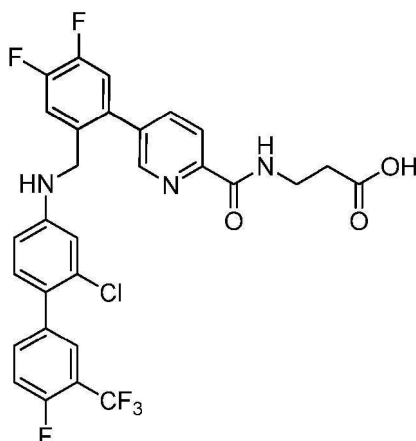
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 12.28 (br. s., 1 H), 8.87 (t, $J=5.9$ Hz, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.05 - 8.20 (m, 2 H), 7.93 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.53 - 7.74 (m, 4 H), 7.48 (s, 1 H), 7.19 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 6.76 - 6.96 (m, 3 H), 4.21 (d, $J=5.1$ Hz, 2 H), 3.67 - 3.89 (m, 1 H), 3.45 - 3.67 ppm (m, 4 H); MS m/z 614 (M+H).

Ejemplo 102: ácido 3-(5-(2-(((2-cloro-4'-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoico

55

60

65



PASO A: (2-bromo-4,5-difluorofenil)metanol

Se añadió CDI sólido (4,3 g, 26,4 mmol) a una solución de THF (130 ml) de ácido 2-bromo-4,5-difluorobenzoico y la solución se sometió a reflujo. Después de 3 horas la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se añadió una solución de agua (26 ml) de NaBH₄ (666 mg, 17,6 mmol). Después de 10 minutos la mezcla resultante se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ acuoso al 10% y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO B: 3-(5-(4,5-difluoro-2-(hidroximetil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se disolvieron (2-bromo-4,5-difluorofenil)metanol (2,8 g, 12,5 mmol), 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)propanoato de etilo (4,8 g, 13,7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,4 g, 1,9 mmol), y K₂CO₃ (3,4 g, 24,9 mmol) en 1,4-dioxano (28 ml) y agua (15 ml) y la mezcla resultante se calentó a 85° C. Después de 2 h la mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se separaron las capas. Se secó (Na₂SO₄) la capa orgánica, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO C: 3-(5-(2-(bromometil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se añadió CBr₄ puro (4,6 g, 13,7 mmol) a una solución de DCM a 0° C (66 ml) de 3-(5-(4,5-difluoro-2-(hidroximetil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (4,2 g, 11,4 mmol) y PPh₃ (3,6 g, 13,7 mmol), se retiró el baño de hielo y se permitió que la mezcla resultante calentase a temperatura ambiente. Después de 2 h la mezcla resultante se diluyó con éter dietílico, se filtró a través de una almohadilla de CELITE, se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO D: 3-(5-(2-(((3-cloro-4'-yodofenil)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se diluyeron 3-(5-(2-(bromometil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoato de etilo (1,0 g, 2,3 mmol), 3-cloro-4-yodoanilina (1,2 g, 4,7 mmol), y K₂CO₃ (647 mg, 4,7 mmol) con DMF (2,4 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h la mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO E: 3-(5-(2-(((2-cloro-4'-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoato de etilo

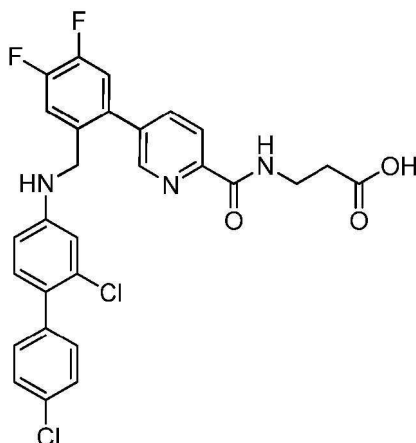
Se disolvieron 3-(5-(2-(((3-cloro-4'-yodofenil)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoato de etilo (123 mg, 0,21 mmol), ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico (85 mg, 0,41 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (23 mg, 0,03 mmol), y K₂CO₃ (85 mg, 0,62 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,3 ml) y la mezcla resultante se calentó a 70° C. Después de 1 h la mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO F: ácido 3-(5-(2-(((2-cloro-4'-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoico

Se añadió una solución acuosa 3M de NaOH (0,28 ml, 0,84 mmol) a una solución de THF (0,9 ml) de 3-(5-(2-(((2-cloro-4'-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoato de etilo (100 mg, 0,17 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentró y purificó por HPLC para producir el compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 8.84 - 8.96 (m, 1 H), 8.69 - 8.77 (m, 1 H), 8.08 - 8.16 (m, 2 H), 7.50 - 7.62 (m, 2 H), 7.39 - 7.50 (m, 3 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.07 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.48 (dd, 1 H), 4.15 (s, 1 H), 3.53 (q, J=6.7 Hz, 2 H), 2.54 - 2.59 ppm (m, 2 H)); MS m/z 609 (M+H).

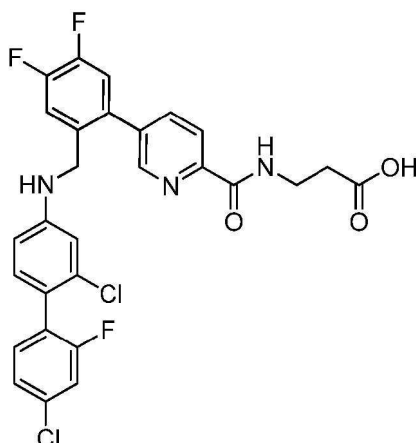
Ejemplo 103: ácido 3-(5-(2-(((2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 102 sustituyendo ácido (4-clorofenil)borónico por ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 8.84 - 8.96 (m, 1 H), 8.69 - 8.77 (m, 1 H), 8.08 - 8.16 (m, 2 H), 7.50 - 7.62 (m, 2 H), 7.42 - 7.50 (m, 2 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.07 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.48 (dd, 1 H), 4.15 (s, 1 H), 3.53 (q, J=6.7 Hz, 2 H), 2.54 - 2.59 ppm (m, 2 H)); MS m/z 557 (M+H).

Ejemplo 104: ácido 3-(5-(2-(((2,4'-dicloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 102 sustituyendo ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico por ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico.

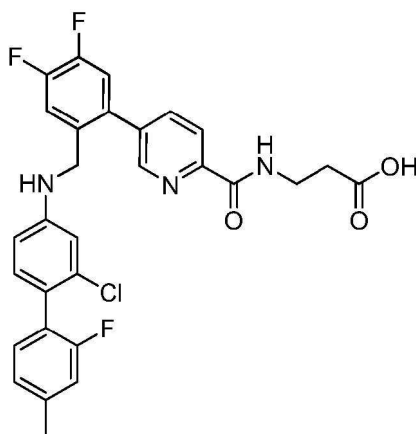
¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 8.89 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 8.73 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 8.08 - 8.16 (m, 2 H), 7.58 (dd, J=11.1, 8.1 Hz, 2 H), 7.37 - 7.50 (m, 2 H), 7.28 - 7.37 (m, 2 H), 6.99 - 7.06 (m, 2 H), 6.57 - 6.64 (m, 2 H), 6.48 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 4.15 (s, 1 H), 2.54 - 2.59 ppm (m, 2 H)); MS m/z 575 (M+H).

Ejemplo 105: ácido 3-(5-(2-(((2-cloro-2'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoico

5

10

15



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 102 sustituyendo ácido (2-fluoro-4-metilfenil)borónico por ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico.

20

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 8.82 - 8.98 (m, 1 H), 8.74 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 8.07 - 8.19 (m, 2 H), 7.49 - 7.64 (m, 1 H), 6.90 - 7.30 (m, 5 H), 6.41 - 6.57 (m, 1 H), 3.40 - 3.64 (m, 3 H), 2.55 - 2.63 (m, 2 H), 2.35 ppm (s, 3 H); MS m/z 555 (M+H).

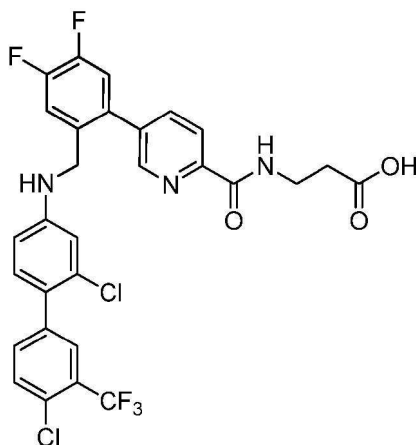
25

Ejemplo 106: ácido 3-(5-(2-(((2,4'-dicloro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoico

30

35

40



45

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 102 sustituyendo ácido (4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)borónico por ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico.

50

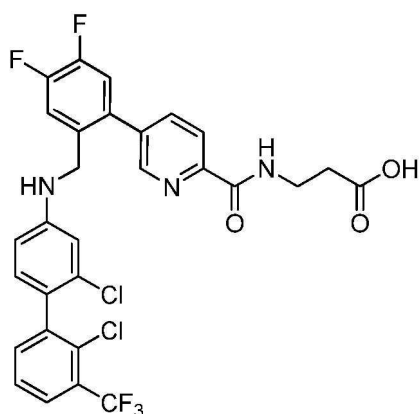
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 8.82 - 8.98 (m, 1 H), 8.74 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 8.07 - 8.19 (m, 2 H), 7.49 - 7.64 (m, 1 H), 7.18 - 7.32 (m, 3 H) 6.90 - 7.10 (m, 2 H), 6.41 - 6.57 (m, 1 H), 3.40 - 3.64 (m, 3 H), 2.55 - 2.63 (m, 2 H); MS m/z 625 (M+H).

55

60

65

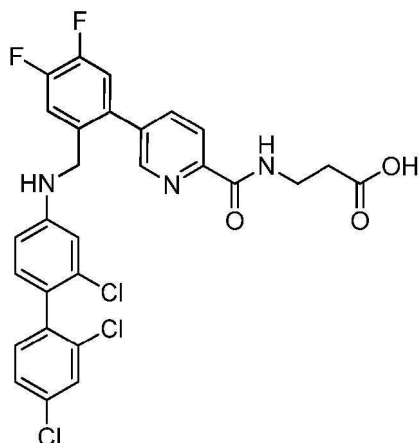
Ejemplo 107: ácido 3-(5-(2-(((2,2'-dicloro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 102 sustituyendo ácido (2-cloro-3-(trifluorometil)fenil)borónico por ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico.

20 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 8.83 - 8.96 (m, 1 H), 8.69 - 8.76 (m, 1 H), 8.07 - 8.16 (m, 2 H), 7.50 - 7.60 (m, 2 H), 7.39 - 7.50 (m, 3 H), 7.31 - 7.39 (m, 2 H), 7.07 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 6.56 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.48 (m, 1 H), 4.15 (s, 1 H), 3.53 (q, J=6.7 Hz, 2 H), 2.54 - 2.59 ppm (m, 2 H); MS m/z 625 (M+H).

25 **Ejemplo 108: ácido 3-(5-(4,5-difluoro-2-(((2,2',4'-trichloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico**



45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 102 sustituyendo ácido (2,4-diclorofenil)borónico por ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico.

50 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 8.89 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 8.73 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 8.08 - 8.16 (m, 2 H), 7.58 (dd, J=11.1, 8.1 Hz, 2 H), 7.37 - 7.50 (m, 2 H), 7.28 - 7.37 (m, 2 H), 6.99 - 7.06 (m, 2 H), 6.57 - 6.64 (m, 2 H), 6.48 (dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1 H), 4.15 (s1 H), 2.54 - 2.59 ppm (m, 2 H); MS m/z 592 (M+H).

55 **Ejemplo 109: ácido 3-(5-(2-(((2-ciano-4'-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoico**

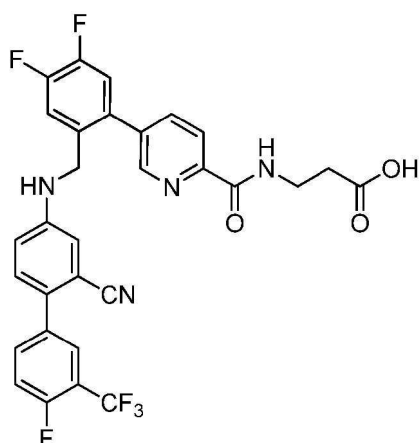
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 102 sustituyendo 5-amino-2-yodobenzonitrilo por 3-cloro-4-yodoanilina.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 8.81 - 9.01 (m, 2 H), 8.65 - 8.81 (m, 2 H), 8.00 - 8.23 (m, 3 H), 7.90 (d, $J=6.1$ Hz, 2 H), 7.51 - 7.67 (m, 2H), 7.45 (br. s., 1 H), 7.33 (dd, $J=18.1, 8.6$ Hz, 2 H), 6.78 - 6.97 (m, 2 H), 6.76 (br. s., 1 H), 6.64 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 4.38 (br. s., 1 H), 4.22 ppm (br. s., 2 H); MS m/z 600 (M+H).

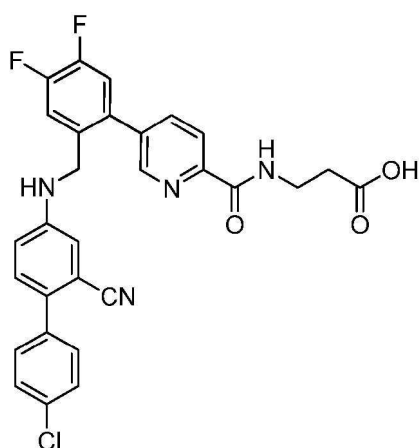
25

Ejemplo 110: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-2-ciano-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoico

30

35

40



45

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 102 sustituyendo 5-amino-2-yodobenzonitrilo y ácido (4-clorofenil)borónico por 3-cloro-4-yodoanilina y ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico, respectivamente.

50

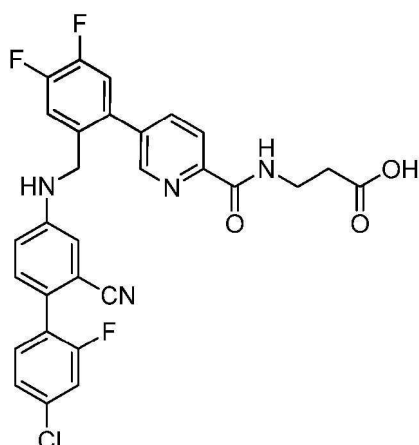
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 8.88 (t, $J=6.0$ Hz, 1 H), 8.68 - 8.78 (m, 1 H), 8.08 - 8.18 (m, 2 H), 7.87 - 7.95 (m, 3 H), 7.76 - 7.86 (m, 3 H), 7.53 - 7.64 (m, 2 H), 7.38 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.94 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 6.86 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1 H), 4.23 (s, 2 H), 3.46 - 3.60 ppm (m, 2 H); MS m/z 548 (M+H).

55

Ejemplo 111: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-2-ciano-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoico

60

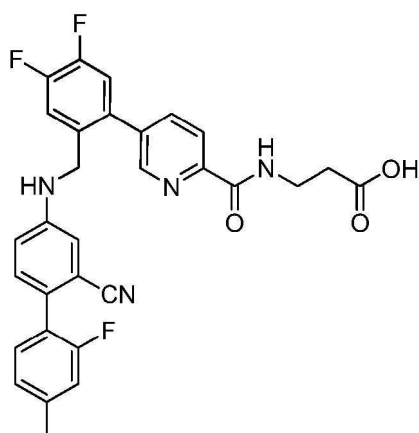
65



20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 102 sustituyendo 5-amino-2-yodobenzonitrilo y ácido (4-cloro-2-fluorofenil)borónico por 3-cloro-4-yodoanilina y ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico, respectivamente.

25 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 8.90 (dd, $J=10.6$, 5.7 Hz, 2 H), 8.74 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 8.07 - 8.17 (m, 3 H), 8.03 (dd, $J=10.8$, 8.3 Hz, 1 H), 7.77 - 7.89 (m, 1 H), 7.52 - 7.64 (m, 3 H), 7.34 - 7.52 (m, 3 H), 7.17 - 7.28 (m, 1 H), 4.16 - 4.31 (m, 2 H), 3.48 - 3.60 (m, 4 H), 2.54 - 2.60 ppm (m, 2 H); MS m/z 566 (M+H).

30 **Ejemplo 112: ácido 3-(5-(2-(((2-ciano-2'-fluoro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoico**



50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 102 sustituyendo 5-amino-2-yodobenzonitrilo y ácido (2-fluoro-4-metilfenil)borónico por 3-cloro-4-yodoanilina y ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico, respectivamente.

55 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 8.91 (br. s., 1 H), 8.75 (s, 1 H), 7.91 - 8.31 (m, 3 H), 7.81 (br. s., 1 H), 7.42 - 7.72 (m, 2 H), 7.03 - 7.42 (m, 4 H), 6.90 (s, 1 H), 4.20 (s, 1 H), 3.32 - 3.68 (m, 3 H), 2.56 (s, 1 H), 2.36 ppm (s, 3 H); MS m/z 546 (M+H).

60 **Ejemplo 113: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-2-ciano-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoico**

65

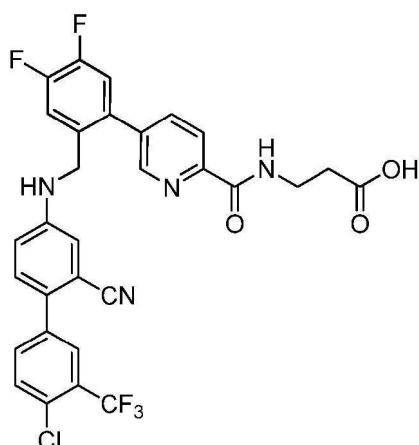
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 102 sustituyendo 5-amino-2-yodobenzonitrilo y ácido (4-cloro-3-trifluorometil)fenil)borónico por 3-cloro-4-yodoanilina y ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico, respectivamente.

25

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 8.88 (t, J=6.0 Hz, 1 H), 8.68 - 8.78 (m, 1 H), 8.08 - 8.18 (m, 2 H), 7.87 - 7.95 (m, 2 H), 7.76 - 7.86 (m, 3 H), 7.53 - 7.64 (m, 2 H), 7.38 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 6.94 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.86 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H), 4.23 (s, 2 H), 3.46 - 3.60 ppm (m, 2 H); MS m/z 616 (M+H).

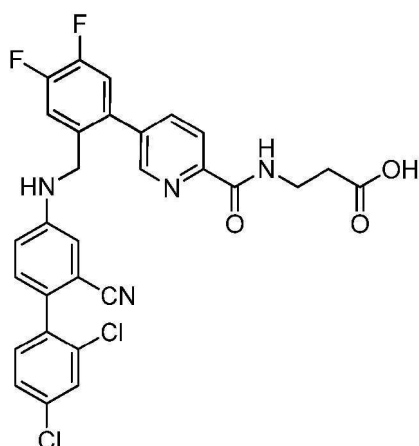
Ejemplo 114: ácido 3-(S-(2-(((2',4'-dicloro-2-ciano-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoico

30

35

40

45



50

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 8.88 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 8.10 (s, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 7.47 - 7.65 (m, 4 H), 7.41 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 4.20 (s, 2 H), 3.53 (d, J=9.3 Hz, 3 H), 2.56 ppm (m., 2 H); MS m/z 582 (M+H).

55

Ejemplo 115: ácido 3-(5-(2-(((2-ciano-4'-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoico

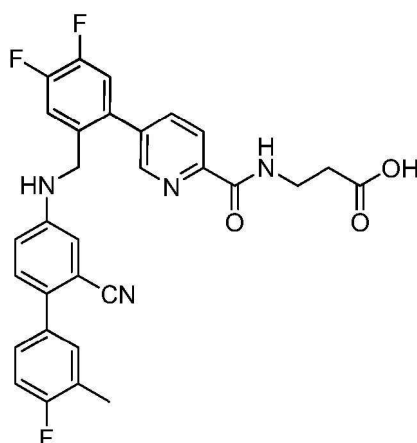
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 102 sustituyendo 5-amino-2-yodobenzonitrilo y ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico por 3-cloro-4-yodoanilina y ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico, respectivamente.

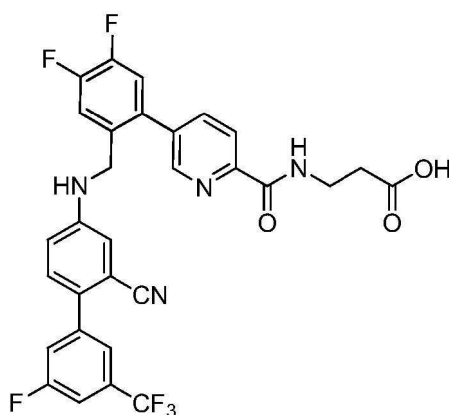
25

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 8.83 - 9.03 (m, 1 H), 8.74 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=10.5 Hz, 1 H), 7.92 - 8.07 (m, 1 H), 7.74 - 7.90 (m, 1 H), 7.16 - 7.68 (m, 4 H), 4.37 (br. s., 1 H), 4.27 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 4.20 (br. s., 1 H), 3.49 - 3.63 (m, 2 H), 2.27 ppm (br. s., 3 H); MS m/z 546 (M+H).

30

35

40



45

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 102 sustituyendo 5-amino-2-yodobenzonitrilo y ácido (3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)borónico por 3-cloro-4-yodoanilina y ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico, respectivamente.

50

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 9.80 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.88 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 8.72 (s, 1 H), 8.07 - 8.19 (m, 3 H), 7.64 - 7.78 (m, 4 H), 7.59 (dd, J=11.0, 8.1 Hz, 2 H), 7.34 - 7.45 (m, 1 H), 6.93 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.85 (d, J=11.0 Hz, 1 H), 4.24 (s, 2 H), 3.55 (dq, J=12.7, 6.5 Hz, 4 H), 2.54 - 2.60 ppm (m, 2 H); MS m/z 600 (M+H).

55

60

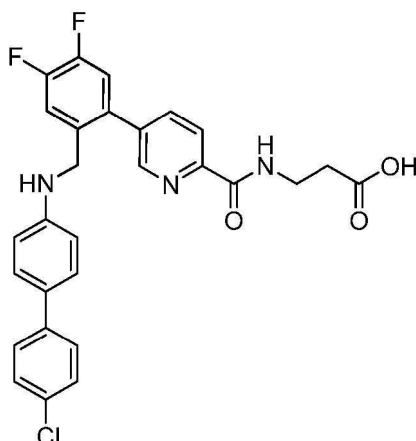
65

Ejemplo 117: ácido -3-(5-(2-(((4'-cloro-[11'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoico

5

10

15



PASO A: 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoato de etilo

20

Se diluyeron 3-(5-(2-(bromometil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoato de etilo (115 mg, 0,27 mmol), 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina (110 mg, 0,54 mmol), y K_2CO_3 (74 mg, 0,54 mmol) con DMF (0,3 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h la mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

25

PASO B: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoico

30

Se añadió una solución acuosa 3M de NaOH (0,34 ml, 1,034 mmol) a una solución de THF (1,1 ml) de 3-(5-(2-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4,5-difluorofenil) picolinamido)propanoato de etilo (115 mg, 0,21 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentró y purificó por HPLC para producir el compuesto del título.

35

1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 8.92 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 8.09 - 8.18 (m, 2 H), 7.78 - 7.87 (m, 1 H), 7.76 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.66 - 7.73 (m, 3 H), 7.48 - 7.57 (m, 3 H), 7.35 - 7.42 (m, 1 H), 7.28 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 3.54 (quin, J=6.7 Hz, 3 H), 2.54 - 2.59 ppm (m, 2 H); MS m/z 523 (M+H).

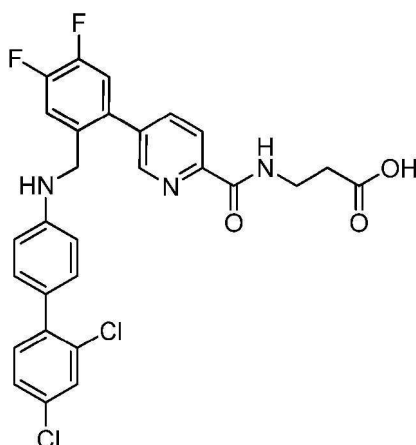
Ejemplo 118: ácido 3-(5-(2-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-4,5-difluorofenil)picolinamido)propanoico

40

45

50

55



60

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 117 sustituyendo 4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina por 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz): δ = 8.82 - 8.99 (m, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 8.09 - 8.17 (m, 2 H), 7.71 - 7.87 (m, 1 H), 7.48 - 7.66 (m, 2 H), 7.39 - 7.48 (m, 2 H), 7.30 - 7.39 (m, 1 H), 7.27 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.14 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 4.15 (s, 1 H), 3.43 - 3.59 (m, 2 H), 2.54 - 2.60 ppm (m, 2 H); MS m/z 557 (M+H).

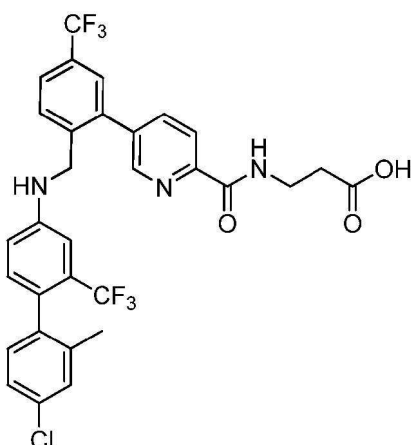
Ejemplo 119: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-2'-metil-2-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22 sustituyendo 4-yodo-3-(trifluorometil)anilina por 4-yodoanilina.

25

^1H NMR (ACETONA- d_6 , 400MHz): δ = 8.78 (br. s., 1 H), 8.20 - 8.38 (m, 3 H), 7.81 - 8.00 (m, 3 H), 7.69 - 7.81 (m, 3 H), 7.63 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 7.34 - 7.51 (m, 2 H), 7.28 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 2 H), 7.08 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 7.02 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.84 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1 H), 4.54 (s, 3 H), 3.73 (t, $J=6.8$ Hz, 4 H), 2.71 (t, $J=6.7$ Hz, 2 H), 1.99 ppm (s, 3 H); MS m/z 637 (M+H).

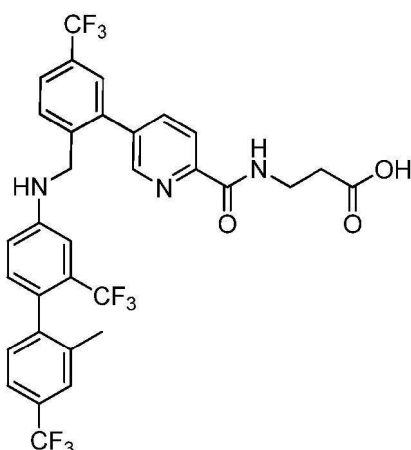
Ejemplo 120: ácido 3-(5-(2-((2'-metil-2,4'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40

45



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22 sustituyendo 4-yodo-3-(trifluorometil)anilina y ácido (2-metil-4-(trifluorometil)fenil)borónico por 4-yodoanilina y ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico, respectivamente.

50

Ejemplo 121: ácido 3-(5-(2-((4'-fluoro-2,3'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

55

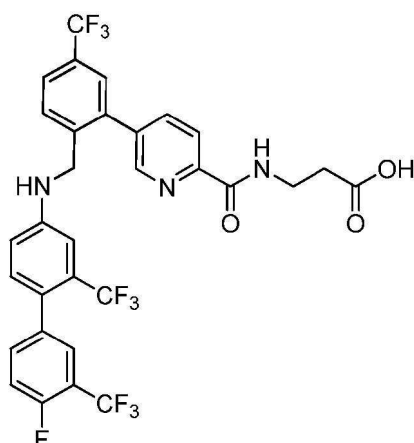
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22 sustituyendo 4-yodo-3-(trifluorometil)anilina y ácido (4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)borónico por 4-yodoanilina y ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico, respectivamente.

25

^1H NMR (Acetona, 400MHz): δ = 8.76 (br. s., 1 H), 8.17 - 8.33 (m, 2 H), 7.79 - 7.95 (m, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.54 - 7.67 (m, 2 H), 7.43 (dd, J=10.8, 8.6 Hz, 1 H), 7.12 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 6.81 (dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 3.72 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 2.70 ppm (t, J=6.7 Hz, 2 H); MS m/z 675 (M+H).

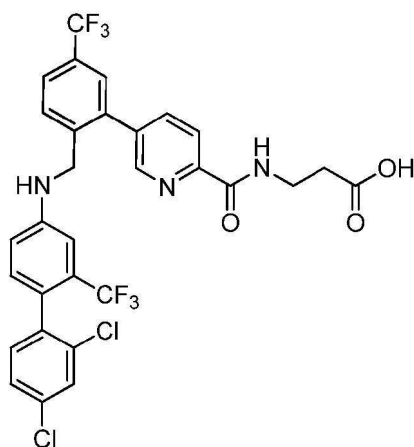
Ejemplo 122: ácido 3-(5-(2-(((2',4'-dicloro-2-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)methyl)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40

45



50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22 sustituyendo 4-yodo-3-(trifluorometil)anilina y ácido (2,4-diclorofenil)borónico por 4-yodoanilina y ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico, respectivamente.

^1H NMR (Acetona, 400MHz): δ = 8.77 (s, 1 H), 8.18 - 8.32 (m, 2 H), 7.80 - 7.95 (m, 2 H), 7.74 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1 H), 7.29 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.94 - 7.05 (m, 2 H), 6.81 (dd, J=8.3, 2.4 Hz, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 3.72 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 2.70 ppm (t, 2 H); MS m/z 657 (M+H).

55

Ejemplo 123: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-2-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)methyl)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

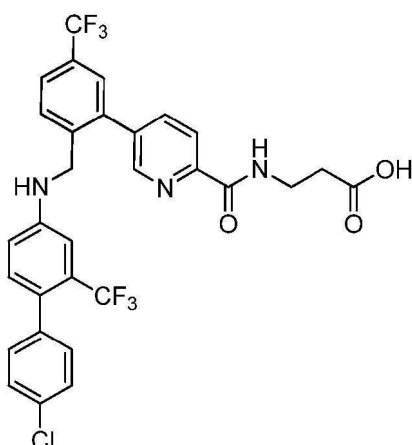
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22 sustituyendo 4-yodo-3-(trifluorometil)anilina y ácido (4-clorofenil)borónico por 4-yodoanilina y ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico, respectivamente.

25

^1H NMR (Acetona, 400MHz): δ = 8.70 (br. s., 1 H), 8.20 - 8.37 (m, 2 H), 7.90 - 7.96 (m, 1 H), 7.84 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 2 H), 7.27 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.07 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 3.72 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 2.70 ppm (t, 2 H); MS m/z 623 (M+H).

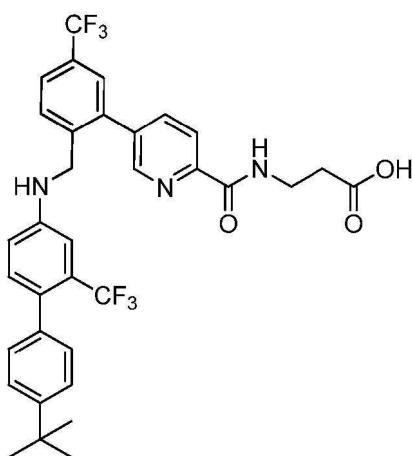
Ejemplo 124: ácido 3-(5-(2-(((4'-(terc-butil)-2-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40

45



50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22 sustituyendo 4-yodo-3-(trifluorometil)anilina y ácido (4-terc-butil)fenil)borónico por 4-yodoanilina y ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico, respectivamente.

55

^1H NMR (Acetona, 400MHz): δ = 8.74 (br. s., 1 H), 8.18 - 8.35 (m, 2 H), 7.95 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.80 - 7.89 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.38 - 7.46 (m, 2 H), 7.19 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 7.07 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 6.83 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1 H), 4.53 (s, 2 H), 3.72 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 2.70 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 1.34 ppm (s, 9 H); MS m/z 645 (M+H).

Ejemplo 125: ácido 3-(5-(2-(((2',4'-difluoro-2-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

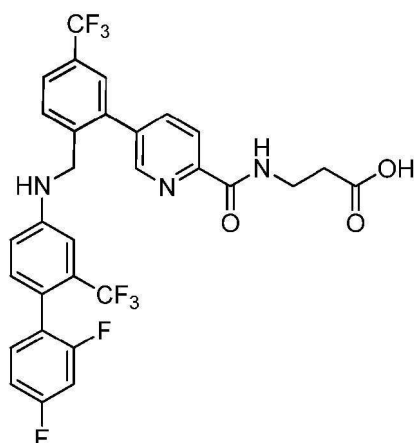
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22 sustituyendo 4-yodo-3-(trifluorometil)anilina y ácido (2,4-difluorofenil)borónico por 4-yodoanilina y ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico, respectivamente.

25

^1H NMR (Acetona, 400MHz): δ = 8.64 (s, 1 H), 8.04 - 8.20 (m, 2 H), 7.67 - 7.85 (m, 2 H), 7.61 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=2.2 Hz, 2 H), 7.27 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 2 H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 6.81 - 6.92 (m, 3 H), 6.68 (dd, J=8.3, 2.4 Hz, 1 H), 4.39 (s, 3 H), 3.59 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 2.57 ppm (t, 2 H); MS m/z 625 (M+H).

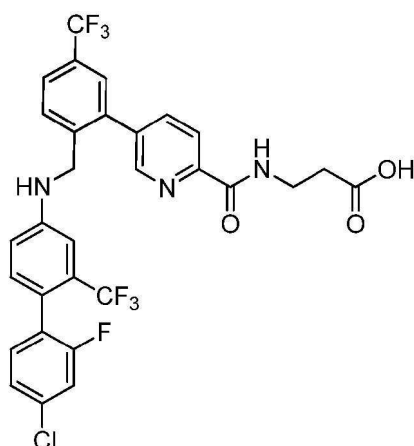
Ejemplo 126: 3-(5-(2-(((4'-cloro-2'-fluoro-2-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40

45



50

^1H NMR (Acetona, 400MHz): δ = 8.64 (s, 1 H), 8.02 - 8.21 (m, 2 H), 7.66 - 7.87 (m, 3 H), 7.61 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.79 - 6.93 (m, 2 H), 6.68 (dd, J=8.3, 2.4 Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 3.59 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 2.57 ppm (t, 2 H); MS m/z 641 (M+H).

55

Ejemplo 127: ácido 3-(5-(2-(((2,4'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

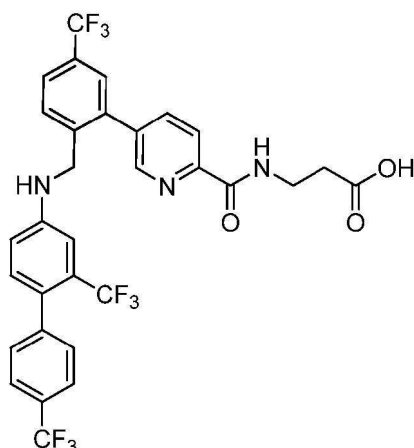
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22 sustituyendo 4-yodo-3-(trifluorometil)anilina y ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico por 4-yodoanilina y ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico, respectivamente.

25

^1H NMR (Acetona, 400MHz): δ = 8.64 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.04 - 8.12 (m, 1 H), 7.80 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.67 - 7.76 (m, 1 H), 7.61 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J=8.2, 2.1 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 6.83 - 6.91 (m, 2 H), 6.68 (dd, J=8.3, 2.4 Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 3.59 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 2.57 ppm (t, 2 H); MS m/z 657 (M+H).

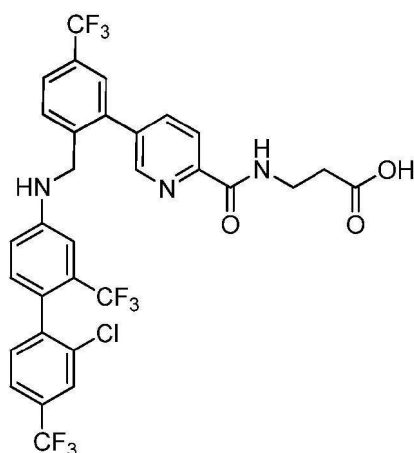
30

Ejemplo 128: ácido 3-(5-(2-(((2'-cloro-2,4'-bis(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

35

40

45



50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22 sustituyendo 4-yodo-3-(trifluorometil)anilina y ácido (2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)borónico por 4-yodoanilina y ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico, respectivamente.

55

^1H NMR (Acetona, 400MHz): δ = 8.53 - 8.72 (m, 2 H), 8.75 (s, 2 H), 8.14 (s, 1 H), 8.02 - 8.13 (m, 2 H), 7.66 - 7.84 (m, 3 H), 7.61 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=2.2 Hz, 2 H), 7.09 - 7.31 (m, 3 H), 6.79 - 6.91 (m, 3 H), 6.68 (dd, J=8.3, 2.4 Hz, 1 H), 4.39 (s, 2 H), 3.59 (t, J=6.7 Hz, 2 H), 2.57 ppm (t, J=6.6 Hz, 2 H); MS m/z 691 (M+H).

60

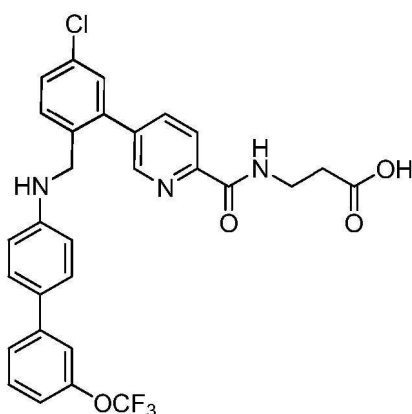
Ejemplo 129: ácido 3-(5-(5-(5-cloro-2-(((3'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

65

5

10

15



PASO A: 3-(5-(5-cloro-2-formilfenil)picolinamido)propanoato de terc-butilo

20

Se disolvieron terc-butilo 3-(5-(5-bromopicolinamido)propanoato de terc-butilo (3,4 g, 10,3 mmol), ácido (5-cloro-2-formilfenil)borónico (2,1 g, 11,3 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (840 mg, 1,0 mmol) y K₂CO₃ (3,1 g, 22,6 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml) y agua (9 ml) y se calentaron a 90° C. Después de 3 h la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, diluyó con EtOAc y agua y se separaron las capas. Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

25

PASO B: 3-(5-(2-(((4-bromofenil)amino)metil)-5-clorofenil)picolinamido)propanoato de terc-butilo

30

Se añadió NaBH(OAc)₃ sólido a una solución de DCM (10 ml) de 3-(5-(5-cloro-2-formilfenil)picolinamido)propanoato de terc-butilo (1,3 g, 3,4 mmol) y 4-bromoanilina (882 mg, 5,1 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 40 h la mezcla resultante se diluyó con DCM y Na₂CO₃ acuoso saturado y se agitó vigorosamente. Después de 5 minutos, se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con DCM. Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

35

PASO C: 3-(5-(5-cloro-2-(((3'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de terc-butilo

40

Se disolvieron 3-(5-(5-cloro-2-(((4-bromofenil)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de terc-butilo (82 mg, 0,15 mmol), ácido (3-(trifluorometoxi)fenil)borónico (41 mg, 0,20 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (18 mg, 0,02 mmol), y K₂CO₃ (55 mg, 0,40 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,5 ml) y se calentaron a 120° C en el microondas. Después de 1 h la mezcla resultante se diluyó con DCM, se secó (Na₂SO₄), se filtró a través de CELITE, y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

45

PASO D: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((3'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

50

Una solución de HCl 4M en 1,4-dioxano (3 ml, 12 mmol) se añadió a una de 3-(5-(5-cloro-2-(((3'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propano (49 mg, 0,08 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas la mezcla resultante se concentró al vacío se trituró con MeOH (0,5 ml) y éter dietílico (5 ml) y se filtró para producir el compuesto del título.

55

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.35 (s, 1 H), 8.06 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.47-7.66 (m, 7 H), 7.41 (br s, 1 H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 8 Hz, 2 H), 4.61 (s, 2H), 3.66 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.8 Hz, 2H); MS m/z 570 (M + H).

60

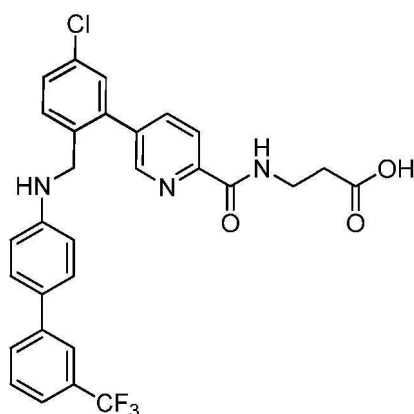
Ejemplo 130: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

65

5

10

15



20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 129 sustituyendo ácido (3-(trifluorometil)fenil)borónico por ácido (3-(trifluorometoxi)fenil)borónico.

25

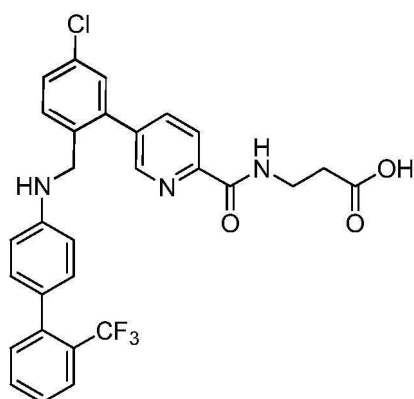
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34 (s, 1 H), 8.07 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.86-7.94 (m, 2 H), 7.75-7.83 (m, 2 H), 7.64-7.73 (m, 3 H), 7.60 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7.42 (br s, 1 H), 6.97 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 4.66 (s, 2H), 3.65 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.61 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H); MS m/z 554 (M + H).

Ejemplo 131: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40



45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 129 sustituyendo ácido (2-(trifluorometil)fenil)borónico por ácido (3-(trifluorometoxi)fenil)borónico.

50

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.38 (s, 1 H), 8.13 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.71-7.84 (m, 4 H), 7.55-7.66 (m, 2 H), 7.48 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.25 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 6.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 4.61 (s, 2H), 3.67 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H); MS m/z 554 (M + H).

Ejemplo 132: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

55

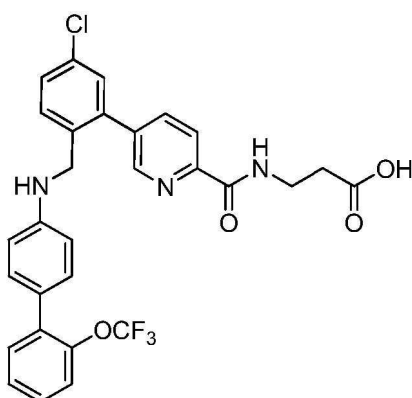
60

65

5

10

15



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 129 sustituyendo 4-yodoanilina y ácido (2- (trifluorometoxi)fenil)borónico por 4-bromoanilina y ácido (3-(trifluorometoxi)fenil)borónico, respectivamente.

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.35 (s, 1 H), 8.11 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J = 8, 2 Hz, 1 H), 7.49-7.60 (m, 3 H), 7.40-7.46 (m, 4 H), 7.01 (d, J = 8 Hz, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 3.66 (t, J = 6.6 Hz, 2 H), 2.62 (t, J = 6.6 Hz, 2 H); MS m/z 570 (M + H).

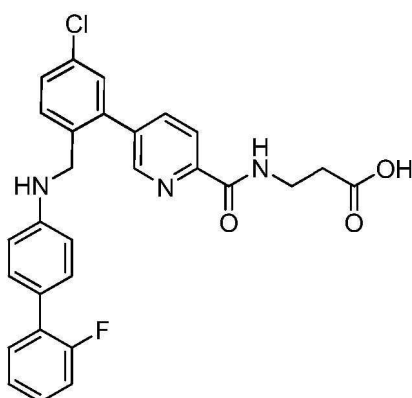
25

Ejemplo 133: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 129 sustituyendo 4-yodoanilina y ácido (2- fluorofenil)borónico por 4-bromoanilina y ácido (3-(trifluorometoxi)fenil)borónico, respectivamente.

45

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.30 (s, 1 H), 8.06 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.67 (dd, J = 8, 2 Hz, 2H), 7.39-7.55 (m, 5 H), 7.32 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 10.8, 8 Hz, 1 H), 6.92-6.98 (m, 2 H), 4.68 (s, 2H), 3.65 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 6.4 Hz, 2H); MS m/z 504 (M + H).

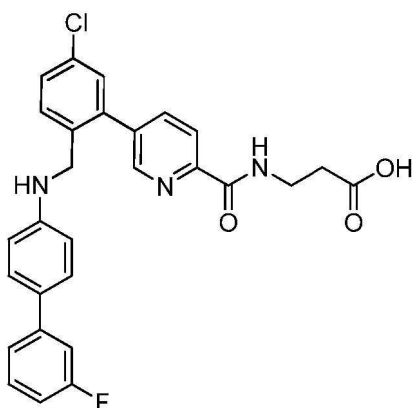
50

Ejemplo 134: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

55

60

65



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 129 sustituyendo 4-yodoanilina y ácido (3- fluorofenil)borónico por 4-bromoanilina y ácido (3-(trifluorometoxi)fenil)borónico, respectivamente.

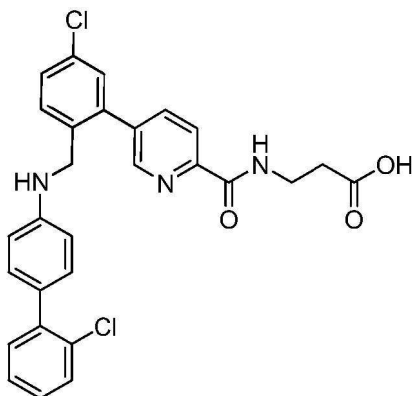
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.29 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.64-7.74 (m, 2 H), 7.55 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.35-7.54 (m, 4H), 7.11-7.18 (m, 1 H), 6.94 (d, J = 8 Hz, 2 H), 4.67 (s, 2H), 3.66 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H); MS m/z 504 (M + H).

Ejemplo 135: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

10

15

20



25

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 129 sustituyendo 4-yodoanilina y ácido (2-clorofenil)borónico por 4-bromoanilina y ácido (3-(trifluorometoxi)fenil)borónico, respectivamente.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.32 (br s, 1 H), 8.09 (br s, 1 H), 7.61-7.85 (m, 3 H), 7.33-7.55 (m, 5 H), 6.96 (d, J = 8 Hz, 2 H), 4.67 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 2.61 (m, 2H); MS m/z 520 (M + H).

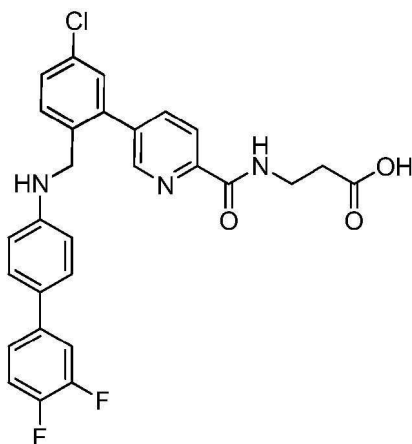
30

Ejemplo 136: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

35

40

45



50

PASO A: 3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-amina

Se disolvieron 4-yodoanilina (800 mg, 3,7 mmol), ácido (3,4-difluorofenil)borónico (1,2 g, 7,3 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (267 mg, 0,4 mmol) y K₂CO₃ acuoso 2M (3,7 ml, 7,3 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y se calentaron a 80° C. Después de 2 h la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se separaron las capas. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

55

PASO B: 3-(5-(5-cloro-2-(((3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se añadió NaBH(OAc)₃ sólido (116 mg, 0,55 mmol) a una solución de DCM (1 ml) de 3-(5-(5-cloro-2-formilfenil)picolinamido)propanoato de etilo (95 g, 0,27 mmol), y 4-bromoanilina (882 mg, 5,1 mmol), y 3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-amina (73 mg, 0,36 mmol), y 1 gota de AcOH y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h la mezcla resultante se diluyó con DCM y Na₂CO₃ acuoso saturado y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

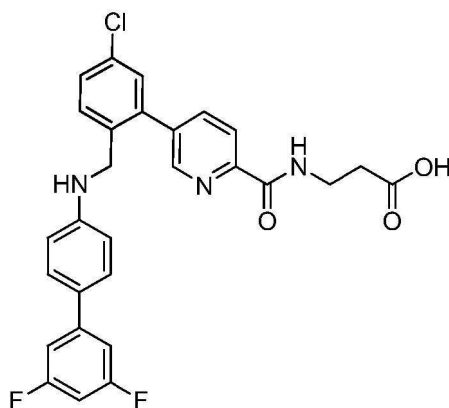
60

65

PASO C: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

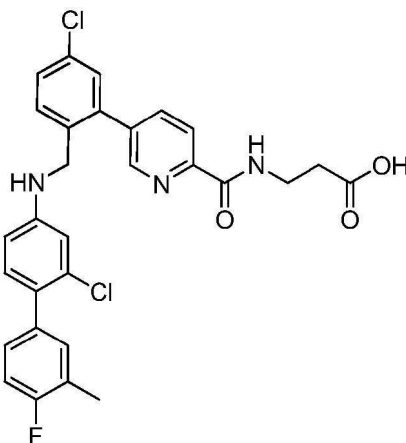
Se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (2,0 ml, 2,0 mmol) a una solución de THF (1 ml) y MeOH (5 ml) de 3-(5-(5-cloro-2-(((3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (50 mg, 0,09 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 55° C. Después de 10 minutos la mezcla resultante se neutralizó con HCl acuoso 2M, se concentró y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se concentraron y purificaron por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.56 (s, 1 H), 8.50 (t, 1 H), 8.28 (br, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.22-7.31 (4H), 7.09-7.19 (2H), 6.51 (d, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.77 (dt, 2H), 2.73 (t, 2H); MS m/z 522 (M+H).

Ejemplo 137: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((3',5'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 136 sustituyendo ácido (3,5-difluorofenil)borónico por ácido (3,4-difluorofenil)borónico.

¹H NMR (CDCl₃): δ 8.55 (br, 2H), 8.51 (t, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 7.85 (dd, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.38 (dd, 1 H), 7.32 (d, 2H), 7.25 (t, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.65 (t, 1 H), 6.51 (d, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.77 (dt, 2H), 2.72 (t, 2H); MS m/z 522 (M+H).

Ejemplo 138: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2,2'-dicloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 136 sustituyendo 4-bromo-3-cloroanilina y ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico por 4-yodoanilina y ácido (3,4-difluorofenil)borónico, respectivamente.

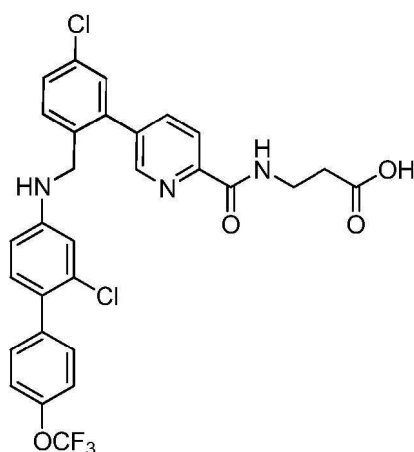
¹H NMR (CDCl₃): δ 8.36 (br, 2H), 7.97 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 6.98-7.08 (3H), 6.90 (dd, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.44 (s, 1 H), 6.29 (d, 1 H), 4.00 (br, 2H), 3.54 (br, 2H), 2.42 (br, 2H), 2.19 (s, 3H); MS m/z 552 (M+H).

Ejemplo 140: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2-cloro-4'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 136 sustituyendo 4-bromo-3-cloroanilina y ácido (4-(trifluorometoxi)fenil)borónico por 4-yodoanilina y ácido (3,4-difluorofenil)borónico, respectivamente.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.65 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.45 (dd, 1 H), 7.41 (d, 2H), 7.35 (d, 1 H), 7.24 (d, 2H), 7.01 (d, 1 H), 6.51 (dd, 1H), 6.42 (dd, 1 H), 4.17 (s, 2H), 3.67 (br, 2H), 2.54 (br, 2H); MS m/z 604 (M+H).

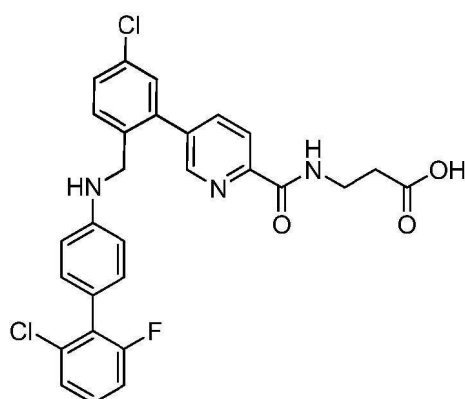
25

Ejemplo 141: ácido 3-(5-(5-cloro-2-((2'-cloro-6'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40



45

El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 136 sustituyendo ácido (2-cloro-6-fluorofenil)borónico por ácido (3,4-difluorofenil)borónico.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.55 (d, 1 H), 8.52 (t, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 8.03 (br, 1 H), 7.85 (dd, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.37 (dd, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.27-7.31 (2H), 7.24 (d, 1 H), 7.13 (m, 1 H), 7.00 (t, 1 H), 6.51 (d, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.77 (dt, 2H), 2.73 (t, 2H); MS m/z 538 (M+H).

50

Ejemplo 142: ácido 3-(5-(5-cloro-2-((2'-cloro-4'-fluoro-2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

55

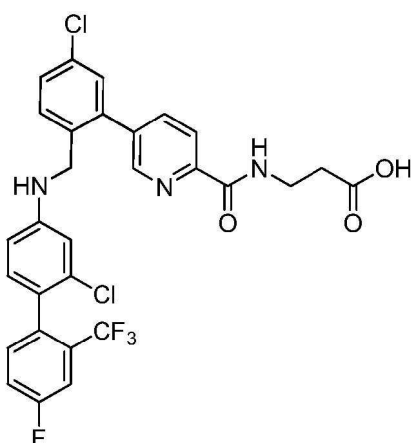
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 136 sustituyendo 4-bromo-3-cloroanilina y ácido (4-fluoro-2-trifluorometil)fenil)borónico por 4-yodoanilina y ácido (3,4-difluorofenil)borónico, respectivamente.

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD): δ 8.66 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.99 (dd, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.46 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.27 (m, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 4.18 (s, 2H), 3.69 (t, 2H), 2.65 (t, 2H); MS m/z 606 (M+H).

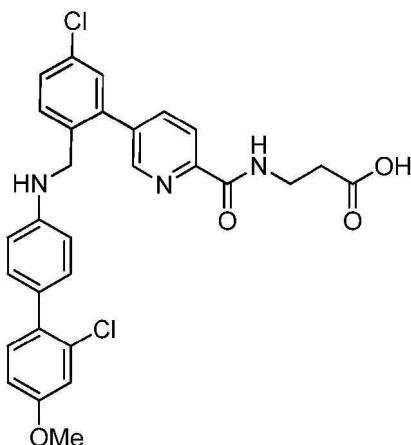
25

Ejemplo 143: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2'-cloro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40



45

El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 136 sustituyendo ácido (2-cloro-4-metoxifenil)borónico por ácido (3,4-difluorofenil)borónico.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.58 (d, 1 H), 8.49 (t, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 7.88 (dd, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.40 (dd, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.17-7.22 (3H), 6.97 (d, 1 H), 6.82 (dd, 1 H), 6.52 (d, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (dt, 2H), 2.74 (t, 2H); MS m/z 550 (M+H).

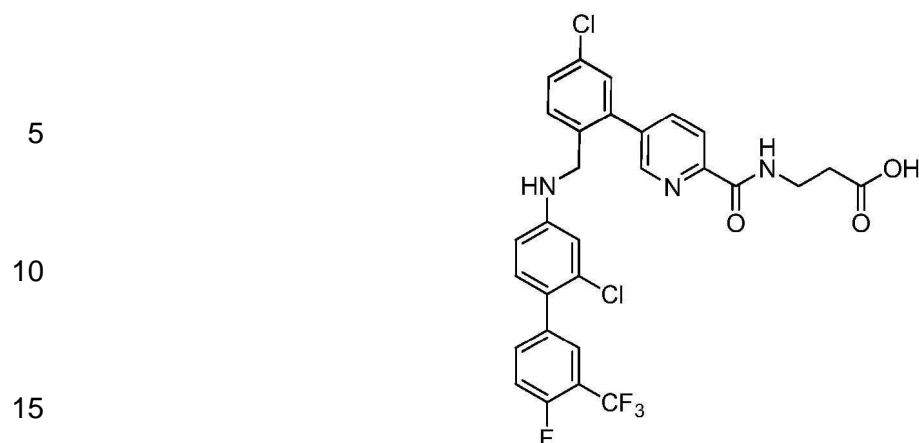
50

Ejemplo 144: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2'-cloro-4'-fluoro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

55

60

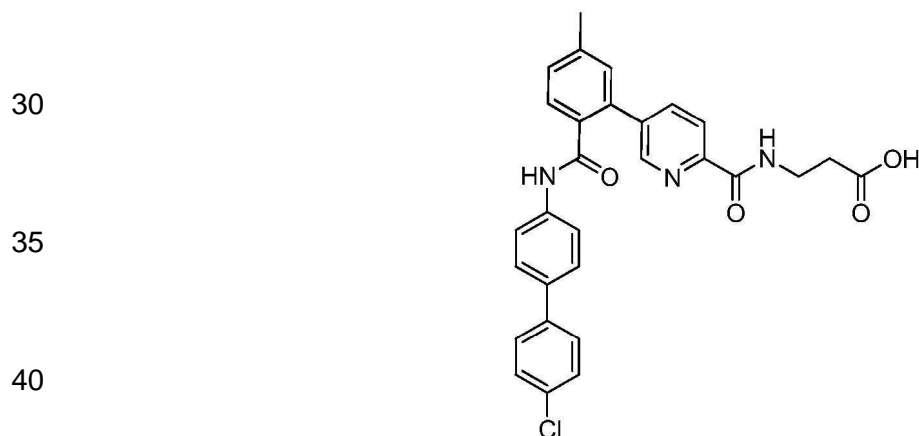
65



20 El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 136 sustituyendo 4-bromo-3-cloroanilina y ácido (4-fluoro-3-trifluorometil)fenil)borónico por 4-yodoanilina y ácido (3,4-difluorofenil)borónico, respectivamente.

25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.57 (d, 1 H), 8.46 (t, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 7.87 (dd, 1 H), 7.60 (dd, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 6.42 (dd, 1 H), 4.18 (s, 2H), 3.80 (dt, 2H), 2.76 (t, 2H); MS m/z 606 (M+H).

30 **Ejemplo 145: ácido 3-(5-(2-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoi)-5-metilfenil)picolinamido)propanoico**



45 **PASO A: 2-bromo-N-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)-4-metilbenzamida**

Se disolvieron 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina (159 mg, 0,78 mmol), ácido 2-bromo-4-metilbenzoico (140 mg, 0,65 mmol), EDC (125 mg, 0,65 mmol), HOBt (100 mg, 0,65 mmol), y diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,30 mmol) en THF (2,6 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h la mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

50 **PASO B: 3-(5-(2-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoi)-5-metilfenil)picolinamido)propanoato de etilo**

Se disolvieron 2-bromo-N-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)-4-metilbenzamida (50 mg, 0,13 mmol), 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)propanoato de etilo (68 g, 0,16 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 0,01 mmol) y K₂CO₃ acuoso 2M (0,13 ml g, 0,25 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y la mezcla resultante se calentó a 85° C. Después de 16 h la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se purificó directamente cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

60 **PASO C: ácido 3-(5-(2-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoi)-5-metilfenil)picolinamido)propanoico**

Se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (2,0 ml, 2,0 mmol) a una solución de THF (1 ml) y MeOH (5 ml) de 3-(5-(2-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoi)-5-metilfenil)picolinamido)propanoato de etilo (50 mg, 0,09 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 55° C. Después de 10 minutos la mezcla resultante se neutralizó con HCl acuoso 2M, se concentró y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se concentraron y purificaron por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

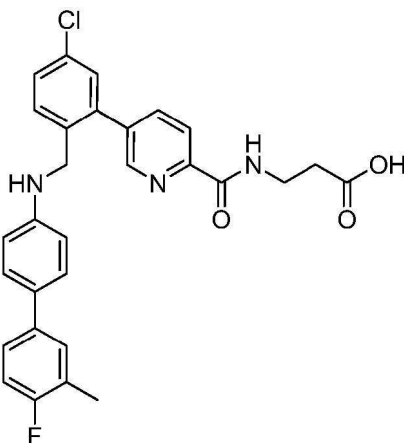
¹H NMR (CD₃OD): δ 8.68 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 8.01 (dd, 1 H), 7.52-7.64 (7H), 7.38-7.43 (4H), 3.65 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.48 (s, 3H); MS m/z 514 (M+H).

5 **Ejemplo 146: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((4'-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico**

10

15

20



25 **PASO A: 3-(5-bromopicolinamido)propanoato de metilo**

Se añadió Et₃N puro (5,2 ml, 37,5 mmol) a una mezcla de DCM (50 ml) de ácido 5-bromopicolínico (5,1 g, 25,0 mmol), hidrocloreto de éster metil de beta-alanina (4,2 g, 30,0 mmol), y EDCI (5,8 g, 30 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 24 h la mezcla resultante se vertió en CH₂Cl₂/H₂O (50 ml/50 ml). Se extrajo la capa acuosa con CH₂Cl₂ (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron, y se purificaron por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

35 **PASO B: 3-(5-(5-cloro-2-formilfenil)picolinamido)propanoato de metilo**

Se disolvieron 3-(5-bromopicolinamido)propanoato de metilo (2,0 g, 7,0 mmol), ácido (5-cloro-2-formilfenil)borónico (1,4 g, 7,7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (572 mg, 0,7 mmol), y K₂CO₃ (2,1 g, 15,4 mmol) en 1,4-dioxano (24 ml) y agua (6 ml) y se calentaron a 90° C. Después de 24 h la mezcla resultante se vertió en EtOAc/H₂O (30 ml, 30 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron, y se purificaron por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

40 **PASO C: 3-(5-(5-cloro-2-(((4-yodofenil)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de metilo**

Se añadió NaBH(OAc)₃ sólido (1,3 g, 6,0 mmol) a una solución de DCM (6 ml) de 3-(5-(5-cloro-2-formilfenil)picolinamido)propanoato de metilo (1,0 g, 3,0 mmol) y 4-yodoanilina (723 mg, 3,3 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h la mezcla resultante se diluyó con DCM y Na₂CO₃ acuoso saturado y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron, y se purificaron por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

50 **PASO D: 3-(5-(5-cloro-2-(((4'-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de metilo**

Se disolvieron 3-(5-(5-cloro-2-(((4-yodofenil)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de metilo (83 mg, 0,15 mmol), ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico (31 mg, 0,20 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (12 mg, 0,02 mmol), y K₂CO₃ (55 mg, 0,40 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,5 ml) y se calentaron a 90° C. Después de 1,5 h la mezcla resultante se diluyó con DCM, se secó (Na₂SO₄), se concentró, y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

60 **PASO E: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((4'-fluoro-3'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico**

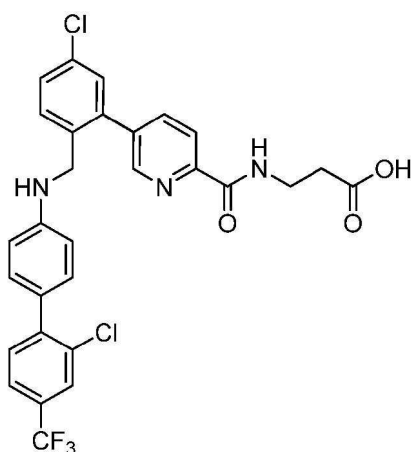
Se añadió una solución acuosa 1 M de LiOH (2,0 ml, 2,0 mmol) a una solución de THF (2,0 ml) y MeOH (0,5 ml) de 3-(5-(5-cloro-2-(((3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (32 mg, 0,06 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. después de 1 h la mezcla resultante se neutralizó con HCl acuoso 2M, se diluyó con DCM y agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con

65

DCM y se secaron los extractos combinados (Na_2SO_4), y se concentraron. El producto se disolvió en Et_2O (5-7 ml) y después se añadió heptano (25 ml). La mezcla resultante se contrajo lentamente a alrededor de la mitad del volumen (15 ml). El sólido se recogió por filtración, se lavó con heptano (3 ml x 2) y se secó al vacío para producir el compuesto del título.

^1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.57- 8.60 (br s, 1 H), 8.45 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J = 2.1, 7.9 Hz, 1 H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1 H), 7.22 -7.35 (m, 7 H), 6.97-7.03 (m, 1 H), 6.53 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 3.79 (q, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.75 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.30 (s, 3 H); MS m/z 519 (M+H).

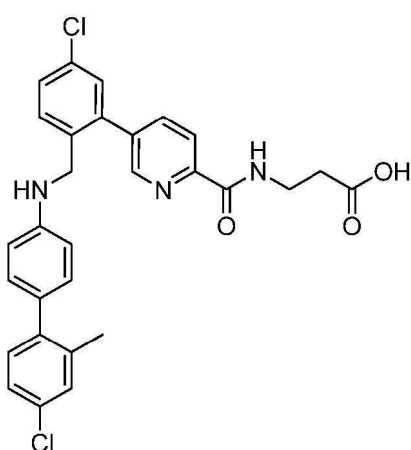
Ejemplo 147: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2'-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico



El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 146 sustituyendo ácido (2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)borónico por ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico.

^1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.59 (s, 1 H), 8.46 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.87-7.92 (m, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.48-7.55 (m, 2 H), 7.37-7.46 (m, 2 H), 7.20-7.32 (m, 4 H), 6.55 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 4.20 (s, 2 H), 3.80 (q, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.76 (t, J = 6.1 Hz, 2 H); MS m/z 589 (M+H).

Ejemplo 148: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico



El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 146 sustituyendo ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico por ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico.

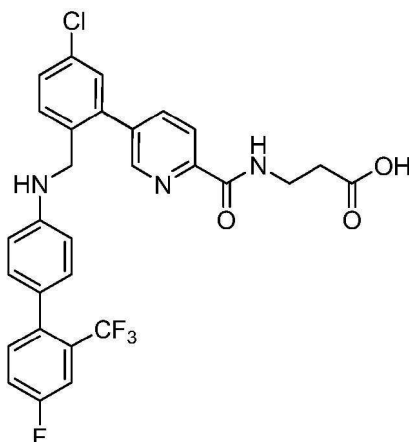
^1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.57-8.60 (m, 1 H), 8.46 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J = 2.0, 8.1 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1 H), 7.20-7.31 (m, 3 H), 7.04 - 7.18 (m, 4 H), 6.52 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 3.79 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H); MS m/z 535 (M+H).

Ejemplo 149: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((4'-fluoro-2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)nicolinamido)propanoico

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 146 sustituyendo ácido (4-fluoro-2-trifluorometil)fenil)borónico por ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico.

25

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.55-8.62 (m, 1 H), 8.46 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J = 2.1, 7.9 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.42 (td, J = 2.2, 8.3 Hz, 2 H), 7.16-7.32 (m, 4 H), 7.02-7.11 (m, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.44-6.54 (m, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.19 (s, 2 H), 3.80 (q, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2 H); MS m/z 573 (M+H).

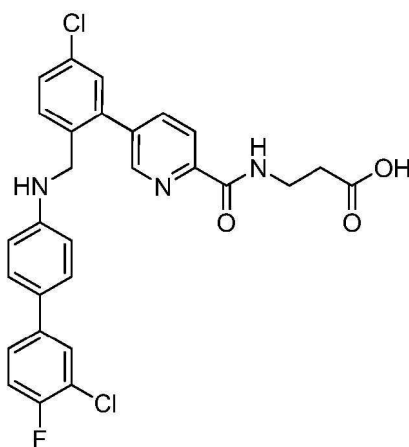
Ejemplo 150: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40

45



50

El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 146 sustituyendo ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico por ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico.

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.58 (s, 1 H), 8.46 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1 H), 7.46-7.54 (m, 2 H), 7.38-7.44 (m, 1 H), 7.23-7.35 (m, 5 H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 6.53 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.19 (s, 2 H), 3.79 (q, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.75 (t, J = 6.0 Hz, 2 H); MS m/z 539 (M+H).

Ejemplo 151: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((4'-fluoro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

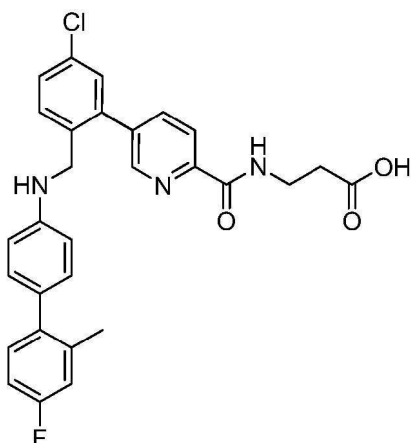
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 146 sustituyendo ácido (4-fluoro-2-metilfenil)borónico por ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico.

25

^1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.59 (s, 1 H), 8.46 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J = 1.8, 7.9 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 1.7, 8.3 Hz, 1 H), 7.23-7.33 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 6.1, 8.3 Hz, 1 H), 7.01-7.08 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.82-6.96 (m, 2 H), 6.48-6.56 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 3.79 (q, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.24 (s, 3 H); MS m/z 519 (M+H).

25

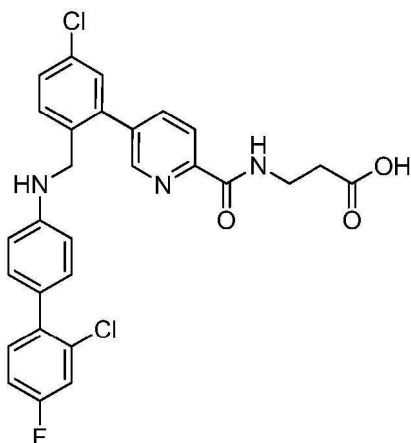
Ejemplo 152: ácido 3-(5-(5-cloro-2-((2'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40

45



50

El compuesto del título se preparó como en el ejemplo 146 sustituyendo ácido (2-cloro-4-fluorofenil)borónico por ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico.

^1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.58 (s, 1 H), 8.46 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1 H), 7.14-7.33 (m, 6 H), 6.99 (td, J = 2.6, 8.3 Hz, 1 H), 6.55 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 4.19 (s, 2 H), 3.79 (q, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2 H); MS m/z 539 (M+H).

55

Ejemplo 153: ácido 3-(5-(5-cloro-2-((4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)fenil)nicolinamido)propanoico

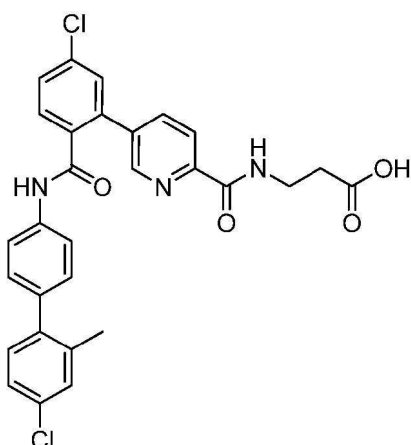
60

65

5

10

15

**PASO A: 4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina**

20

Se disolvieron 4-yodoanilina (3,3 g, 15,0 mmol), ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico (3,3 g, 19,5 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,22 g, 1,5 mmol), y K₂CO₃ (4,1 g, 30 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y se calentaron a 90° C. Después de 2 h la mezcla resultante se diluyó con EtOAc y agua y se separaron las capas. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

25

PASO B: 3-(5-(5-cloro-2-((4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

30

Se añadió Et₃N puro (0,14 ml, 1,0 mmol) a una mezcla de DCM (5 ml) de ácido 2-(6-((2-carboxietil)carbamoil)piridin-3-il)-4-clorobenzoico (226 mg, 0,6 mmol), 4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina (109 mg, 0,5 mmol), y EDCI (192 mg, 1,0 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h la mezcla resultante se purificó directamente para producir el compuesto del título.

PASO C: ácido 3-(5-(5-cloro-2-((4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)fenil)picolinamido)propanoico

35

Se añadió una solución acuosa 1 M de LiOH (2,0 ml, 2,0 mmol) a una solución de THF (4,0 ml) y MeOH (1,0 ml) de 3-(5-(5-cloro-2-((4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (100 mg, 0,17 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h la mezcla resultante se neutralizó con HCl acuoso 2M, se diluyó con EtOAc y agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄), y se concentraron. El compuesto del título se re-solidificó a partir de CH₂Cl₂/heptano (ca. 1/9) y se secó al vacío.

40

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10.60 (s, 1 H), 8.87 (br. s., 1 H), 8.69 (s, 1 H), 8.07 (s, 2 H), 7.65-7.81 (m, 3 H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.38 (br. s., 1 H), 7.23-7.34 (m, 3 H), 7.20 (s, 1 H), 3.48 (br. s., 3 H), 2.54 (br s, 2 H), 2.22 (s, 3 H); MS m/z 549 (M+H).

45

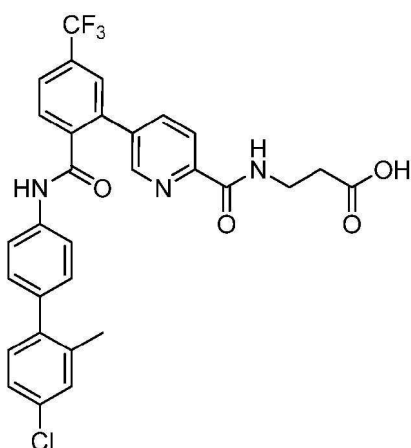
Ejemplo 154: ácido 3-(5-(2-((4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

50

55

60

65



PASO A: ácido 2-(6-((3-etoxi-3-oxopropil)carbamoil)piridin-3-il)-4-(trifluorometil)benzoico

Se disolvieron ácido 2-bromo-4-(trifluorometil)benzoico (538 mg, 2,0 mmol), 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)propanoato de etilo (1,0 g, 3,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (163 mg, 0,2 mmol), y K₂CO₃ (1,1 g, 8,0 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (4 ml) y se calentaron a 90° C. Después de 3 h la mezcla resultante se diluyó con EtOAc y agua y se añadió HCl acuoso 2N hasta que el pH de la capa acuosa fue ca. 3-4. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron para producir el compuesto del título, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

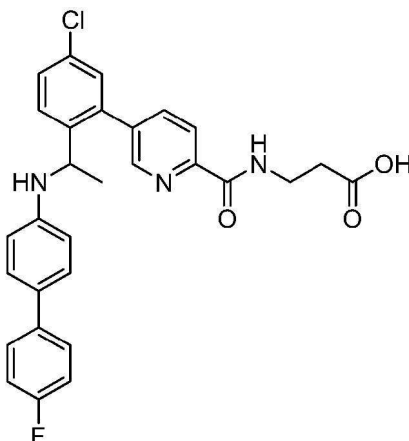
PASO B: 3-(5-(2-((4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se añadió Et₃N puro (0,28 ml, 2,0 mmol) a una mezcla de DCM (3 ml) de ácido 2-(6-((3-etoxi-3-oxopropil)carbamoil)piridin-3-il)-4-(trifluorometil) benzoico (~ 40% de pureza) (616 mg, 0,6 mmol), 4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina (109 mg, 0,5 mmol), y EDCI (383 mg, 2,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h la mezcla resultante se purificó directamente por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO C: ácido 3-(5-(2-((4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)fenil) picolinamido)propanoico

Se añadió una solución acuosa 1 M de LiOH (1,0 ml, 1,0 mmol) a una solución de THF (2,0 ml) y MeOH (0,5 ml) de 3-(5-(2-((4'-cloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)fenil) picolinamido)propanoato de etilo (85 mg, 0,14 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h la mezcla resultante se neutralizó con HCl acuoso 2M, se diluyó con EtOAc y agua y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄), y se concentraron. El compuesto del título se re-solidificó a partir de CH₂Cl₂/heptano (ca. 1/9) y se secó al vacío.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 12.28 (br. s., 1 H), 10.70 (s, 1 H), 8.87 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.73 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.11-8.17 (m, 1 H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.97-8.03 (m, 2 H), 7.90-7.97 (m, 1 H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.24-7.33 (m, 3 H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 3.50 (q, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.51 - 2.55 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H); MS m/z 583 (M+H).

Ejemplo 155: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(1-((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)etil)fenil)picolinamido)propanoico**PASO A: 1-(2-bromo-4-clorofenil)etanol**

Se añadió NaBH₄ sólido (354 mg, 9,4 mmol) a una solución de THF (5 ml) y MeOH (15 ml) a 0° C de 1-(2-bromo-4-clorofenil)etanol (1,8 g, 7,8 mmol). Después de 30 minutos se añadió lentamente HCl acuoso 2N, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO B: N-(1-(2-bromo-4-clorofenil)etil)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-amina

Se añadió cloruro de metanosulfonilo puro (0,18 ml, 2,4 mmol) a una solución de DCM a 0° C (20 ml) de 1-(2-bromo-4-clorofenil)etanol (558 mg, 2,4 mmol) y Et₃N (0,36 ml, 2,6 mmol) y se permitió que la mezcla resultante calentase a temperatura ambiente gradualmente. Después de 30 minutos se añadieron secuencialmente Et₃N (0,36 ml, 2,6 mmol) y 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-amina (444 g, 2,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h

la mezcla resultante se concentró y purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO C: 3-(5-(5-cloro-2-(1-((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)etil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

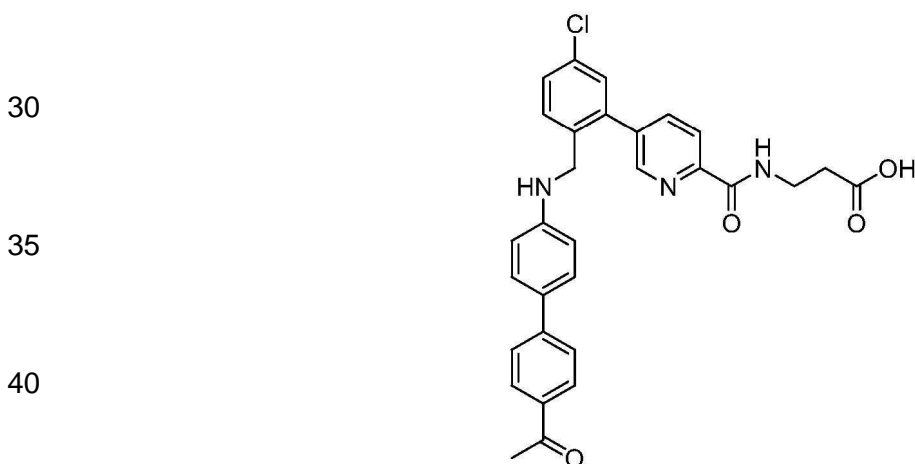
5 Se disolvieron N-(1-(2-bromo-4-clorofenil)etil)-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-amina (138 mg, 0,34 mmol), 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)propanoato de etilo (142 mg, 0,41 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (37 mg, 0,05 mmol), y K₂CO₃ (108 g, 0,78 mmol) en DMF húmedo (3 ml) y agua (4 ml) y se calentó a 90° C. Después de 16 h la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de CELITE y el filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO D: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(1-((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)etil)fenil)picolinamido)propanoico

15 Se añadió una solución de NaOH acuoso 3M (0,20 ml, 0,60 mmol) a una solución de THF (1,0 ml) y MeOH (1,5 ml) de 3-(5'-cloro-2'-(1-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)etil)-[1,1'-bifenil]-4-ilcarboxamidopropanoato de etilo (56 mg, 0,10 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h la mezcla resultante se acidificó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir el compuesto del título.

20 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.58 (br.s., 1 H), 8.47 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J = 2.0, 8.1 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.34 - 7.45 (m, 3 H), 7.22 - 7.31 (m, 3 H), 7.19 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.04 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.37 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.44 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 3.80 (q, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.76 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 1.40 ppm (d, J = 6.6 Hz, 3 H). MS m/z 518 (M+H).

Ejemplo 156: ácido 3-(5-(2-(((4'-acetil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico



PASO A: 3-(5-(5-cloro-2-formilfenil)picolinamido)propanoato de etilo

45 Se disolvieron 3-(5-bromopicolinamido)propanoato de etilo (2,2 g, 7,3 mmol), ácido (5-cloro-2-formilfenil)borónico (1,4 g, 7,7 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (810 mg, 1,1 mmol), y K₂CO₃ (2,3 g, 16,9 mmol) y PdCl₂(dppf) en DMF húmedo (10 ml) y la mezcla resultante se calentó a 90° C. Después de 16 h la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de CELITE y el filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO B: 3-(5-(2-(((4-bromofenil)amino)metil)-5-clorofenil)picolinamido)propanoato de etilo

55 Se añadió NaBH₄ sólido (709 mg, 3,3 mmol) a una solución de DCE (8 ml) de 3-(5-(5-cloro-2-formilfenil)picolinamido)propanoato de etilo (603 mg, 1,7 mmol), 4-bromoanilina (287,6 mg, 1,67 mmol) y HOAc (0,10 ml, 1,7 mmol) la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

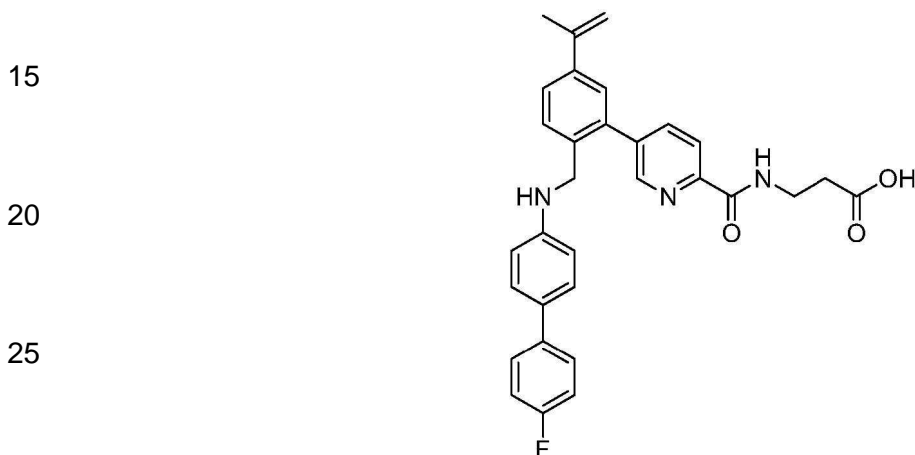
PASO C: ácido 3-(5-(2-(((4'-acetil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico

65 Se disolvieron 3-(5-(2-(((4-bromofenil)amino)metil)-5-clorofenil)picolinamido)propanoato de etilo (84 mg, 0,16 mmol), ácido (4-acetilfenil)borónico (32 mg, 0,20 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (18 mg, 0,02 mmol), Na₂CO₃ acuoso 2 M (0,22 ml, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 ml) y la mezcla resultante se calentó a 90° C. Después de 16 h la mezcla

resultante se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 2N, se filtró a través de CELITE y el filtrado se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

5 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.54 - 8.59 (m, 1 H), 8.47 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.87 (dd, J = 2.0, 8.1 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.37 - 7.42 (m, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 6.54 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 4.19 (s, 2 H), 3.77 (q, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.02 - 2.07 ppm (m, 2 H). MS m/z 528 (M+H).

10 **Ejemplo 157: ácido 3-(5-(2-(((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(prop-1-en-2-il)fenil)picolinamido)propanoico**



30 **PASO A: 3-(5-(2-formil-5-(prop-1-en-2-il)fenil)picolinamido)propanoato**

Se disolvieron 3-(5-(5-cloro-2-formilfenil)picolinamido)propanoato de etilo (180 mg, 0,50 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (126 mg, 0,75 mmol), Pd(OAc)₂ (11 mg, 0,05 mmol), S-PHOS (41 mg, 0,10) K₃PO₃ (318 mg, 1,50 mmol) en tolueno (2 ml) y la mezcla resultante se calentó a 90° C. Después de 16 h la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

40 **PASO B: 3-(5-(2-(((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(prop-1-en-2-il)fenil)picolinamido)propanoato de etilo**

Se añadió NaBH(OAc)₄ sólido (114 mg, 0,54 mmol) a una solución de DCE (8 ml) de 3-(5-(2-(((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(prop-1-en-2-il)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (99 mg, 0,27 mmol), 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-amina (50 mg, 0,27 mmol) y HOAc (0,02 ml, 0,27 mmol) la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

50 **PASO C: ácido 3-(5-(2-(((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(prop-1-en-2-il)fenil)picolinamido)propanoico**

Se añadió una solución de NaOH acuoso 3M (0,32 ml, 0,97 mmol) a una solución de THF (1,0 ml) y MeOH (1,5 ml) de 3-(5-(2-(((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(prop-1-en-2-il)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (87 mg, 0,16 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h la mezcla resultante se acidificó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

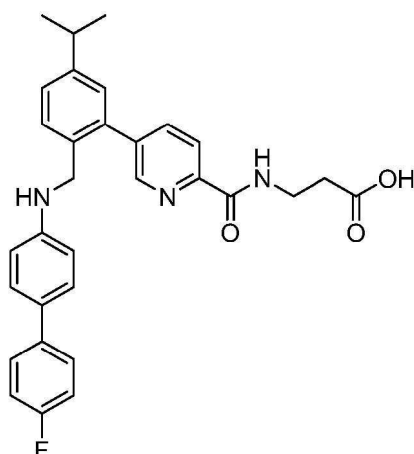
60 ¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.61 (br. s., 1 H), 8.47 (m, 1 H), 8.24 (m, 1 H), 7.92 (m, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 7.43 (m, 2 H), 7.33 (m, 3 H), 7.05 (m, 2 H), 6.56 (m, 2 H), 5.42 (br. s., 1 H), 5.14 (br. s., 1 H), 4.20 (br. s., 2 H), 3.78 (m, 2 H), 2.74 (m, 2 H), 2.17 ppm (s, 3 H). MS m/z 510 (M+H).

65 **Ejemplo 158: ácido 3-(5-(2-(((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-isopropilfenil)picolinamido)propanoico**

5

10

15



20

Se sometió a reflujo una mezcla de ácido 3-(5-(2-(((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(prop-1-en-2-il)fenil)picolinamido)propanoico (46 mg, 0,09 mmol), formiato de amonio (57 mg, 0,91 mmol) y Pd-C al 10% (10 mg, 0,01 mmol) en MeOH (5 ml). Después de 1 h, la mezcla resultante se filtró a través de celite con DCM-MeOH. El filtrado se concentró y purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

25

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CLOROFORMO- d) δ = 8.61 (br. s., 1 H), 8.47 (m, 1 H), 8.23 (m, 1 H), 7.92 (m, 1 H), 7.39 - 7.60 (m, 3 H), 7.32 (m, 3 H), 7.14 (br. s., 1 H), 7.06 (m, 2 H), 6.57 (m, 2 H), 4.18 (br. s., 2 H), 3.77 (m, 2 H), 2.96 (m, 1 H), 2.74 (m, 2 H), 1.28 ppm (s, 6 H). MS m/z 512 (M+H).

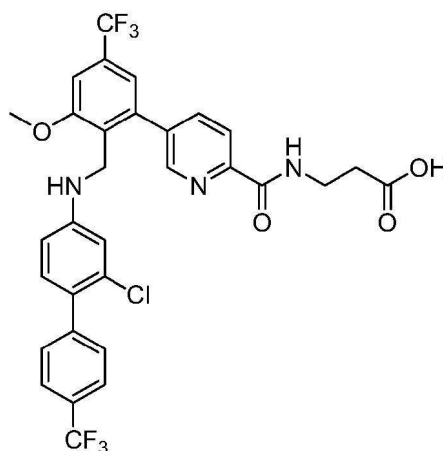
30

Ejemplo 159: ácido 3-(5-(2-(((2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

35

40

45



50

PASO A: 2-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina

55

Se disolvieron 4-bromo-3-cloroanilina (2,1 g, 10,2 mmol), ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico (2,7 g, 14,2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (744 mg, 1,0 mmol), Na₂CO₃ acuoso 2 M (15,3 ml, 30,5 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y la mezcla resultante se calentó a 90° C. Después de 16 h la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se añadió éter dietílico. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título.

60

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

Se añadió una solución de BuLi 2M (2,07 ml, 4,3 mmol) a una solución de THF a 78° C (20 ml) de 1-cloro-3-metoxi-5-(trifluorometil) benceno (870 mg, 4,1 mmol). Después de 45 minutos se añadió DMF puro (0,39 ml, 5,0 mmol), y se permitió que la solución resultante calentase a 0° C gradualmente, se extinguió con solución de NH₄Cl, y se extrajo con éter dietílico. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

65

PASO C: 3-(5-(2-formil-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se disolvieron 2-cloro-6-metoxi-4-(trifluorometil)benzaldehído (272,1 mg, 1,14 mmol), 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)propanoato de etilo (516,2 mg, 1,48 mmol), SPhos (140,5 mg, 0,34 mmol), Pd(OAc)₂ (38,4 mg, 0,17 mmol) y K₃PO₄ (726,3 mg, 3,42 mmol) en PhME húmedo (8 ml) y la mezcla resultante se calentó a 90° C. Después de 16 h la mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

PASO D: 3-(5-(2-(((2-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

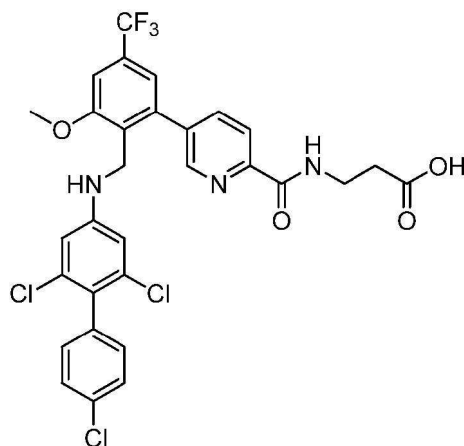
Se añadió NaBH(OAc)₄ sólido (74 mg, 0,35 mmol) a una solución de DCE (1 ml) de 3-(5-(2-formil-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (98 mg, 0,23 mmol), 2-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina (63 mg, 0,23 mmol) y HOAc (0,01 ml, 0,23 mmol) la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

PASO E: ácido 3-(5-(2-(((2-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

Se añadió una solución de NaOH acuoso 3M (0,16 ml, 0,49 mmol) a una solución de THF (1,0 ml) y MeOH (1,5 ml) de 3-(5-(2-(((2-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (56 mg, 0,08 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h la mezcla resultante se acidificó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.60 (s, 1 H), 8.41 - 8.52 (m, 1 H), 8.27 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.57 - 7.69 (m, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.46 - 7.56 (m, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 6.41 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.21 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.79 (q, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.75 ppm (t, J = 5.9 Hz, 2 H). MS m/z 652 (M+H).

Ejemplo 160 ácido 3-(5-(3-metoxi-2-(((2,4',6-tricloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico



PASO A: 2,4',6-tricloro-[1,1'-bifenil]-4-amina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 159 sustituyendo 4-bromo-3,5-dicloroanilina y ácido (4-clorofenil)borónico por 4-bromo-3-cloroanilina y ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico, respectivamente.

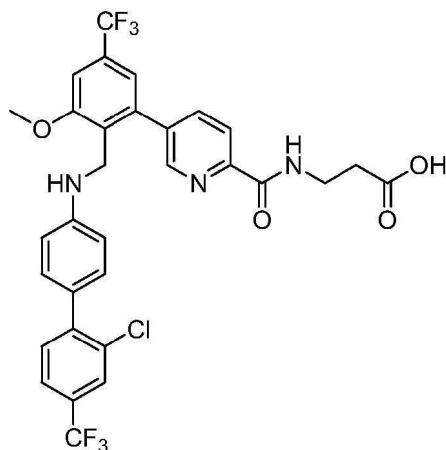
PASO B: ácido 3-(5-(3-metoxi-2-(((2,4',6-tricloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 159 sustituyendo 2,4',6-tricloro-[1,1'-bifenil]-4-amina por 2-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina.

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.58 (s, 1 H), 8.47 (m, 1 H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.90 (d, J =

7.8 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.10 - 7.21 (m, 3 H), 6.44 (s, 2 H), 4.19 (s, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.79 (q, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.75 ppm (t, J = 5.5 Hz, 2 H). MS m/z 652 (M+H).

Ejemplo 161: ácido 3-(5-(2-(((2'-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico



PASO A: 2'-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina

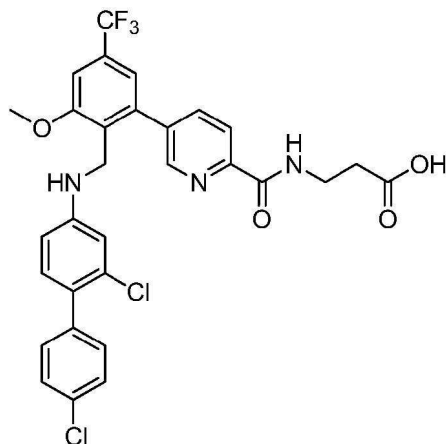
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 159 sustituyendo 4-bromoanilina y ácido (2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)borónico por 4-bromo-3-cloroanilina y ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico, respectivamente.

PASO B: ácido 3-(5-(2-(((2'-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 159 sustituyendo 2'-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina por 2-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina.

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.62 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.46 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J = 2.2, 8.1 Hz, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.48 - 7.56 (m, 1 H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.17 - 7.23 (m, 2 H), 6.50 - 6.59 (m, 2 H), 4.22 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.79 (q, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.75 ppm (t, J = 6.1 Hz, 2 H). MS m/z 652 (M+H).

Ejemplo 162: ácido 3-(5-(2-(((2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico



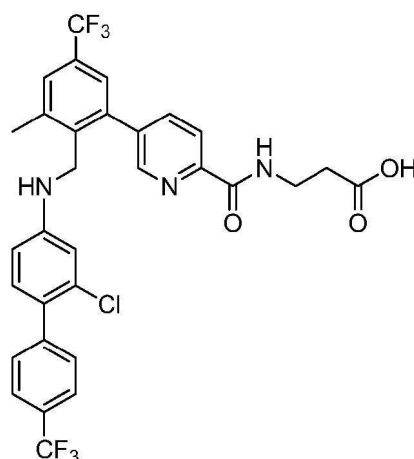
PASO A: 2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 159 sustituyendo ácido (4-clorofenil)borónico por ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico.

PASO B: ácido -((5-(2-(((2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 159 sustituyendo 2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina por 2-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina.

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.60 (s, 1 H), 8.46 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.29 - 7.38 (m, 4 H), 7.22 (s, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 6.39 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.20 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 3.79 (q, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.75 ppm (t, J = 6.0 Hz, 2 H). MS m/z 618 (M+H)

Ejemplo 163: ácido 3-(5-(2-(((2-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 159 sustituyendo 1,3-dicloro-5-(trifluorometil)benceno por 1-cloro-3-metoxi-5-(trifluorometil)benceno.

PASO B: 3-(5-(3-cloro-2-formil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se disolvieron 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)benzaldehído (3,2 g, 13,2 mmol), 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)propanoato de etilo (1,5 g, 4,4 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (320 mg, 0,4 mmol) y hidrato de K₃PO₄ (3,0 g, 13,2 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) y la mezcla resultante se calentó a 90° C. Después de 10 h la mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

PASO C: 3-(5-(2-formil-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se disolvieron 3-(5-(3-cloro-2-formil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido) propanoato de etilo (150 mg, 0,35 mmol), ácido metilborónico (31 mg, 0,53 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (34 mg, 0,05 mmol) y hidrato de K₃PO₄ (322 mg, 1,40 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y la mezcla resultante se calentó a 90° C. Después de 10 h la mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

PASO D: 3-(5-(2-(((2-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se disolvieron 3-(5-(2-formil-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido) propanoato de etilo (37 mg, 0,09 mmol), 2-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina (39 mg, 0,14 mmol) y HOAc (5 µl, 0,09 mmol) en EtOH (2 ml) y la mezcla resultante se calentó a 80° C. Después de 5 h la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se añadió NaCNBH₃ sólido (28 mg, 0,45 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h se añadió NH₄Cl acuoso y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

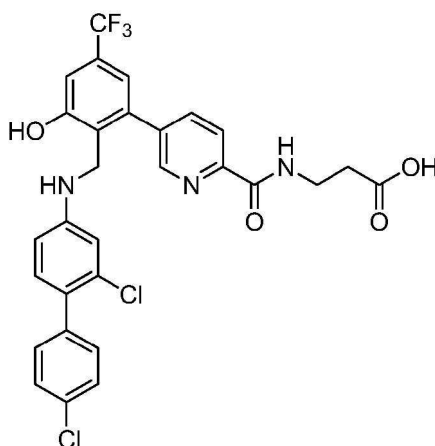
PASO E: ácido 3-(5-(2-(((2-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

Se añadió una solución de NaOH acuosa 3M (0,13 ml, 0,39 mmol) a una solución de THF (2,0 ml) y MeOH (1,0 ml) de 3-(5-(2-(((2-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)

picolinamido)propanoato de etilo (44 mg, 0,07 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h la mezcla resultante se acidificó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.59 (s, 1 H), 8.44 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J = 1.8, 7.9 Hz, 1 H), 7.62 - 7.68 (m, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.60 (s, 1 H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.42 (s, 1 H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.64 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.51 (dd, J = 2.2, 8.3 Hz, 1 H), 4.12 (s, 2 H), 3.77 (q, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.73 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.56 ppm (s, 3 H). MS m/z 636 (M+H).

Ejemplo 164: ácido 3-(5-(2-(((2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico



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

Se añadió cloro(metoxi)metano puro (1,8 ml, 23,8 mmol) a una solución de MeCN (20 ml) de 3-cloro-5-(trifluorometil)fenol (3,6 g, 18,3 mmol) y Cs₂CO₃ y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 5 h la mezcla resultante se diluyó con éter dietílico, se filtró y se concentró. El material resultante se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice, seguido por concentración para producir 1-cloro-3-(metoximetoxi)-5-(trifluorometil)benceno.

Se añadió una solución de LDA 1,6M (12,6 ml, 20,1 mmol) a una solución de THF a -78° C (50 ml) de 1-cloro-3-(metoximetoxi)-5-(trifluorometil)benceno (del anterior). Después de 30 minutos se añadió DMF puro (3,9 ml, 50,0 mmol), y se permitió que la solución resultante calentase a 0° C gradualmente, se extinguió con solución de NH₄Cl y se extrajo con éter dietílico. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

PASO B: 3-(5-(2-formil-3-(metoximetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 159 sustituyendo 2-cloro-6-(metoximetoxi)-4-(trifluorometil)benzaldehído por 2-cloro-6-metoxi-4-(trifluorometil)benzaldehído.

PASO B: 3-(5-(2-formil-3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

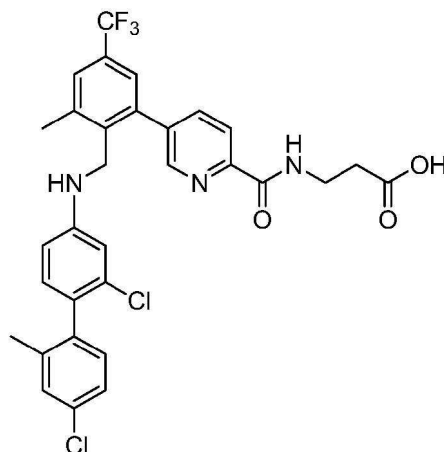
Se añadió TFA puro (1 ml) a una solución de DCM (3 ml) de 3-(5-(2-formil-3-(metoximetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (121 mg, 0,27 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h la mezcla resultante se concentró para producir el compuesto del título, que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

PASO D: ácido 3-(5-(2-(((2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 159 sustituyendo 3-(5-(2-formil-3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo y 2,4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina por 3-(5-(2-formil-3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo y 2-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina, respectivamente.

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.53 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.46 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.83 (dd, J = 2.2, 8.1 Hz, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.25 - 7.29 (m, 2 H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.66 (dd, J = 2.4, 8.3 Hz, 1 H), 4.35 (s, 2 H), 3.79 (q, J = 6.2 Hz, 2 H), 2.75 ppm (t, J = 6.1 Hz, 2 H). MS m/z 632 (M+H).

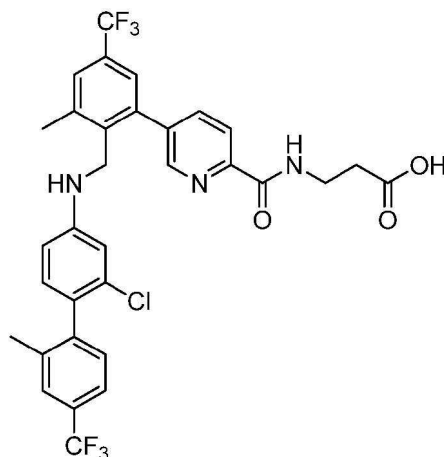
Ejemplo 165: ácido 3-(5-(2-(((2,4'-dicloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 163 sustituyendo 2,4'-dicloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina por 2-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina.

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.60 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.45 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J = 2.2, 8.1 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J = 2.0, 8.1 Hz, 1 H), 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J = 2.4, 8.3 Hz, 1 H), 4.11 (s, 2 H), 3.78 (q, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.74 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.57 ppm (s, 3 H). MS m/z 616 (M+H).

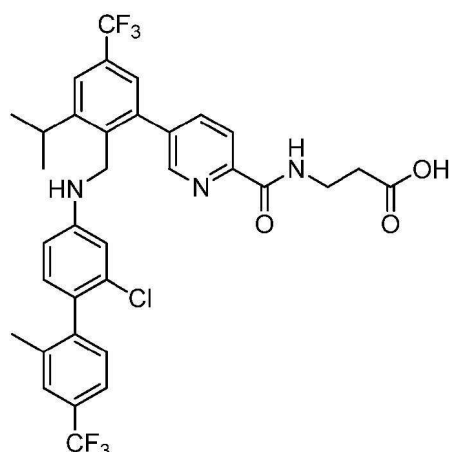
Ejemplo 166: ácido 3-(5-(2-(((2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-metil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 163 sustituyendo 2,4'-dicloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina por 2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina.

¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.60 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 8.45 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J = 2.2, 8.1 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.64 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.50 (dd, J = 2.2, 8.3 Hz, 1 H), 4.12 (s, 2 H), 3.78 (q, J = 6.3 Hz, 3 H), 2.68 - 2.79 (m, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.19 ppm (s, 3 H). MS m/z 650 (M+H).

Ejemplo 167: ácido 3-(5-(2-(((2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-isopropil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico



PASO A: 3-(5-(2-formil-3-(prop-1-en-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 163 sustituyendo 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano por ácido metilborónico.

PASO B: 3-(5-(2-(hidroximetil)-3-isopropil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se hidrogenó una solución de 3-(5-(2-formil-3-(prop-1-en-2-il)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (150,1 mg, 0,35 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (25 ml) sustituyendo H-Cube (10 Bar H₂) a 40° C a un caudal de 1 ml/min. La solución resultante se concentró para producir el compuesto del título.

PASO C: 3-(5-(2-(bromometil)-3-isopropil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se añadió CBr₄ puro (57 mg, 0,17 mmol) a una solución de DCM (5 ml) de 3-(5-(2-(hidroximetil)-3-isopropil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (75 mg, 0,17 mmol) y PPh₃ (45 mg, 0,17 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se concentró y se purificó por cromatografía en columna par producir el compuesto del título.

PASO D: 3-(5-(2-(((2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-isopropil-5-trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se disolvieron 3-(5-(2-(bromometil)-3-isopropil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido) propanoato de etilo (27 mg, 0,05 mmol), 2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) y iPr₂NEt (27 μl, 0,16 mmol) en tolueno (3 ml) y la mezcla resultante se calentó a 100° C. Después de 16 h la mezcla resultante se concentró y se purificó por cromatografía en columna par producir el compuesto del título.

PASO E: ácido 3-(5-(2-(((2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-isopropil-5-trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

Se añadió una solución de NaOH acuosa 3M (0,04 ml, 0,11 mmol) a una solución de THF (2,0 ml) y MeOH (1,0 ml) de 3-(5-(2-(((2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-isopropil-5-trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (13 mg, 0,02 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h la mezcla resultante se acidificó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

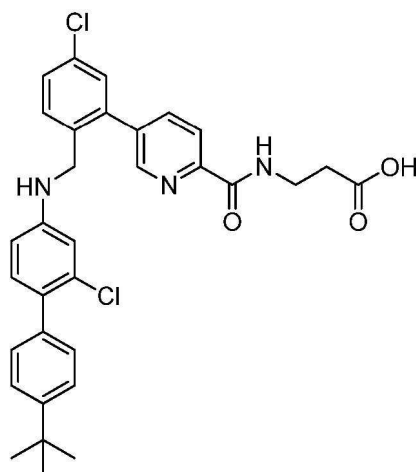
¹H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.61 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.45 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J = 2.2, 8.1 Hz, 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.49 (dd, J = 2.4, 8.3 Hz, 1 H), 4.11 (s, 2 H), 3.78 (q, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.27 - 3.40 (m, 1 H), 2.74 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.36 ppm (d, J = 6.8 Hz, 6 H). MS m/z 678 (M+H).

Ejemplo 168: ácido 3-(5-(2-(((4'-(terc-butil)-2-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-clorofenil)picolinamido)propanoico

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 146 sustituyendo 4-bromo-3-cloroanilina y ácido (4-(terc-butilo)fenil)borónico por 4-yodoanilina y ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico, respectivamente.

25

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.57 (d, 1 H), 8.47 (t, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 7.87 (dd, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.43-7.38 (m, 3H), 7.32 (d, 2H), 7.28 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 6.55 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.78 (dt, 2H), 2.74 (t, 2H), 1.35 (s, 9H); MS m/z 576 (M+H).

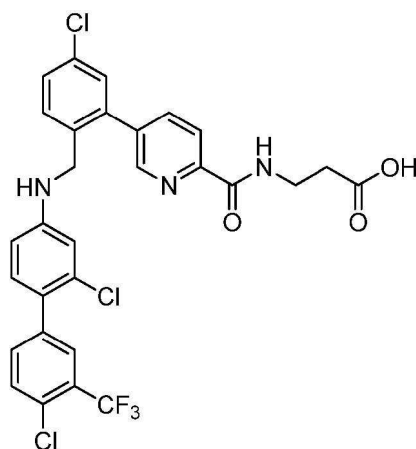
Ejemplo 169: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2,4'-dicloro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40

45



50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 146 sustituyendo 4-bromo-3-cloroanilina y ácido (4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)borónico por 4-yodoanilina y ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico, respectivamente.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.56 (d, 1 H), 8.48 (t, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 7.87 (dd, 1 H), 7.69 (d, 1 H), 7.50-7.48 (m, 3H), 7.42 (d, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 6.42 (dd, 1 H), 4.18 (s, 2H), 3.79 (dt, 2H), 2.75 (t, 2H); MS m/z 622 (M+H).

55

Ejemplo 170: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2-cloro-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)nicolinamido)propanoico

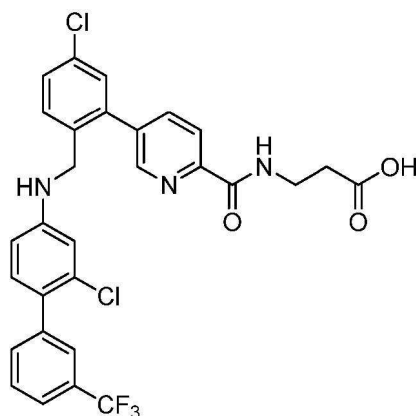
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 146 sustituyendo 3-cloro-4-yodoanilina y ácido (3-(trifluorometil)fenil)borónico por 4-yodoanilina y ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico, respectivamente.

25

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.57 (d, 1 H), 8.47 (t, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 7.88 (dd, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.59-7.47 (m, 4H), 7.43 (dd, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.56 (d, 1 H), 6.43 (dd, 1 H), 4.18 (s, 2H), 3.79 (dt, 2H), 2.75 (t, 2H); MS m/z 588 (M+H).

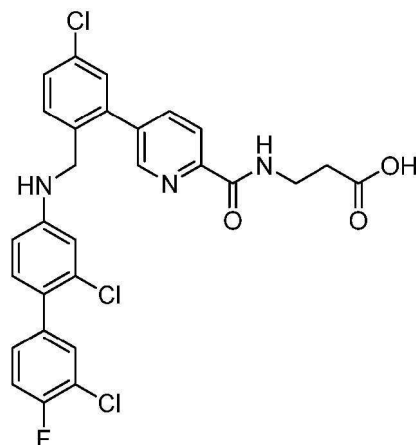
Ejemplo 171: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2,3'-dicloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

30

35

40

45



50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 146 sustituyendo 4-bromo-3-cloroanilina y ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico por 4-yodoanilina y ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico, respectivamente.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.56 (d, 1 H), 8.48 (t, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 7.86 (dd, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.41 (m, 2H), 7.28 (d, 1 H), 7.24-7.21 (d, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 7.02 (d, 1 H), 6.53 (d, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 4.18 (s, 2H), 3.80 (dt, 2H), 2.76 (t, 2H); MS m/z 572 (M+H).

Ejemplo 172: ácido 3-(5-(5-cloro-2-(((2-cloro-4'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

55

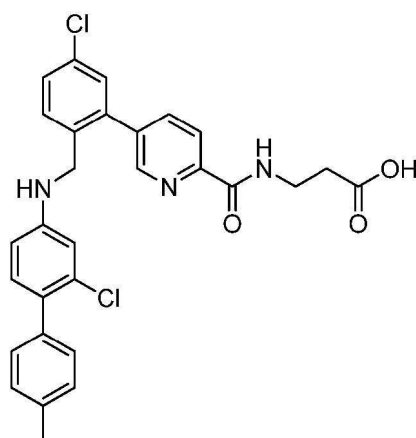
60

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 146 sustituyendo 3-cloro-4-yodoanilina y ácido p-tolilborónico por 4-yodoanilina y ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico, respectivamente.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 8.56 (d, 1 H), 8.48 (t, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 7.86 (dd, 1 H), 7.50 (dd, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.28-7.25 (m, 3H), 7.19 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.77 (dt, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.37(s, 3H); MS m/z 576 (M+H).

25

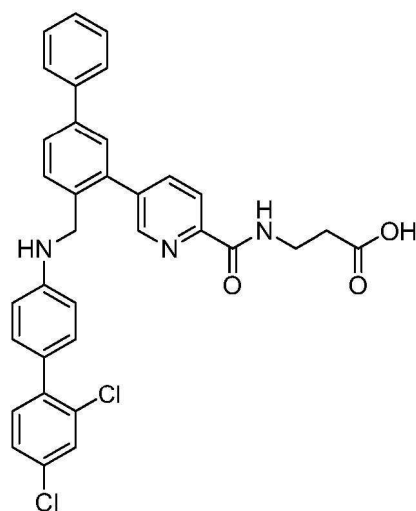
Ejemplo 173: ácido 3-(5-(4-((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-[1,1'-bifenil]-3-il)picolinamido propanoico

30

35

40

45



50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 157 sustituyendo ácido fenilborónico y 2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina por 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano y 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-amina, respectivamente.

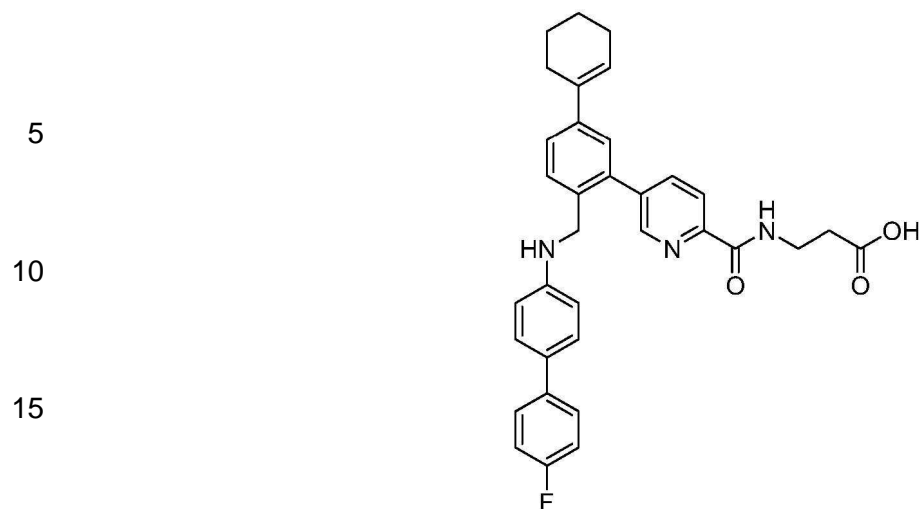
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.64 (s, 1 H), 8.50 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 2 H), 7.60 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.41 - 7.48 (m, 3 H), 7.37 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.15 - 7.25 (m, 4 H), 6.59 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 4.26 (s, 2 H), 3.79 (q, J = 5.5 Hz, 2 H), 2.75 ppm (t, J = 5.7 Hz, 2 H). MS m/z 596 (M+H).

55

Ejemplo 174: ácido 3-(5-(4-(((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-2',3',4',5'-tetrahydro-[1,1'-bifenil]-3-il)picolinamido)propanoico

60

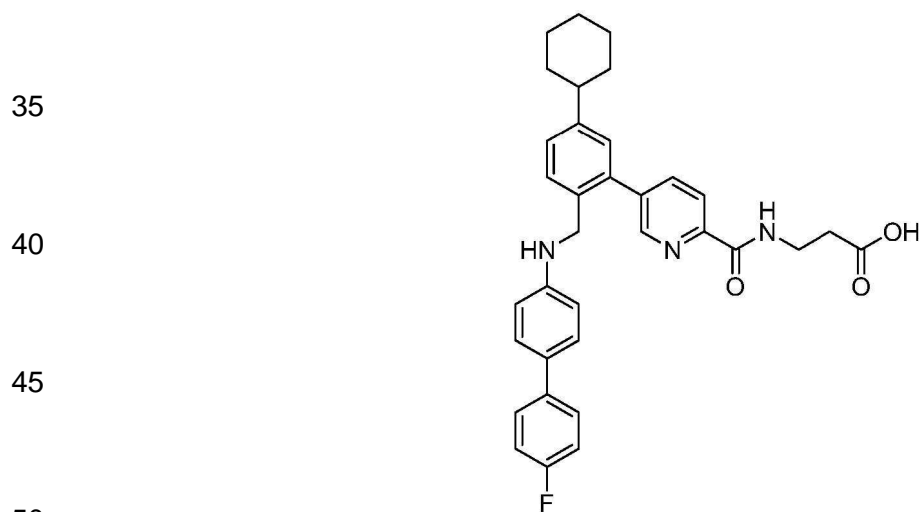
65



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 157 sustituyendo ácido ciclohex-1-en-1-ilborónico por 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano.

25 ^1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.58 (s, 1 H), 8.47 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.38 - 7.49 (m, 3 H), 7.29 - 7.37 (m, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.26 (m, 1 H), 7.06 (t, J = 8.7 Hz, 2 H), 6.53 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 6.18 (br. s., 1 H), 4.20 (s, 2 H), 3.78 (q, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.74 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.40 (m, 2 H), 2.15 - 2.30 (m, 2 H), 1.73 - 1.85 (m, 2 H), 1.59 - 1.73 ppm (m, 2 H). MS m/z 550 (M+H).

30 **Ejemplo 175: ácido 3-(5-(5-ciclohexil-2-(((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico**



Se sometió a reflujo una mezcla de ácido 3-(5-(4-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metil)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3-yl)picolinamido)propanoico (47,6 mg, 0,087 mmol), formiato de amonio (54,6 mg, 0,87 mmol) y Pd-C al 10% (9,2 mg, 0,0087 mmol) en MeOH (5 ml) durante 1 h, después se filtró a través de CELITE, se lavó con DCM-MeOH. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna para dar el compuesto del título.

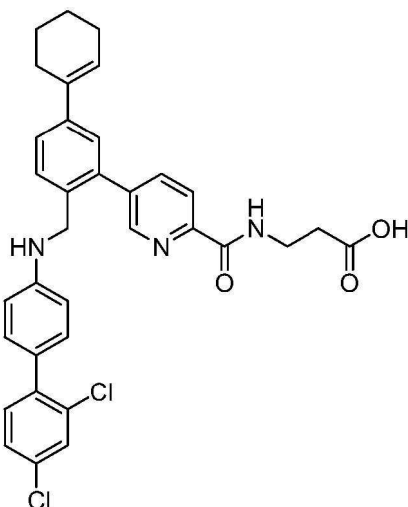
60 ^1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.61 (br. s., 1 H), 8.46 (m, 1 H), 8.22 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.46 (m, 3 H), 7.25-7.38 (m, 3H), 7.13 (br. s., 1 H), 7.06 (m, 2 H), 6.57 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 4.17 (br. s., 2 H), 3.77 (m, 2 H), 2.74 (m, 2 H), 2.55 (m, 1 H), 1.80 - 1.96 (m, 4 H), 1.71 - 1.79 (m, 1 H), 1.31- 1.50 (m, 4 H), 1.15 - 1.31 ppm (m, 1 H). MS m/z 552 (M+H).

65 **Ejemplo 176: ácido 3-(5-(4-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-yl)amino)metil)-2',3',4',5'-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-3-yl)picolinamido)propanoico**

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 157 sustituyendo ácido ciclohex-1-en-1-ilborónico y 2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina por 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano y 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-amina, respectivamente.

25

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.60 (br. s., 1 H), 8.49 (m, 1 H), 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.40 - 7.55 (m, 3 H), 7.13 - 7.33 (m, 5 H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 6.18 (br. s., 1 H), 4.19 (br. s., 2 H), 3.79 (m, 2 H), 2.74 (m, 2 H), 2.41 (m, 2 H), 2.22 (m, 2 H), 1.73 - 1.86 (m, 2 H), 1.58 - 1.73 ppm (m, 2 H). MS m/z 600 (M+H).

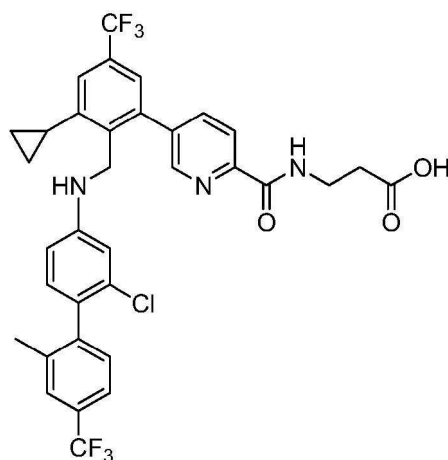
30

Ejemplo 177: ácido 3-(5-(2-(((2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-ciclopropil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

35

40

45



50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 157 sustituyendo ácido ciclopropilborónico y 2-cloro-2'-metil-4' (trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina por el ácido metilborónico y 2-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina, respectivamente.

55

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.61 (s, 1 H), 8.45 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.94 (dd, J = 1.8, 7.9 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.64 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.51 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1 H), 4.30 (s, 2 H), 3.79 (q, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.75 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 2.12 - 2.18 (m, 1 H), 1.08 - 1.18 (m, 2 H), 0.86 (q, J = 5.4 Hz, 2 H). MS m/z 676 (M+H).

60

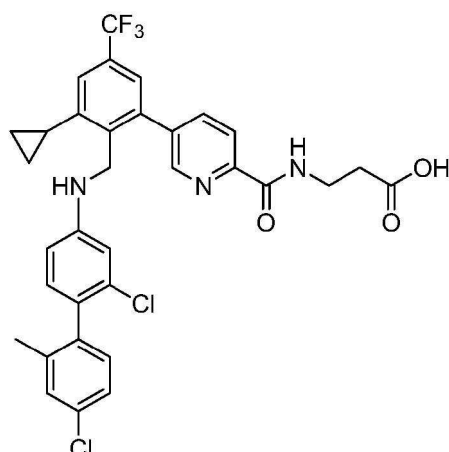
Ejemplo 178: ácido 3-(5-(3-ciclopropil-2-(((2,4'-dicloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

65

5

10

15



20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 163 sustituyendo ácido ciclopropilborónico y 2,4'-dicloro-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina por ácido metilborónico y 2-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina, respectivamente.

25

^1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.61 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.45 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J = 2.1, 7.9 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.23 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J = 2.1, 8.2 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J = 2.4, 8.3 Hz, 1 H), 4.29 (s, 2 H), 3.78 (q, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.74 (t, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.13 - 2.22 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 1.03 - 1.17 (m, 2 H), 0.77-0.92 ppm (m, 2 H). MS m/z 642 (M+H).

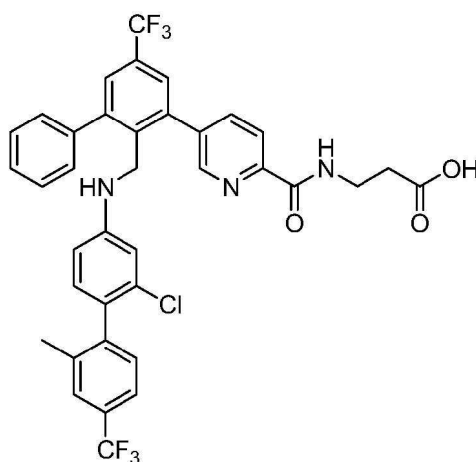
30

Ejemplo 179: ácido 3-(5-(2-(((2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-il)picolinamido)propanoico

35

40

45



50

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 163 sustituyendo ácido fenilborónico y 2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina por ácido metilborónico y 2-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina, respectivamente.

55

^1H NMR (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.65 (s, 1 H), 8.46 (t, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.27 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.92 - 8.00 (m, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.40 - 7.50 (m, 7 H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.21 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 6.09 (dd, J = 2.2, 8.3 Hz, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 3.79 (q, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.75 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 2.11 ppm (s, 3 H). MS m/z 712 (M+H).

60

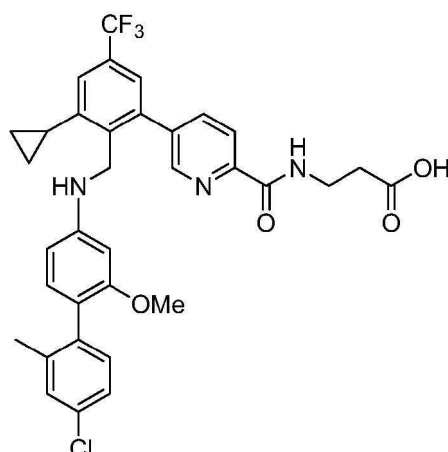
Ejemplo 180: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-2-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-ciclopropil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

65

5

10

15



PASO A: 4'-cloro-2-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina

20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 159 sustituyendo 4-bromo-3-metoxianilina y ácido (4-cloro-2-metilfenil)borónico por 4-bromo-3-cloroanilina y ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico, respectivamente.

25

PASO B: ácido 3-(5-(2-(((4'-cloro-2-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-3-ciclopropil-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

30

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 163 sustituyendo ácido ciclopropilborónico y 4'-cloro-2-metoxi-2'-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina por ácido metilborónico y 2-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina, respectivamente.

35

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8.62 (s, 1 H), 8.39 - 8.52 (m, 1 H), 8.24 (d, $J = 8.07$ Hz, 1 H), 7.90 - 8.03 (m, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.18 - 7.22 (m, 1 H), 7.12 - 7.18 (m, 1 H), 7.03 - 7.11 (m, 1 H), 6.89 (d, $J = 8.07$ Hz, 1 H), 6.12 - 6.25 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.78 (q, $J = 5.95$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.67 - 2.81 (m, 2H), 2.17 - 2.28 (m, 1 H), 2.12 (s, 3H), 1.05 - 1.18 (m, 2H), 0.78 - 0.94 (m, 2H); MS m/z 638 (M+H).

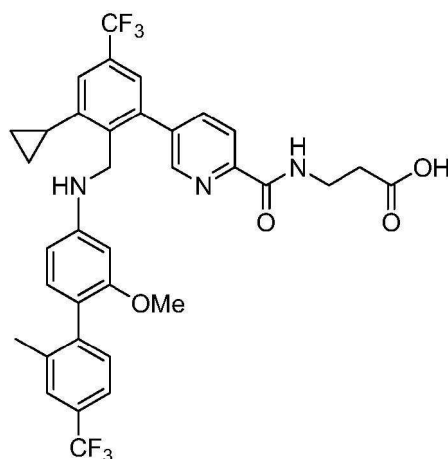
40

Ejemplo 181: ácido 3-(5-(3-ciclopropil-2-(((2-metoxi-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

45

50

55



PASO A: 2-metoxi-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina

60

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 159 sustituyendo 4-bromo-3-metoxianilina y ácido (2-metil-4-(trifluorometil)fenil)borónico por 4-bromo-3-cloroanilina y ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico, respectivamente.

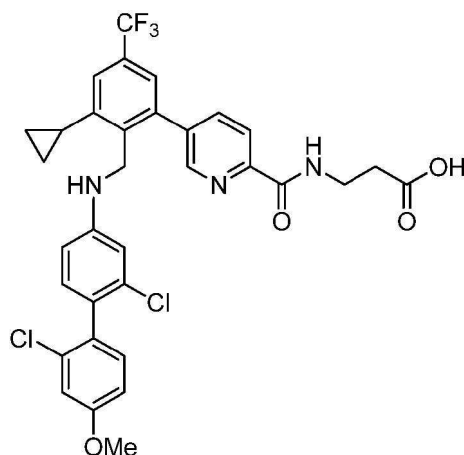
65

PASO B: ácido 3-(5-(3-ciclopropil-2-(((2-metoxi-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 163 sustituyendo ácido ciclopropilborónico y 2-metoxi-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina por ácido metilborónico y 2-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina, respectivamente.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.63 (d, J = 1.71 Hz, 1 H), 8.45 (t, J = 6.36 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J = 2.08, 7.95 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.43 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.24 - 7.28 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 6.22 (dd, J = 2.08, 8.19 Hz, 1 H), 6.17 (d, J = 1.96 Hz, 1 H), 4.33 (s, 2H), 3.78 (q, J = 6.11 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.74 (t, J = 6.11 Hz, 2H), 2.21 - 2.24 (m, 1 H), 2.20 (s, 3H), 1.08 - 1.16 (m, 2H), 0.86 (q, J = 5.14 Hz, 2H); MS m/z 672 (M+H).

Ejemplo 182: ácido 3-(5-(3-ciclopropil-2-(((2,2'-dicloro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico



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

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 159 sustituyendo 3-cloro-4-yodoanilina y ácido (2-cloro-4-metoxifenil)borónico por 4-bromo-3-cloroanilina y ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico, respectivamente.

PASO B: ácido 3-(5-(3-ciclopropil-2-(((2,2'-dicloro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-(trifluorometil)fenil)picolinamido)propanoico

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 163 sustituyendo ácido ciclopropilborónico y 2,2'-dicloro-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-amina por ácido metilborónico y 2-cloro-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina, respectivamente.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.59 - 8.66 (m, 1 H), 8.46 (t, J = 6.24 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 7.83 Hz, 1 H), 7.93 (dd, J = 2.08, 7.95 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (s, 1 H), 7.16 (d, J = 8.56 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.45 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J = 2.45, 8.56 Hz, 1 H), 6.64 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 6.49 (dd, J = 2.20, 8.31 Hz, 1 H), 4.29 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (q, J = 6.19 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.11 Hz, 2H), 2.12 - 2.21 (m, 1 H), 1.08 - 1.15 (m, 2H), 0.85 (q, J = 5.30 Hz, 2H); MS m/z 658 (M+H).

Ejemplo Biológico 1: Inhibición del ¹²⁵I-glucagón que enlaza con membranas de células HEK293 que expresan en receptor de glucagón humano (GCGR)

Se transfectó de manera estable GCGR humano de longitud completa (Número de Acceso: NM000160) subclonado en pcDNA3.1 en células HEK293 (hGluc-1HEK) y se mantuvo bajo selección G418 (500 µg/ml). Los cultivos celulares se mantuvieron en medio DMEM/F12 suplementado con FBS al 10% y GlutaMax al 1%. Las membranas se prepararon para estas células de la manera siguiente: se recolectaron las células de matraces T225 y se resuspendieron en tampón de lisis hipotónico, 50 mM de HEPES pH 7,4 suplementado con inhibidores de Proteasa Completa (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN). Las células se sumergieron 20 veces en hielo y se giraron a 700 x g para eliminar las células de los núcleos y no lisadas. El pellet resultante se re-suspendió en tampón de lisis hipotónico y se repitió el paso anterior. Se combinaron los sobrenadantes de la centrifugación a baja velocidad y posteriormente se giraron a 100K x g durante 1 hora a 4° C y el pellet resultante se resuspendió en tampón que contenía 50 mM de HEPES pH 7,4 y 10% de sacarosa y se ajustó la concentración de proteínas a 1mg/ml como se determina en el ensayo BCA. Se alicuotaron las membranas y se almacenaron a -80° C. El ensayo de enlace se realizó por un método de filtración en un formato de 384 pocillos. Las membranas a una concentración

de proteínas final de 6µg/pocillo se incubaron con ¹²⁵I-glucagón a 0,3 nM y en presencia del compuesto durante 2 horas a temperatura ambiente en un volumen de reacción total de 40 µl por pocillo. El tampón de ensayo consistió de 50 mM de HEPES, pH 7.4, 5 mM de MgCl₂, 1 mM de CaCl₂ y un 0,2% de BSA. Se transfirieron entonces 30 µl de la reacción a placas de filtro tratadas con PEI y se siguió con aspiración del filtro. Las placas se transfirieron después 5x y se permitió que secasen a temperatura ambiente durante la noche. Al día siguiente el fondo de la placa se cubrió con cinta selladora y se añadió centelleante. Los recuentos totales retenidos por los filtros se cuantificaron con un instrumento Top Count. Se generaron los IC₅₀ usando un macro de regresión no lineal realizado en Excel y convertido a K_i's.

10 **Ejemplo Biológico 2**

centelleantealores de IC₅₀ en Ensayos Funcionales Celulares: lectura cAMP

15 Se transfectó de manera estable GCGR humano de longitud completa (Número de Acceso: NM000160) subclonado en pcDNA3.1 en células HEK293 (hGluc-1HEK) y se mantuvo bajo selección G418 (500 µg/ml). Los cultivos celulares se mantuvieron en medio DMEM/F12 suplementado con FBS al 10% y GlutaMax al 1%. Se cuantificó cAMP estimulado por glucagón usando tecnología LANCE según las instrucciones del fabricante. En el día del experimento, se retiró el medio gastado y las células se lavaron con Solución Salina Tamponada de Hank (HBSS) y se recolectaron las células con solución de disociación celular no enzimática, después se lavaron una vez 20 con HBSS. Las células se resuspendieron en tampón de estimulación a una concentración de 0,83 x 10⁶ células/ml y se añadió anticuerpo de detección de cAMP. Se dispensaron después 6 µl/pocillo de esta solución en una placa de 384 pocillos (densidad celular 5000 células/pocillo). El compuesto de prueba fue diluido en serie en DMSO y se dispensaron 50 nl en la parte superior de la solución celular y se permitió que incubase durante 30 minutos. Después se añadieron 6 µl de una solución de glucagón 2x (concentración final en el ensayo 100 pM) y se terminó la reacción 25 después de 5 minutos con la adición de la mezcla de detección. Se incubó la mezcla, se protegió de la luz durante 1,5 h. Los niveles de cAMP se cuantificaron por TR-FRET en un instrumento EnVision frente a un estándar conocido. Se generaron los IC₅₀ usando un macro de regresión no lineal realizado en Excel y convertido a valores de K_i.

30 Los compuestos representativos de la presente invención se probaron de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo Biológico 1 y el Ejemplo Biológico 2, con los resultados enumerados en la Tabla 2, siguiente. Cuando un compuesto se probó más de una vez, se enumera en la tabla siguiente una media de los valores medidos.

35 **Tabla 2: Resultados de Ensayos Biológicos**

Nº ID	¹²⁵ I-Glucagón K _i (µM)	cAMP K _i (µM)	
1	>5.40008	>10.3992	
2	0.1873	0.5099	
3	>5.40008	>10.3992	
4	0.0649	0.2099	
45	5	0.0671	0.1808
6	0.0401	0.0505	
7	0.0224	0.0448	
50	8	0.0943	0.5647
9	0.0957	0.5500	
10	0.0312	0.1095	

55

60

65

ES 2 557 450 T3

(continuada)

	Nº ID	¹²⁵ I-Glucagón Ki (µM)	cAMP Ki (µM)
5	11	0.0412	0.2648
	12	0.0530	0.5000
	13	0.0393	0.3112
	14	0.0651	0.0948
10	15	0.0339	0.0906
	16	0.0438	0.0505
	17	1.4781	>10.3992
15	18		0.2800
	19	0.0396	0.0458
	20	0.0614	0.1577
20	21	0.0194	0.0566
	22	0.0252	0.0224
	23	0.0261	0.1300
25	24	0.0283	0.0324
	25	0.0470	0.2200
	26	0.0296	0.1750
30	27	0.0215	0.0173
	28	0.0280	0.0316
	29	0.0304	0.0620
35	30	0.0193	0.0194
	31	0.0221	0.0194
	32	0.0251	0.0725
40	33	0.0213	0.0598
	34	0.0238	0.0171
	35	0.0144	0.0350
45	36	0.0673	0.0951
	37	0.0232	0.0300
	38	0.0225	0.0224
50	39	0.0266	0.0474
	40	0.0263	0.0642
	41	0.0204	0.0283
55	42	0.0165	0.0200
	43	0.0172	0.0219
	44	0.0184	0.0601
60	45		>20
	46		>20
	47		>20
65	48		>20

ES 2 557 450 T3

(continuada)

	Nº ID	¹²⁵ I-Glucagón Ki (µM)	cAMP Ki (µM)
5	49		>20
	50		>20
	51	0.0168	0.0341
	52	0.0199	0.1098
10	53	0.1029	0.4950
	54	0.0485	0.2199
	55	0.1565	0.6500
15	56	0.0988	0.3089
	57	0.0742	0.2047
	58	0.0473	0.0584
20	59	0.0724	0.3196
	60	0.1939	1.3747
	61	0.0977	0.4791
25	62	0.0374	0.1750
	63	0.0226	0.1881
	64	0.0957	1.8501
30	65	0.1391	0.3900
	66	0.0687	1.8501
	67	0.0188	0.0122
35	68	0.0400	0.1512
	69	0.0852	0.5000
	70	0.0522	>10.3992
40	71	0.0313	0.0173
	72	0.0203	0.0135
	73	0.0195	0.0037
45	74	0.0149	0.0071
	75	0.0278	0.0067
	76		0.0145
50	77	0.0242	0.0224
	78	0.0240	0.0250
	79	0.0240	0.0316
55	80	0.0286	0.0474
	81		0.0100
	82	0.0338	0.0346
60	83		0.0141
	84		0.0367
	85		0.0324
65	86		0.0350

ES 2 557 450 T3

(continuada)

	Nº ID	¹²⁵ I-Glucagón Ki (µM)	cAMP Ki (µM)
	87		0.0173
5	88	0.0443	0.3700
	89	0.0606	0.5500
	90	0.0336	0.2810
10	91	0.0334	0.2947
	92	0.0194	0.1137
	93	0.0534	0.2950
15	94	0.0335	0.0785
	95	0.1391	0.5999
	96	0.0338	0.1756
20	97	0.0574	0.2250
	98		0.1950
	99		0.0654
25	100		0.1350
	101		0.0950
	102	0.0213	0.0418
30	103	0.0229	0.0689
	104	0.0254	0.0844
	105	0.0330	0.2550
35	106	0.0261	0.3200
	107	0.0237	0.0548
	108	0.0239	0.0849
40	109	0.0304	0.1150
	110	0.0435	0.1700
	111	0.0696	0.1800
45	112	0.0765	0.2800
	113	0.0583	0.6500
	114	0.0404	0.0735
50	115	0.0957	0.5000
	116	0.1826	1.6998
	117	0.0435	0.1600
55	118	0.0678	0.1200
	119		0.0600
	120		0.0374
60	121		0.1000
	122		0.0850
	123		0.1100
65	124		0.2850

ES 2 557 450 T3

(continuada)

	Nº ID	¹²⁵ I-Glucagón Ki (µM)	cAMP Ki (µM)
	125		0.2050
5	126		>5.19996
	127		0.0700
	128		0.0458
10	129	0.0846	0.7000
	130	0.0626	0.3900
	131	0.0713	1.7498
15	132	0.1228	1.9311
	133	0.1044	1.9999
	134	0.0383	0.5999
20	135	0.0639	2.9999
	136	0.0286	0.2533
	137	0.0611	0.4250
25	138	0.0229	0.1206
	139	0.0291	0.1205
	140	0.0215	0.0843
30	141	0.0309	0.1383
	142	0.0313	0.2250
	143	0.0282	0.1065
35	144	0.0124	0.0230
	145	0.0363	0.0681
	146	0.0281	0.2675
40	147	0.0157	0.0600
	148	0.0187	0.0340
	149	0.0400	0.4300
45	150	0.0277	0.0733
	151	0.0165	0.1128
	152	0.0316	0.1400
50	153	0.0329	0.0280
	154	0.0301	0.0200
	155	0.2348	2.1999
55	156	0.0378	0.1614
	157	0.0335	0.1125
	158	0.0200	0.1250
60	159		0.0458
	160		0.6500
	161		0.0387
65	162		0.0469

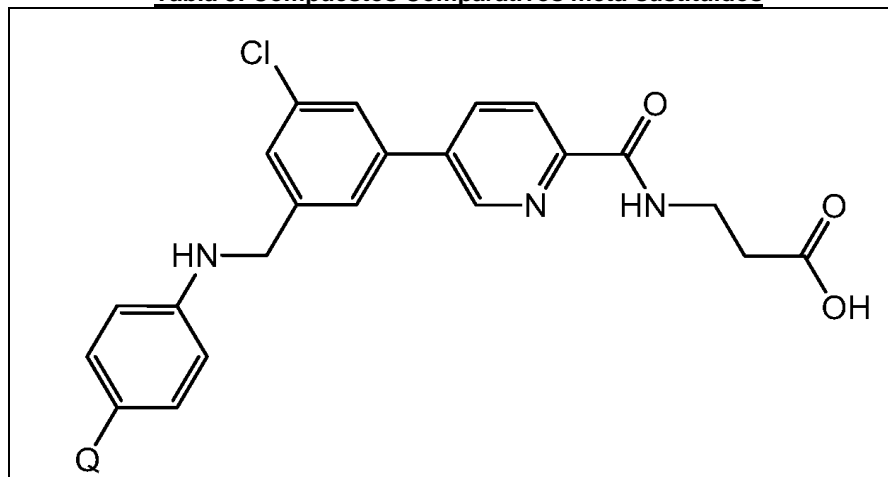
(continuada)

Nº ID	¹²⁵ I-Glucagón Ki (µM)	cAMP Ki (µM)
5 163		0.0144
164		0.0612
165		0.0064
10 166		0.0082
167		0.0108
168	0.0379	0.3700
15 169	0.0390	0.1423
170	0.0207	0.0668
171	0.0360	0.1175
20 172	0.0269	0.0692
173	0.0270	0.0675
174	0.0183	0.1100
25 175	0.0242	0.0458
176	0.0400	0.1600
177		0.0053
30 178		0.0063
179		0.0196

Ejemplos Comparativos

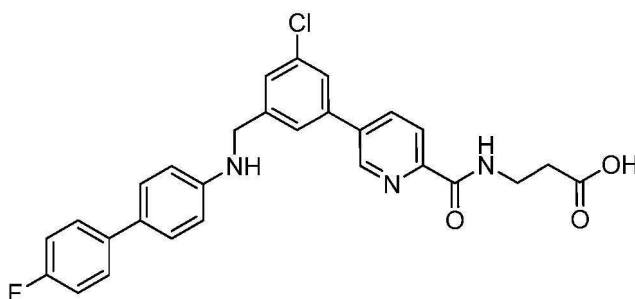
Los compuestos comparativos en los que la porción -CH₂-NH-(bifenilo opcionalmente sustituido del compuesto de fórmula (I) está enlazado en una configuración meta se prepararon como se describe en los Ejemplos Comparativos 1-5, siguientes; u se probaron adicionalmente de acuerdo con los procedimientos biológicos descritos en los Ejemplos Biológicos 1-2 anteriores, con los resultados como se enumera en la Tabla 3 siguiente.

Tabla 3: Compuestos Comparativos meta-sustituídos



Nº ID	Q	¹²⁵ I-Glucagón Ki (μM)	cAMP Ki μM
M1	4'-fluorofenil	>2.7	>10.4
M2	4'-metoxifenil	>2.7	>10.4
M3	4'-clorofenil	>1.35	>10.4
M4	2',4'-diclorofenil	>1.35	>10.4
M5	4'-clorofenil	>5.4	>10.4

Ejemplo De comparación 1: ácido 3-(5-(3-cloro-5-((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico



PASO A: 3-(5-bromopicolinamido)propanoato de etilo

Se añadió HATU sólido (3,8 g, 9,9 mmol) a una solución de THF (100 ml) de ácido 5-bromopicolínico (2,0 g, 9,9 mmol), *i*-Pr₂NEt (5,2 ml, 29,7 mmol), e hidrocloreto de éster etílico de β-alanina (1,7 g, 10,9) y la mezcla resultante se calentó a 45° C. Después de 16 h la mezcla resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO B: 3-(5-(4,4,5,5-tetrameti-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)propanoato de etilo

Se disolvieron 3-(5-bromopicolinamido)propanoato de etilo, preparado como se describe en el PASO A anterior (100 g, 0,32 mol), Bis(pinacolato)diboro (93,8 g, 0,36 mol), Pd(dppf)Cl₂ (13,8 g, 0,02 mol), y KOAc (97,8 g, 0,99 mol) en 1,4-dioxano (1 l) y la mezcla resultante se calentó a 85° C. Después de 1 h la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y agua, se filtró a través de CELITE y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El aceite resultante se diluyó con DCM y heptano y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para producir el compuesto del título.

PASO C: 3-(5-(3-cloro-5-formilfenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se disolvieron 3-bromo-5-clorobenzaldehído (502 mg, 2,3 mmol), 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido)propanoato de etilo (794 mg, 2,3 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (84 mg, 0,1 mmol), y K₂CO₃ (632 mg, 4,6 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml) y la mezcla resultante se calentó a 70° C. Después de 3 h la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO D: 3-(5-(3-cloro-5-(((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

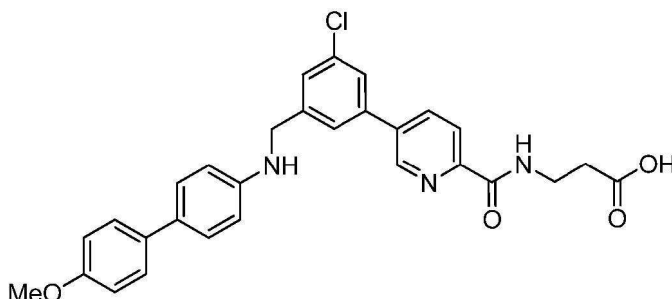
Se añadió NaBH(OAc)₃ sólido (106 mg, 0,50 mmol) a una solución de DCE (10 ml) de 3-(5-(3-cloro-5-formilfenil)picolinamido)propanoato de etilo (90 mg, 0,25 mmol), 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-amina (47 g, 0,25 mmol), y AcOH (0,06 ml, 1,00 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 50° C. Después de 16 h la mezcla se concentró y purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO E: ácido 3-(5-(3-cloro-5-(((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico

Se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (0,47 ml, 0,47 mmol) a una solución de THF (5 ml) de 3-(5-(3-cloro-5-(((4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (100 mg, 0,19 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 40° C. Después de 4 h la mezcla resultante se acidificó con HCl 1 M y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (d, J = 2.20 Hz, 1 H), 8.84 (t, J = 5.99 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 2.32, 8.19 Hz, 1 H), 8.11 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.47 - 7.60 (m, 3H), 7.38 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 8.93 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 6.57 (t, J = 6.11 Hz, 1 H), 4.43 (d, J = 6.11 Hz, 2H), 3.54 (q, J = 6.85 Hz, 2H), 2.54 - 2.59 (m, 2H); MS m/z 504 (M+H).

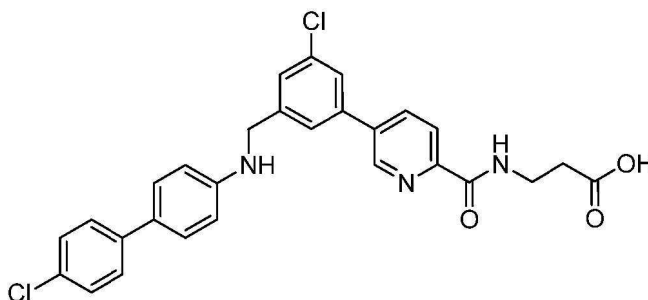
Ejemplo de comparación 2: ácido 2: 3-(5-(3-cloro-5-(((4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo de Comparación 1 sustituyendo 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-amina por 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-amina.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1 H), 8.84 (t, J = 5.87 Hz, 1 H), 8.26 - 8.35 (m, 1 H), 8.11 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.44 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.29 - 7.38 (m, J = 8.56 Hz, 2H), 6.87 - 6.99 (m, J = 8.56 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 6.48 (t, J = 5.62 Hz, 1 H), 4.41 (d, J = 5.62 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.54 (q, J = 6.60 Hz, 2H), 2.54 - 2.60 (m, 2H); MS m/z 516 (M+H).

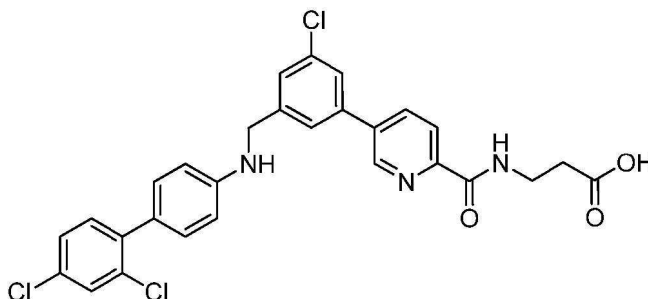
Ejemplo de Comparación 3: ácido 3-(5-(3-cloro-5-(((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo de Comparación 1 sustituyendo 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina por 4'-fluro-[1,1'-bifenil]-amina.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8.73 (d, J = 1.71 Hz, 1 H), 8.42 - 8.50 (m, 1 H), 8.25 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J = 2.32, 8.19 Hz, 1H), 7.48 - 7.51 (m, 2H), 7.45 (d, J = 3.91 Hz, 2H), 7.37 - 7.44 (m, 3H), 7.31 - 7.36 (m, 2H), 6.69 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.76 - 3.83 (m, 2H), 2.76 (t, J = 6.11 Hz, 2H); MS m/z 520 (M+H).

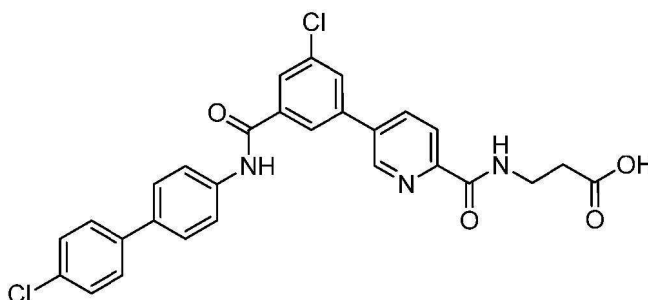
Ejemplo de Comparación 4: ácido 3-(5-(3-cloro-5-(((2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)fenil)picolinamido)propanoico



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo de Comparación 1 sustituyendo 2',4'-dicloro-[1,1'-bifenil]-4-amina por 4'-fluro-[1,1'-bifenil]-amina.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.30 (br. s., 1 H), 8.92 - 8.99 (m, 1 H), 8.85 (t, J = 5.99 Hz, 1 H), 8.25 - 8.35 (m, 1 H), 8.11 (d, J = 8.07 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.63 (d, J = 1.71 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.42 (dd, J = 1.96, 8.31 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 8.31 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.56 Hz, 3H), 4.42 (d, J = 5.62 Hz, 2H), 3.54 (q, J = 6.60 Hz, 2H), 2.54 - 2.60 (m, 2H); MS m/z 554 (M+H).

Ejemplo de Comparación 5: ácido 3-(5-(3-cloro-5-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)fenil)picolinamido)propanoico



PASO A: 3-bromo-5-cloro-N-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida

Se añadió *i*-Pr₂NEt puro (0,21 ml, 1,19 mmol) a una mezcla de DCM (5 ml) de ácido 3-bromo-5-clorobenzoico (140 mg, 0,60 mmol), 4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-amina (145 mg, 0,71 mmol), HOBt (92 mg, 0,60 mmol) y EDCI (114 mg, 0,60 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y MeOH y se secó al vacío para producir el compuesto del título.

PASO B: 3-(5-(3-cloro-5-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo

Se disolvieron 3-bromo-5-cloro-N-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)benzamida (51 mg, 0,12 mmol), 3-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinamido) propanoato de etilo (66 mg, 0,16 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 0,01 mmol) y K₂CO₃ acuoso 2M (0,12 ml, 0,24 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (2 ml) y la mezcla resultante se calentó a 70° C. Después de 3 h la mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna para producir el compuesto del título.

PASO C: ácido 3-(5-(3-cloro-5-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)fenil)picolinamido)propanoico

5 Se añadió una solución acuosa 1 M de NaOH (2,0 ml, 2,0 mmol) a una solución de THF (1 ml) y MeOH (5 ml) de 3-(5-(3-cloro-5-((4'-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il)carbamoil)fenil)picolinamido)propanoato de etilo (40 mg, 0,07 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h la mezcla resultante se acidificó con HCl 2 M y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir el compuesto del título.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.58 (s, 1 H), 9.09 (d, J = 1.71 Hz, 1 H), 8.84 - 8.93 (m, 1 H), 8.45 (dd, J = 2.32, 8.19 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.13 - 8.20 (m, 2H), 8.08 (s, 1 H), 7.86 - 7.94 (m, J = 8.56 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 1.34, 8.68 Hz, 4H), 7.48 - 7.55 (m, J = 8.56 Hz, 2H), 3.55 (q, J = 6.77 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 6.97 Hz, 2H); MS m/z 534 (M+H).

Ejemplo de Formulación 1:

Forma de Dosificación Oral, Sólida - Ejemplo Profético

15 Como una realización específica de una composición oral, 100 mg del compuesto preparado como en el Ejemplo 43 se formularon con lactosa dividida lo suficientemente fina para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gelatina dura de tamaño O.

20 Aunque la especificación anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados con el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención engloba todas las variaciones habituales comprendidas dentro del ámbito de las reivindicaciones siguientes.

25

30

35

40

45

50

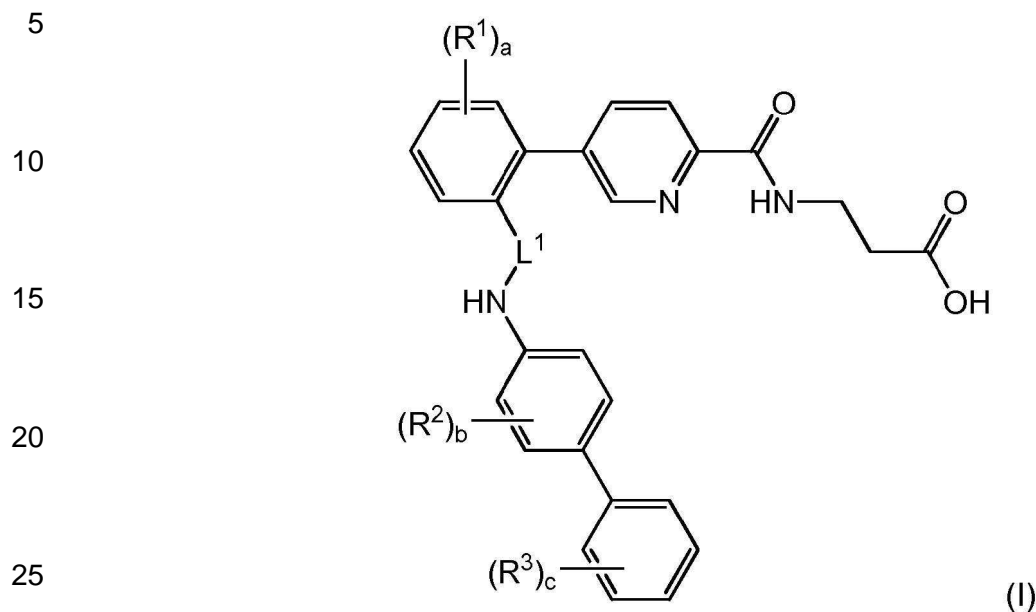
55

60

65

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)



en el que

30 L^1 se selecciona del grupo consistente de $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ y $-C(O)-$;
 a es un número entero de 0 a 3;
 cada R^1 se selecciona independientemente del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} ,
 alquilo C_{1-4} fluorado, alqueno C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} fluorado, $-SO_2-$ (alquilo C_{1-2}), alquilo $-C(O)-C_{1-2}$,
 fenilo, cicloalquilo C_{3-6} y cicloalqueno C_{5-6} .
 35 b es un número entero de 0 a 3;
 cada R^2 se selecciona independientemente del grupo consistente de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4}
 fluorado, alcoxi C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} fluorado.
 c es un número entero de 0 a 4;
 cada R^3 se selecciona independientemente del grupo consistente de halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} ,
 alquilo C_{1-4} fluorado, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} fluorado y $-C(O)-$ alquilo C_{1-2} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 **2.** Un compuesto como en la Reivindicación 1, en el que
 L^1 se selecciona del grupo consistente de $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ y $-C(O)-$;
 a es un número entero de 0 a 2;
 cada R^1 se selecciona independientemente del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4}
 fluorado, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} fluorado, alquilo $-SO_2-C_{1-2}$, fenilo, cicloalquilo C_{3-6} y cicloalqueno C_{5-6} .
 b es un número entero de 0 a 2;
 50 cada R^2 se selecciona independientemente del grupo consistente de halógeno, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-2}
 fluorado, alcoxi C_{1-2} y alcoxi C_{1-2} fluorado.
 c es un número entero de 0 a 3;
 cada R^3 se selecciona independientemente del grupo consistente de halógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-2} fluorado,
 alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-2} fluorado y alquilo $-C(O)-C_{1-2}$;
 55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto como en la Reivindicación 2, en el que
 L^1 se selecciona del grupo consistente de $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ y $-C(O)-$;
 a es un número entero de 0 a 2;
 60 cada R^1 se selecciona independientemente del grupo consistente de halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-2}
 fluorado, alcoxi C_{1-2} , alquilo $-SO_2-C_{1-2}$, fenilo, cicloalquilo C_{3-6} y ciclohexenilo.
 b es un número entero de 0 a 2;
 cada R^2 se selecciona independientemente del grupo consistente de halógeno, ciano, alquilo C_{1-2} , alquilo C_{1-2}
 fluorado y alcoxi C_{1-2} .
 65 c es un número entero de 0 a 2;

cada R³ se selecciona independientemente del grupo consistente de halógeno, alquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₂ fluorado, alcoxi C₁₋₂, alcoxi C₁₋₂ fluorado y alquilo -C(O)-C₁₋₂;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 **4.** Un compuesto como en la Reivindicación 3, en el que
L¹ se selecciona del grupo consistente de -CH₂-, -CH(CH₃)- y -C(O)-;
a es un número entero de 0 a 2;
cada R¹ se selecciona independientemente del grupo consistente de 3-cloro, 4-cloro, 5-cloro, 4-fluoro, 5-fluoro, 3-
10 hidroxil, 6-ciano, 3-metil, 5-metil, 6-metil, 3-isopropil, 5-isopropil, 5-(isopropen-1-il), 3-trifluorometil, 4-trifluorometil, 5-
trifluorometil, 6-trifluorometil, 3-metoxi, 4-metoxi, 5-metoxi, 3-hidroxil, 5-(metilsulfonil-), 3-fenil, 5-fenil, 3-ciclopropil, 5-
ciclohexil y 5-(ciclohexen-1-il).
b es un número entero de 0 a 2;
cada R² se selecciona independientemente del grupo consistente de 2-cloro, 6-cloro, 2-fluoro, 3-fluoro, 2-ciano, 2-
15 metil, 2-trifluorometil y 5-metoxi.
c es un número entero de 0 a 2;
cada R³ se selecciona independientemente del grupo consistente de 2'-cloro, 3'-cloro, 4'-cloro, 6'-cloro, 2'-fluoro, 3'-
fluoro, 4'-fluoro, 5'-fluoro, 6'-fluoro, 2'-metil, 3'-metil, 4'-metil, 4'-t-butil, 2'-trifluorometil, 3'-trifluorometil, 4'-
trifluorometil, 4'-metoxi, 2'-trifluorometoxi, 3'-trifluorometoxi, 4'-trifluorometoxi y 4'-(metilcarbonil-);
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 **5.** Un compuesto como en la Reivindicación 4, en el que:
L¹ se selecciona del grupo consistente de -CH₂- y -C(O)-;
a es un número entero de 1 a 2;
cada R¹ se selecciona independientemente del grupo consistente de 3-cloro, 4-cloro, 5-cloro, 4-fluoro, 5-fluoro, 5-
25 metil, 5-isopropil, 5-isopropenil, 3-trifluorometil, 5-trifluorometil, 5-fenil, 5-ciclohexil y 5-(ciclohexen-1-il).
b es un número entero de 0 a 1;
R² se selecciona independientemente del grupo consistente de 2-cloro, 2-fluoro, 3-fluoro, 2-ciano, 2-metil y 5-metoxi.
c es un número entero de 1 a 2;
cada R³ se selecciona independientemente del grupo consistente de 2'-cloro, 3'-cloro, 4'-cloro, 2'-fluoro, 3'-fluoro, 4'-
30 fluoro, 6'-fluoro, 2'-metil, 3'-metil, 4'-metil, 4'-t-butil, 2'-trifluorometil, 3'-trifluorometil, 4'-trifluorometil, 4'-metoxi, 4'-
trifluorometoxi y 4'-(metilcarbonil-);
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 **6.** Un compuesto como en la Reivindicación 5, en el que
L¹ es -CH₂-
a es un número entero de 1 a 2;
cada R¹ se selecciona independientemente del grupo consistente de 3-cloro, 4-cloro, 5-cloro, 4-fluoro, 5-fluoro, 5-
isopropil, 5-trifluorometil, 5-ciclohexil y 5-(ciclohexen-1-il).
b es un número entero de 0 a 1;
40 R² se selecciona independientemente del grupo consistente de 2-cloro, 2-fluoro y 2-metil.
c es un número entero de 1 a 2;
cada R³ se selecciona independientemente del grupo consistente de 2'-cloro, 3'-cloro, 4'-cloro, 2'-fluoro, 4'-fluoro, 2'-
metil, 3'-trifluorometil, 4'-trifluorometil y 4'-trifluorometoxi;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 **7.** Un compuesto como en la Reivindicación 6, en el que
L¹ es -CH₂-
(R¹)_a se selecciona del grupo consistente de 5-cloro, 5-trifluorometil y 3-cloro-5-trifluorometil.
(R²)_b es 2-cloro;
50 (R³)_c se selecciona del grupo consistente de 4'-cloro, 3'-cloro-4'-fluoro y 3'-trifluorometil-4'-fluoro;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto como en la Reivindicación 4, en el que
L¹ se selecciona del grupo consistente de -CH₂- y -C(O)-;
55 a es un número entero de 1 a 2;
cada R¹ se selecciona independientemente del grupo consistente de 3-cloro, 4-cloro, 5-cloro, 4-fluoro, 5-fluoro, 3-
hidroxil, 3-metil, 5-metil, 3-isopropil, 3-trifluorometil, 5-trifluorometil, 3-metoxi, 3-hidroxil, 3-fenil, 5-fenil, 3-ciclopropil y
5-ciclohexil;
b es un número entero de 0 a 1;
60 R² se selecciona del grupo consistente de 2-cloro, 2-ciano, 2-metil y 2-trifluorometil;
c es un número entero de 1 a 2;
cada R³ se selecciona independientemente del grupo consistente de 2'-cloro, 3'-cloro, 4'-cloro, 6'-cloro, 2'-fluoro, 3'-
fluoro, 4'-fluoro, 2'-metil, 4'-metil, 3'-trifluorometil, 4'-trifluorometil y 4'-trifluorometoxi;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

9. Un compuesto como en la Reivindicación 8, en el que
 L^1 se selecciona del grupo consistente de $-CH_2-$ y $-C(O)-$;
a es un número entero de 1 a 2;
cada R^1 se selecciona independientemente del grupo consistente de 3-cloro, 4-cloro, 5-cloro, 3-metil, 3-isopropil, 3-
5 trifluorometil, 5-trifluorometil, 3-metoxi, 3-fenil, 3-ciclopropil y 5-ciclohexil;
b es un número entero de 0 a 1;
 R^2 se selecciona del grupo consistente de 2-cloro, 2-metil y 2-trifluorometil;
c es un número entero de 1 a 2;
cada R^3 se selecciona independientemente del grupo consistente de 2'-cloro, 3'-cloro, 4'-cloro, 2'-fluro, 4'-fluro, 2'-
10 metil, 3'-trifluorometil y 4'-trifluorometil;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
10. Un compuesto como en la Reivindicación 9, en el que
 L^1 es $-CH_2-$
15 a es un número entero de 1 a 2;
cada R^1 se selecciona independientemente del grupo consistente de 3-cloro, 3-metil, 3-isopropil, 3-trifluorometil, 5-
trifluorometil, 3-fenil y 3-ciclopropil;
b es un número entero de 0 a 1;
 R^2 se selecciona del grupo consistente de 2-cloro y 2-metil;
20 c es un número entero de 1 a 2;
cada R^3 se selecciona independientemente del grupo consistente de 2'-cloro, 4'-cloro, 4'-fluro, 2'-metil, 3'-
trifluorometil y 4'-trifluorometil;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
- 25 11. Un compuesto como en la Reivindicación 4, en el que
 L^1 es $-CH_2-$
 $(R^1)_a$ se selecciona del grupo consistente de 3-cloro-5-trifluorometil, 3-metil-5-trifluorometil and 3-ciclopropil-5-
trifluorometil;
 $(R^2)_b$ está ausente o se selecciona del grupo consistente de 2-cloro y 2-metil;
30 $(R^3)_c$ se selecciona del grupo consistente de 4'-cloro, 2'-metil-4'-cloro y 2'-metil-4'-trifluorometil;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. Un compuesto como en la Reivindicación 4, en el que
 L^1 es $-CH_2-$
35 $(R^1)_a$ es 5-trifluorometil;
 $(R^2)_b$ está ausente o es 2-cloro;
 $(R^3)_c$ se selecciona del grupo consistente de 2'-metil-4'-cloro, 2'-metil-4'-trifluorometil y 4'-cloro;
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 13. Un compuesto como en la Reivindicación 4, seleccionado del grupo consistente de
ácido 3-(5-(2-(((2-cloro-2'-metil-4'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)amino)metil)-5-trifluorometil)fenil)picolinamido)
propanoico;
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 45 14. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la
Reivindicación 1.
15. Una composición farmacéutica hecha mezclando un compuesto de la Reivindicación 1 y un portador
farmacéuticamente aceptable.
50
16. Un proceso para hacer una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la
Reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 55 17. Una composición de la Reivindicación 14 para su uso en el tratamiento de la diabetes Tipo I, diabetes mellitus
Tipo II, obesidad o enfermedad renal.
18. Un compuesto como en la Reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una condición seleccionada del
grupo consistente de diabetes Tipo I, diabetes mellitus Tipo II, obesidad y enfermedad renal.
- 60 19. Un compuesto como en la Reivindicación 1 para su uso como un medicamento.