

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 207**

51 Int. Cl.:

C07C 309/15 (2006.01)

C07D 263/57 (2006.01)

A61K 31/185 (2006.01)

A61K 31/423 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2009 E 16198552 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 3153501**

54 Título: **Antagonistas de glucagón**

30 Prioridad:

13.08.2008 US 88697 P

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

27.05.2019

73 Titular/es:

**METABASIS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
3911 Sorrento Valley Boulevard, Suite 110
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**GOMEZ-GALENO, JORGE E.;
HECKER, SCOTT J.;
DANG, QUN;
REDDY, MALI VENKAT;
SUN, ZHILI;
GROTE, MATTHEW P.;
NGUYEN, THANH HUU;
LEMUS, ROBERT HUERTA y
LI, HAIQING**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 714 207 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonistas de glucagón

5 Solicitudes relacionadas

Campo

10 Se proporcionan antagonistas de receptores de glucagón. En particular, se proporcionan compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas, causas o efectos de una enfermedad o un trastorno glucorregulador o mediado por receptores de glucagón.

Antecedentes

15 El glucagón es una hormona pancreática de 29 aminoácidos que se secreta de las células α pancreáticas al aporte sanguíneo de la porta en respuesta a hipoglucemia. Actúa como una hormona cotrarreguladora para la insulina. La mayoría de los efectos fisiológicos del glucagón están mediados por su interacción con receptores de glucagón en el hígado, seguido de activación de adenilato ciclasa para aumentar los niveles de AMPc intracelular. El resultado es un aumento de la glucogenolisis y la gluconeogénesis, mientras que se atenúa la capacidad de la insulina para inhibir estos procesos metabólicos (Johnson et al., J. Biol. Chem. 1972, 247, 3229-3235). Como tales, las tasas generales de síntesis de glucosa hepática y metabolismo del glucógeno se controlan por la relación sistémica de insulina y glucagón (Roden et al., J. Clin. Invest. 1996, 97, 642-648; Brand et al., Diabetologia 1994, 37, 985-993).

25 La diabetes es una enfermedad caracterizada por niveles elevados de glucosa en plasma. La hiperglucemia descontrolada se asocia con un riesgo aumentado de enfermedades microvasculares y macrovasculares, incluyendo nefropatía, retinopatía, hipertensión, ictus y enfermedad cardíaca. El control de la homeostasis de la glucosa es un enfoque importante para el tratamiento de la diabetes. Se ha demostrado en animales sanos así como en modelos animales de diabetes de tipo I y II que la retirada de glucagón en circulación con anticuerpos selectivos y específicos da como resultado la reducción del nivel glucémico (Brand et al., Diabetologia 1994, 37, 985-993; Brand et al., Diabetes 1994, 43 (Supl. 1), 172A). Por lo tanto, uno de los tratamientos potenciales para la diabetes y otras enfermedades que implican glucemia alterada es bloquear un receptor de glucagón con un antagonista del receptor de glucagón para mejorar la sensibilidad a insulina, para reducir la tasa de gluconeogénesis y/o para reducir los niveles de glucosa en plasma reduciendo la tasa de producción de glucosa hepática en un paciente.

35 Se conocen antagonistas del glucagón, por ejemplo, documentos US20040014789, US20040152750A1, WO04002480A1, US06881746B2, WO03053938A1, US20030212119, US20030236292, WO03048109A1, WO03048109A1, WO00069810A1, WO02040444A1, US06875760B2, US20070015757A, WO04050039A2, US20060116366A1, WO04069158A2, WO05121097A2, WO05121097A2, WO07015999A2, US20070203186A1, US20080108620A1, US20060084681A1, WO04100875A2, WO05065680A1, US20070105930A1, US07301036B2, 40 US20080085926A1, WO08042223A1, WO07047177A1, US20070088071A1, WO07111864A2, WO06102067A1, WO07136577A2, WO06104826A2, WO05118542A1, WO05123668A1, WO06086488, WO07106181A2, WO07114855A2, US20070249688A1, WO07123581A1, WO06086488A2, WO07120270A2, WO07120284A2 y US20080125468A1, aunque en este momento ninguno está disponible en el mercado como productos terapéuticos. R. Kurukulasuriya et al. [Biorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004), p. 2047-2050] enseñan biaril-amidas derivadas de una serie de ureas. Se evaluaron y se encontró que eran antagonistas potentes del receptor de glucagón humano.

50 No todos los compuestos que son antagonistas de glucagón tienen características que proporcionen el mejor potencial para convertirse en productos terapéuticos útiles. Algunas de estas características incluyen alta afinidad en el receptor de glucagón, duración de la activación del receptor, biodisponibilidad oral y estabilidad (por ejemplo, capacidad para formular o cristalizar, periodo de validez). Dichas características pueden conducir a una mejora de la seguridad, tolerabilidad, eficacia, índice terapéutico, conformidad de los pacientes, rentabilidad, facilidad de fabricación, etc. Se ha descubierto inesperadamente que la estereoquímica específica y los grupos funcionales de los compuestos de la presente invención muestran una o más de estas características deseadas, incluyendo propiedades de unión notablemente mejoradas, biodisponibilidad oral y/u otras características ventajosas que potencian su idoneidad para el uso terapéutico.

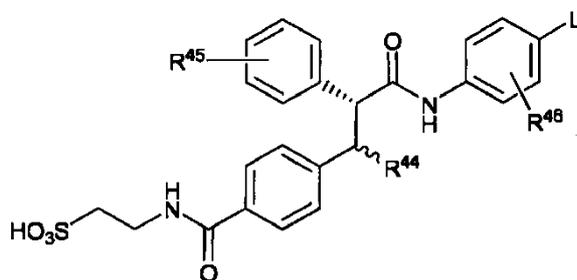
Breve sumario

60 Se proporcionan en el presente documento compuestos, concretamente formas enantioméricas puras de los mismos, y sales o cocrisales farmacéuticamente aceptables de los mismos que tienen actividad antagonista del receptor de glucagón o agonista inversa. Además, se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que los comprenden, así como los compuestos, sales farmacéuticas aceptables o co-cristales de los mismos, o composiciones que comprenden los compuestos, sales farmacéuticas aceptables o co-cristales de los mismos, para su uso en métodos para tratar, prevenir, retardar el tiempo hasta la aparición o reducir el riesgo del desarrollo o progresión de una enfermedad o afección para la que se indican uno o más antagonistas del receptor de

glucagón, incluyendo sin limitación diabetes de tipo I y II, resistencia a insulina e hiperglucemia. Además, se proporcionan en el presente documento métodos para preparar o fabricar compuestos desvelados en el presente documento, incluyendo formas enantioméricamente puras de los mismos, y sales o cocristales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Por resolución de un intermedio sintético en formas enantioméricamente puras, se identificó una serie enantioméricamente activa y se caracterizó como que tenía la configuración R. En el presente documento se describen procedimientos para la síntesis de estos enantiómeros. No se obtuvo ninguna estructura cristalina, sin embargo, mientras que las representaciones en el presente documento representan el enantiómero R, los compuestos de la invención son aquellos que representan el enantiómero más activo y se obtuvieron mediante los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento. Los enantiómeros más activos (compuestos de la invención) son aquellos que muestran mejores características, tales como un aumento sorprendente de la actividad proporcional frente al enantiómero S a nivel celular en comparación con la actividad en el ensayo de desplazamiento del receptor.

En un aspecto, se proporciona un compuesto de Fórmula I:



I,

en la que:

R⁴⁴ es H, CH₃ o CH₃CH₂;

R⁴⁵ es alquilo C₁₋₆, alqueno, alcoxi, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₄₋₈, bicicloalqueno C₄₋₈, arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, CF₃, F, CN u OCF₃;

L es fenilo, indenilo, benzoxazol-2-ilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₄₋₈ o bicicloalqueno C₄₋₈, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CH₃, CF₃, OCF₃ o CN; y

R⁴⁶ representa uno o más sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, CH₃, CF₃, OCF₃ o CN; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto proporcionado en el presente documento, es decir, un compuesto de Fórmula I, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros de los mismos; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos; junto con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En el presente documento, se proporciona adicionalmente el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad asociada a un receptor de glucagón, que comprende administrar a un sujeto que tiene o que se sospecha que tiene tal afección, trastorno o enfermedad, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, es decir, un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, en el presente documento se proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad responsable de la modulación de un receptor de glucagón, que comprende administrar a un sujeto que tiene o que se sospecha que tiene tal afección, trastorno o enfermedad, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, es decir, un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento se proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad mediada por GCGR, que comprende administrar a un sujeto que tiene o que se sospecha que tiene, tal afección, trastorno o enfermedad, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, es decir, un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento se proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad responsable de un descenso de la producción de glucosa hepática o del nivel de glucosa en sangre de un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, es decir, un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición farmacéutica del mismo.

En el presente documento se proporciona el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un procedimiento de modulación de la actividad biológica de un receptor de glucagón, que comprende poner en contacto el receptor con uno o más de los compuestos proporcionado en el presente documento, es decir, un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o una composición farmacéutica del mismo; o una composición farmacéutica del mismo.

Estos y otros aspectos de la invención se entenderán más claramente con referencia a las siguientes realizaciones preferidas y la descripción detallada.

Descripción detallada

a. Definiciones

Para facilitar el entendimiento de la divulgación expuesta en el presente documento, a continuación se definen varios términos.

Generalmente, la nomenclatura usada en el presente documento y los procedimientos de laboratorio en la química orgánica, la química medicinal y farmacología descritos en el presente documento son los bien conocidos y empleados comúnmente en la técnica. A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen generalmente el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece esta divulgación.

El término "sujeto" se refiere a un animal, incluyendo, pero sin limitación, un primate (por ejemplo, ser humano), vaca, oveja, cabra, caballo, perro, gato, conejo, rata o ratón. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan de forma intercambiable en el presente documento en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un sujeto humano.

Se entiende que los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" incluyen alivio o anulación de un trastorno, enfermedad o afección, o uno o más de los síntomas asociados con el trastorno, enfermedad o afección; o aliviar o erradicar la causa o las causas del trastorno, enfermedad o afección en sí mismo.

Se entiende que los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" incluyen un método para retardar y/o evitar la aparición de un trastorno, enfermedad o afección y/o su síntoma o sus síntomas adjuntos; evitar que un sujeto adquiera una enfermedad; o reducir el riesgo de un sujeto de adquirir un trastorno, enfermedad o afección.

Se entiende que la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para evitar el desarrollo de, o aliviar en cierto grado uno o más de los síntomas del trastorno, enfermedad o afección que se trate. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para inducir la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, animal, o ser humano, que se busca por un investigador, veterinario, doctor en medicina o especialista clínico.

El término "CI₅₀" se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto que se requiere para el 50 % de inhibición de una respuesta máxima en un ensayo que mide dicha respuesta.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable". "vehículo fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga sólida o líquida, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante. En una realización, cada componente es "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica y adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones excesivos, proporcionados con una relación de beneficio/riesgo razonable. Véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a Edición, Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5^a Edición, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; y Handbook of Pharmaceutical Additives, 3^a Edición, Ash y Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004.

5 La expresión "alrededor de" o "aproximadamente" significa un error aceptable para un valor particular como se determina por un experto habitual en la materia, que depende en parte de cómo se mida o determine el valor. En ciertas realizaciones, la expresión "alrededor de" o "aproximadamente" significa a una distancia de 1, 2, 3 o 4 desviaciones típicas. En ciertas realizaciones, la expresión "alrededor de" o "aproximadamente" significa a una distancia de 50 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0,5 %, o 0,05 % de un valor o intervalo dado.

10 Las expresiones "principio activo" y "sustancia activa" se refieren a un compuesto, que se administra, solo o en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad. Como se usa en el presente documento, "principio activo" y "sustancia activa" pueden ser un isómero ópticamente activo de un compuesto descrito en el presente documento.

15 Las expresiones "fármaco", "agente terapéutico" y "agente quimioterapéutico" se refieren a un compuesto, o una composición farmacéutica del mismo, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad.

20 La expresión "de origen natural" o "nativo" cuando se usa en relación con materiales biológicos tales como moléculas de ácido nucleico, polipéptidos, células hospedadoras y similares, se refiere a materiales que se encuentran en la naturaleza y no están manipulados por el hombre. De forma similar, "de origen no natural" o "no nativo" se refiere a un material que no se encuentra en la naturaleza o que se ha modificado estructuralmente o sintetizado por el hombre.

25 La expresión "receptor de glucagón" o "GCGR" se refiere a una proteína receptora de glucagón o variante de la misma, que es capaz de mediar en una respuesta celular al glucagón *in vitro* o *in vivo*. Las variantes de GCGR incluyen proteínas sustancialmente homólogas de una GCGR nativa, es decir, proteínas que tienen una o más delecciones, inserciones o sustituciones de aminoácidos de origen natural o no natural (por ejemplo, derivados, homólogos y fragmentos de GCGR), en comparación con la secuencia de aminoácidos de un GCGR nativo. En ciertas realizaciones, la secuencia de aminoácidos de una variante de GCGR es al menos aproximadamente 80 % idéntica, al menos aproximadamente 90 % idéntica o al menos aproximadamente 95 % idéntica a un GCGR nativo. En ciertas realizaciones, el GCGR es un receptor de glucagón humano.

35 La expresión "antagonista del receptor de glucagón" o "antagonista de GCGR" se refiere a un compuesto que, por ejemplo, bloquea, reduce, evita, inhibe o regula negativamente parcial o completamente la actividad de GCGR. Estas expresiones también se refieren a un compuesto que se une con, retarda la activación de, inactiva o desensibiliza GCGR. Un antagonista de GCGR puede actuar interfiriendo con la interacción de glucagón con GCGR.

40 La expresión "afección, trastorno o enfermedad mediado por GCGR" se refiere a una afección, trastorno o enfermedad caracterizado por actividad de GCGR inapropiada, por ejemplo, menor o mayor de lo normal. La actividad funcional de GCGR inapropiada podría surgir como resultado de un aumento de la concentración de glucagón, la expresión de GCGR en células que normalmente no expresan GCGR, aumento de la expresión de GCGR o del grado de activación intracelular, lo que conduce, por ejemplo, a niveles de glucosa en plasma anómalos; o reducción de la expresión de GCGR. Una afección, trastorno o enfermedad mediada por GCGR puede estar completa o parcialmente mediada por actividad de GCGR inapropiada. En particular, una afección, trastorno o enfermedad mediado por GCGR es uno en el que la modulación de GCGR da como resultado algún efecto en el síntoma, afección, trastorno o enfermedad subyacente, por ejemplo, un antagonista de GCGR da como resultado alguna mejora en al menos algunos de los pacientes que se tratan.

50 El término "alquilo" y el prefijo "alk" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado saturado, en el que el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tal como se definen en las reivindicaciones. El término "alquilo" también abarca alquilo lineal, ramificado o cíclico, a menos que se especifique lo contrario. En ciertas realizaciones, el alquilo es un radical hidrocarburo monovalente lineal saturado que tiene de 1 a 20 (C1-20), de 1 a 15 (C1-15), de 1 a 12 (C1-12), de 1 a 10 (C1-10), o de 1 a 6 (C1-6) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente ramificado saturado de 3 a 20 (C3-20), de 3 a 15 (C3-15), de 3 a 12 (C3-12), de 3 a 10 (C3-10), o de 3 a 6 (C3-6) átomos de carbono. Como se usa en el presente documento, los grupos alquilo C1-6 lineal y C3-6 ramificado también se denominan como "alquilo inferior". Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo (incluyendo todas las formas isoméricas), n-propilo, isopropilo, butilo (incluyendo todas las formas isoméricas), n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo (incluyendo todas las formas isoméricas), y hexilo (incluyendo todas las formas isoméricas). Por ejemplo, alquilo C1-6 se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal saturado de 1 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado saturado de 3 a 6 átomos de carbono. Cicloalquilo también incluye anillos monocíclicos condensados a un grupo arilo en el que el punto de unión está en la porción no aromática. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, indanilo y similares.

65 El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una realización, de uno a cinco, dobles enlaces carbono-carbono. El alqueno puede estar opcionalmente

sustituido con uno o más sustituyentes, como se define en las reivindicaciones. El término "alqueno" también incluye radicales que tienen configuraciones "cis" y "trans", o como alternativa, configuraciones "E" y "Z", como se aprecia por los expertos en la materia. Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" incluye alqueno tanto lineal como ramificado, a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo, alqueno C2-6 se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal insaturado de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado insaturado de 3 a 6 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el alqueno es un radical hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 20 (C2-20), de 2 a 15 (C2-15), de 2 a 12 (C2-12), de 2 a 10 (C2-10), o de 2 a 6 (C2-6) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 20 (C3-20), de 3 a 15 (C3-15), de 3 a 12 (C3-12), de 3 a 10 (C3-10), o de 3 a 6 (C3-6) átomos de carbono. Ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero sin limitación, vinilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, alilo, butenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 4-metilbutenilo, y similares.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, que contiene uno o más, en una realización, de uno a cinco, triples enlaces carbono-carbono. El alquino puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. El término "alquino" también incluye alquino tanto lineal como ramificado, a menos que se indique otra cosa. En ciertas realizaciones, el alquino es un radical hidrocarburo monovalente lineal de 2 a 20 (C2-20), de 2 a 15 (C2-15), de 2 a 12 (C2-12), de 2 a 10 (C2-10), o de 2 a 6 (C2-6) átomos de carbono, o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de 3 a 20 (C3-20), de 3 a 15 (C3-15), de 3 a 12 (C3-12), de 3 a 10 (C3-10), o de 3 a 6 (C3-6) átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquino incluyen, pero sin limitación, etinilo ($\text{-C}\equiv\text{CH}$), propargilo ($\text{-CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3-metil-1-pentinilo, 2-heptinilo, y similares. Por ejemplo, alquino C2-6 se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal insaturado de 2 a 6 átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado insaturado de 3 a 6 átomos de carbono.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente cíclico saturado puenteado y/o no puenteado, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, como se define en las reivindicaciones. En ciertas realizaciones, el cicloalquilo tiene de 3 a 20 (C3-20), de 3 a 15 (C3-15), de 3 a 12 (C3-12), de 3 a 10 (C3-10), o de 3 a 7 (C3-7) átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decalinilo y adamantilo.

El término "cicloalqueno" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente cíclico insaturado puenteado y/o no puenteado, que contiene uno o más dobles enlaces en su anillo. El cicloalqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, como se define en las reivindicaciones. En ciertas realizaciones, el cicloalqueno tiene de 3 a 20 (C3-20), de 3 a 15 (C3-15), de 3 a 12 (C3-12), de 3 a 10 (C3-10), o de 3 a 7 (C3-7) átomos de carbono.

El término "arilo" (Ar) se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o un grupo aromático monovalente multicíclico que contiene al menos un anillo hidrocarburo aromático. En ciertas realizaciones, el arilo tiene de 6 a 20 (C6-20), de 6 a 15 (C6-15), o de 6 a 10 (C6-10) átomos en el anillo. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, fluorenilo, azuleno, antrilo, fenantrilo, pirenilo, bifenilo y terfenilo. Arilo también se refiere a anillos de carbono bicíclicos o tricíclicos, donde uno de los anillos es aromático y los otros de los cuales pueden estar saturados, parcialmente insaturados o ser aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo o tetrahidronaftilo (tetralinilo). En ciertas realizaciones, arilo también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, como se define en las reivindicaciones.

El término "aralquilo" o "aril-alquilo" se refiere a un grupo alquilo monovalente sustituido con arilo. En ciertas realizaciones, tanto alquilo como arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, como se define en las reivindicaciones.

El término "heteroarilo" (HAR) se refiere a un grupo aromático monocíclico y/o un grupo aromático multicíclico que contiene al menos un anillo aromático, en el que al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N. En algunas realizaciones, cada anillo contiene de 5 a 6 átomos. Cada anillo de un grupo heteroarilo puede contener uno o dos átomos de O, uno o dos átomos de S, y/o de uno a cuatro átomos de N, con la condición de que el número total de heteroátomos en cada anillo sea cuatro o menos y cada anillo contenga al menos un átomo de carbono. El heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de un compuesto estable. En ciertas realizaciones, el heteroarilo tiene de 5 a 20, de 5 a 15, o de 5 a 10 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirimidilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo y triazinilo. Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero sin limitación, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiofenilo, furo(2,3-b) piridilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, purinilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, dihidroisoindolilo y tetrahidroquinolinilo. Ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen, pero sin limitación, carbazolilo, benzindolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo y xantenilo. En ciertas realizaciones, heteroarilo también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, como se define en las reivindicaciones. Heteroarilo también incluye grupos heterocíclicos aromáticos condensados a heterociclos que son

no aromáticos o parcialmente aromáticos, y grupos heterocíclicos aromáticos condensados a anillos cicloalquilo. Heteroarilo también incluye dichos grupos de forma cargada, por ejemplo, piridinio.

5 El término "heterociclilo" (Hetcy) o "heterocíclico" se refiere a un sistema anular monocíclico no aromático y/o un sistema anular multicíclico que contiene al menos un anillo no aromático, en el que uno o más de los átomos en el anillo no aromáticos son heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S o N; y los átomos en el anillo restantes son átomos de carbono. En ciertas realizaciones, el grupo heterociclilo o heterocíclico tiene de 3 a 20, de 3 a 15, de 3 a 10, de 3 a 8, de 4 a 7, o de 5 a 6 átomos en el anillo. En ciertas realizaciones, el heterociclilo es un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que pueden incluir un sistema anular condensado o puenteado, y en el que los átomos de nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados, los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados, y algunos anillos pueden estar parcial o completamente saturados, o ser aromáticos. El heterociclilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de un compuesto estable. Ejemplos de dichos radicales heterocíclicos incluyen, pero sin limitación, benzoxazinilo, benzodioxanilo, benzodioxolilo, benzopiranonilo, benzopirranilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, benzotiopirranilo, cromanilo, cromonilo, coumarinilo, decahidroisoquinolinilo, dihidrobencisotiazinilo, dihidrobencisoxazinilo, 2,3-dihidrofuro(2,3-b)piridilo, dihidrofurilo, dihidroindolilo, dihidropirranilo, dioxolanilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirazolilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, 1,4-ditianilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, indolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isocromanilo, isocoumarinilo, isoindolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, oxazolidinonilo, oxazolidinilo, oxiranilo, quinuclidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotienilo, tiamorfolinilo, tiazolidinilo y 1,3,5-tritianilo. Heterociclilo/heterocíclico también incluye anillos monocíclicos parcialmente insaturados que no son aromáticos, tales como 2- o 4-piridonas unidas a través del nitrógeno o N-sustituido-(1H,3H)-pirimidina-2,4-dionas (uracilos N-sustituidos). Heterociclilo/heterocíclico también incluye dichos restos de forma cargada, por ejemplo, piperidinio. En ciertas realizaciones, heterociclilo/heterocíclico también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

El término "alcoxi" se refiere a un radical -OR, donde R es, por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno como se define en el presente documento. Cuando R es arilo, también se conoce como ariloxi. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, n-propoxi, 2-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, ciclohexiloxi, fenoxi, benzoxi y 2-naftiloxi. En ciertas realizaciones, alcoxi también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, como se define en las reivindicaciones.

El término "acilo" se refiere a un radical -C(O)R, donde R es, por ejemplo, hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno como se define en el presente documento. Ejemplos de grupos acilo incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, propionilo, butanoilo, isobutanoilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, dodecanoilo, tetradecanoilo, hexadecanoilo, octadecanoilo, eicosanoilo, docosanoilo, miristoleoilo, palmitoleoilo, oleoilo, linoleoilo, araquidonoilo, benzoilo, piridinilcarbonilo y furoilo. En ciertas realizaciones, acilo también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

El término "halógeno", "haluro" o "halo" (Halo) se refiere a flúor, cloro, bromo y/o yodo.

La expresión "opcionalmente sustituido" pretende indicar que un grupo, incluyendo alquilo, alcoxi, acilo, alquilcicloalquilo, hidroxialquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, cicloalquilalquilo, arilo, ariloxi, aralquilo, aril-alqueno, aril-alquino, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-alqueno, heteroaril-alquino y heterociclilo, o acilo, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, en una realización, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, donde en algunas realizaciones, cada sustituyente se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en ciano, halo, oxo, nitro, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo, heterociclilo, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e y -S(O)₂NR^fR^g, donde cada R^e, R^f, R^g y R^h es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo o heterociclilo; o R^f y R^g, junto con el átomo de N al que están unidos, forman heterociclilo. Se definen sustituyentes específicos en las reivindicaciones.

La expresión "ópticamente activo" se refiere a un colección de moléculas, que tiene un exceso enantiomérico de no menos de aproximadamente el 50 %, no menos de aproximadamente el 70 %, no menos de aproximadamente el 80 %, no menos de aproximadamente el 90 %, no menos de aproximadamente el 91 %, no menos de aproximadamente el 92 %, no menos de aproximadamente el 93 %, no menos de aproximadamente el 94 %, no menos de aproximadamente el 95 %, no menos de aproximadamente el 96 %, no menos de aproximadamente el 97 %, no menos de aproximadamente el 98 %, no menos de aproximadamente el 99 %, no menos de aproximadamente el 99,5 %, o no menos de aproximadamente el 99,8 %.

Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos R y S se usan para representar la configuración absoluta de la molécula sobre su centro o centros quirales. (+) y (-) se usan para representar la rotación óptica del compuesto, es decir, la dirección en la que un plano de luz polarizada se rota por el compuesto ópticamente activo.

El prefijo (-) indica que el compuesto es levorrotatorio, es decir, el compuesto gira el plano de luz polarizada a la izquierda o en sentido antihorario. El prefijo (+) indica que el compuesto es dextrorrotatorio, es decir, el compuesto gira el plano de luz polarizada a la derecha o en sentido horario. Sin embargo, el signo de rotación óptica, (+) y (-), no está relacionado con la configuración absoluta de la molécula, R y S.

5 El término "solvato" se refiere a un compuesto proporcionado en el presente documento, o una sal del mismo, que incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

10 "Unión" se refiere a la asociación específica del compuesto de interés a la diana de interés, por ejemplo, un receptor.

15 El término "cristalino", y los términos relacionados usados en el presente documento, cuando se usa para describir una sustancia, componente o producto, significa que la sustancia, componente o producto es cristalino, como se determina por difracción de rayos X. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA, 173 (1990); The United States Pharmacopoeia, 23ª ed., 1843-1844 (1995).

"Co-cristal", como se usa en el presente documento, se refiere a un material cristalino comprendido entre dos o más sólidos únicos a temperatura ambiente que están unidos a H.

20 La "diabetes" se refiere a un grupo heterogéneo de trastornos que comparten la tolerancia a la glucosa alterada en común. Su diagnóstico y caracterización, incluyendo prediabetes, diabetes de tipo I y de tipo II, y una diversidad de síndromes caracterizados por tolerancia a la glucosa alterada, glucosa en ayunas alterada, y hemoglobina glucosilada anómala, se conocen bien en la técnica. Puede caracterizarse por hiperglucemia, glucosuria, cetoacidosis, neuropatía o nefropatía, aumento de la producción de glucosa hepática, resistencia a insulina en
25 diversos tejidos, secreción de insulina insuficiente y secreción de glucagón potenciada o escasamente controlada del páncreas.

30 El término "fármaco" se refiere a un compuesto, o a una composición farmacéutica del mismo, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de una afección, un trastorno o una enfermedad.

La expresión "CE₅₀" se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto a la que se observa el 50 % de una respuesta máxima en un ensayo que mide dicha respuesta.

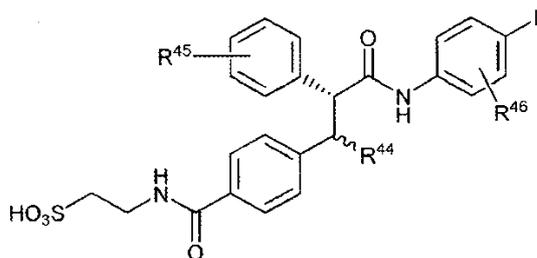
35 La expresión "por ciento de exceso enantiomérico (% de e.e.)" se refiere a pureza óptica. Se obtiene usando la siguiente fórmula;

$$\frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \times 100 = \%R - \%S$$

40 donde [R] es la cantidad del isómero R y [S] es la cantidad del isómero S. Esta fórmula proporciona el % de e.e. cuando R es el isómero dominante.

45 La expresión "enantioméricamente puro" se refiere a un compuesto que comprende al menos aproximadamente el 80 % en peso del enantiómero designado y como mucho aproximadamente el 20 % en peso del otro enantiómero u otro estereoisómero o estereoisómeros, al menos aproximadamente el 90 % en peso del enantiómero designado y como mucho aproximadamente el 10 % en peso del otro enantiómero u otro estereoisómero o estereoisómeros, al menos aproximadamente el 95 % en peso del enantiómero designado y como mucho aproximadamente el 5 % en peso del otro enantiómero u otro estereoisómero o estereoisómeros, al menos aproximadamente el 96,6 % en peso del enantiómero designado y como mucho aproximadamente el 3,4 % en peso del otro enantiómero u otro estereoisómero o estereoisómeros, al menos aproximadamente el 97 % en peso del enantiómero designado y como
50 mucho aproximadamente el 3 % en peso del otro enantiómero u otro estereoisómero o estereoisómeros, al menos aproximadamente el 99 % en peso del enantiómero designado y como mucho aproximadamente el 1 % en peso del otro enantiómero u otro estereoisómero o estereoisómeros, o al menos aproximadamente el 99,9 % en peso del enantiómero designado y como mucho aproximadamente el 0,1 % en peso del otro enantiómero u otro estereoisómero o estereoisómeros. En ciertas realizaciones, los pesos se basan en el peso total del compuesto.

55 Como se usa junto con los compuestos de Fórmula I desvelados en el presente documento, los términos "isómero R" y "enantiómero R" se refieren a la configuración R del carbono alifático que es *alfa* con respecto al -C(O)NH-. La Fórmula I que se muestra a continuación muestra la estereoquímica R.



I

El término "quiral", como se usa en el presente documento, incluye un compuesto que tiene la propiedad de que no puede superponerse en su imagen especular.

5

La "resistencia a insulina" se define clínicamente como la capacidad alterada de una cantidad conocida de insulina exógena o endógena para aumentar la captación y utilización de glucosa de cuerpo completo.

10

La "tolerancia a la glucosa alterada (IGT)" se refiere a una afección que se sabe que precede al desarrollo de diabetes de tipo 2 manifiesta. Se caracteriza por excursiones de glucosa en sangre anómalas después de una comida. Los criterios para diagnosticar y caracterizar la tolerancia a la glucosa alterada y síndromes relacionados se conocen bien en la técnica.

15

"Inferior" indicado en el presente documento en relación con radicales o compuestos orgánicos respectivamente define que dichos radicales o compuestos contienen hasta e incluyendo 6 átomos de carbono. Un aspecto proporciona radicales o compuestos orgánicos que contienen hasta e incluyendo 4 átomos de carbono. Otro aspecto más proporciona radicales o compuestos orgánicos que contienen de uno a tres átomos de carbono. Dichos grupos pueden ser de cadena lineal, ramificados o cíclicos.

20

La "enfermedad metabólica" incluye enfermedades y afecciones tales como obesidad, diabetes y trastornos lipídicos tales como hipercolesterolemia, hiperlipidemias, hipertrigliceridemia así como trastornos que están asociados con niveles anómalos de lipoproteínas, lípidos, carbohidratos e insulina tales como síndrome metabólico X, diabetes, tolerancia a la glucosa alterada, aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad cardiovascular. Los criterios para diagnosticar y caracterizar estas afecciones y síndromes relacionados se conocen bien en la técnica.

25

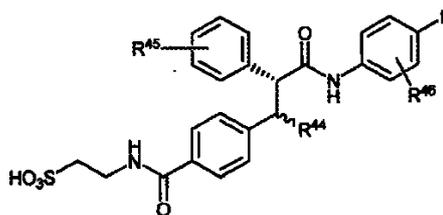
30

"Profármaco" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera un compuesto biológicamente activo como resultado de una reacción o reacciones químicas espontáneas, una reacción o reacciones químicas catalizadas por enzimas y/o una reacción o reacciones químicas metabólicas, o una combinación de cada una. Se forman profármacos convencionales usando grupos unidos a funcionalidad, por ejemplo, HO-, HS-, HOOC-, -NHR, asociado con el fármaco, que se escinden *in vivo*. Los profármacos convencionales incluyen pero sin limitación ésteres de carboxilato en los que el grupo es alquilo, arilo, aralquilo, aciloxialquilo, alcoxicarboniloxialquilo así como ésteres de hidroxilo, tiol y aminas en los que el grupo unido es un grupo acilo, un alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, fosfato o sulfato. Los grupos ilustrados son ejemplares, no exhaustivos, y un experto en la materia podría preparar otras variedades conocidas de profármacos. Los profármacos deben experimentar alguna forma de transformación química para producir el compuesto que es biológicamente activo o es un precursor del compuesto biológicamente activo. En algunos casos, el profármaco es biológicamente activo, habitualmente menos que el fármaco en sí mismo, y actúa para mejorar la eficacia o seguridad del fármaco mediante biodisponibilidad oral mejorada, y/o semivida farmacodinámica, etc. Las formas de profármacos de compuestos pueden utilizarse, por ejemplo, para mejorar la biodisponibilidad, mejorar la aceptabilidad del sujeto tal como enmascarando o reduciendo características desagradables tales como sabor amargo o irritabilidad gastrointestinal, alterar la solubilidad tal como para uso intravenoso, proporcionar una liberación o suministro prolongado o sostenido, mejorar la facilidad de formulación, o proporcionar suministro específico de sitio del compuesto. Se describen profármacos en The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, por Richard B. Silverman, Academic Press, San Diego, 1992. Capítulo 8: "Prodrugs and Drug delivery Systems" páginas 352-401; Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, Elsevier Science, Ámsterdam, 1985; Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs, Ed. por E. B. Roche, American Pharmaceutical Association, Washington, 1977; y Drug Delivery Systems, ed. por R. L. Juliano, Oxford Univ. Press, Oxford, 1980.

50

b. Compuestos

Un aspecto proporciona los compuestos de Fórmula I



I

en la que:

R⁴⁴ es H, CH₃ o CH₃CH₂;

R⁴⁵ es alquilo C₁₋₆, alqueno, alcoxi, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₄₋₈, bicicloalqueno C₄₋₈, arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, CF₃, F, CN u OCF₃;

L es fenilo, indenilo, benzoxazol-2-ilo o 4,4-dimetilciclohexenilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CH₃, CF₃, OCF₃ o CN; y

R⁴⁶ representa uno o más sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, CH₃, CF₃, OCF₃ o CN.

De acuerdo con la presente invención, como se especifica en la reivindicación 1 con referencia a la Fórmula I, la configuración del carbono alifático que es *alfa* con respecto al grupo -C(O)NH- es R.

En otras realizaciones de acuerdo con la Fórmula I, L está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre F, Cl, CH₃, CF₃, OCF₃ o CN. En otra realización, y como se especifica en la reivindicación 3, L es fenilo, benzoxazol-2-ilo o 4,4-dimetilciclohexenilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes específicos. En otra realización, y como se especifica en la reivindicación 4, L es 4-cloro-2-metilfenilo, 4-metil-2-benzoxazolilo, 2,4,6-trimetilfenilo, benzoxazol-2-ilo, 4-cloro-3-metilfenilo o 4,4-dimetilciclohexenilo.

En otra realización, y como se especifica en la reivindicación 5, R⁴⁴ es H o CH₃. En otra realización, R⁴⁴ es H.

En ciertas realizaciones, y como se especifica en la reivindicación 6, R⁴⁵ está unido en la posición 3 (meta) o 4 (para). En otra realización, y como se especifica en la reivindicación 7, R⁴⁵ está unido en la posición 4 (para). En otra realización, R⁴⁵ es alqueno, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₄₋₈, bicicloalqueno C₄₋₈ o fenilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes específicos. En otras realizaciones más de acuerdo con la Fórmula I, y como se especifica en la reivindicación 9, R⁴⁵ se selecciona entre (CH₃)₃CCH=H-, t-butilcicloalquil-, dimetil-cicloalquil-, t-butil-cicloalqueno-, dimetil-cicloalqueno-, bicicloalqueno o fenil-.

En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula I, y como se especifica en la reivindicación 8, R⁴⁵ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre CH₃ y (CH₃)₃C-.

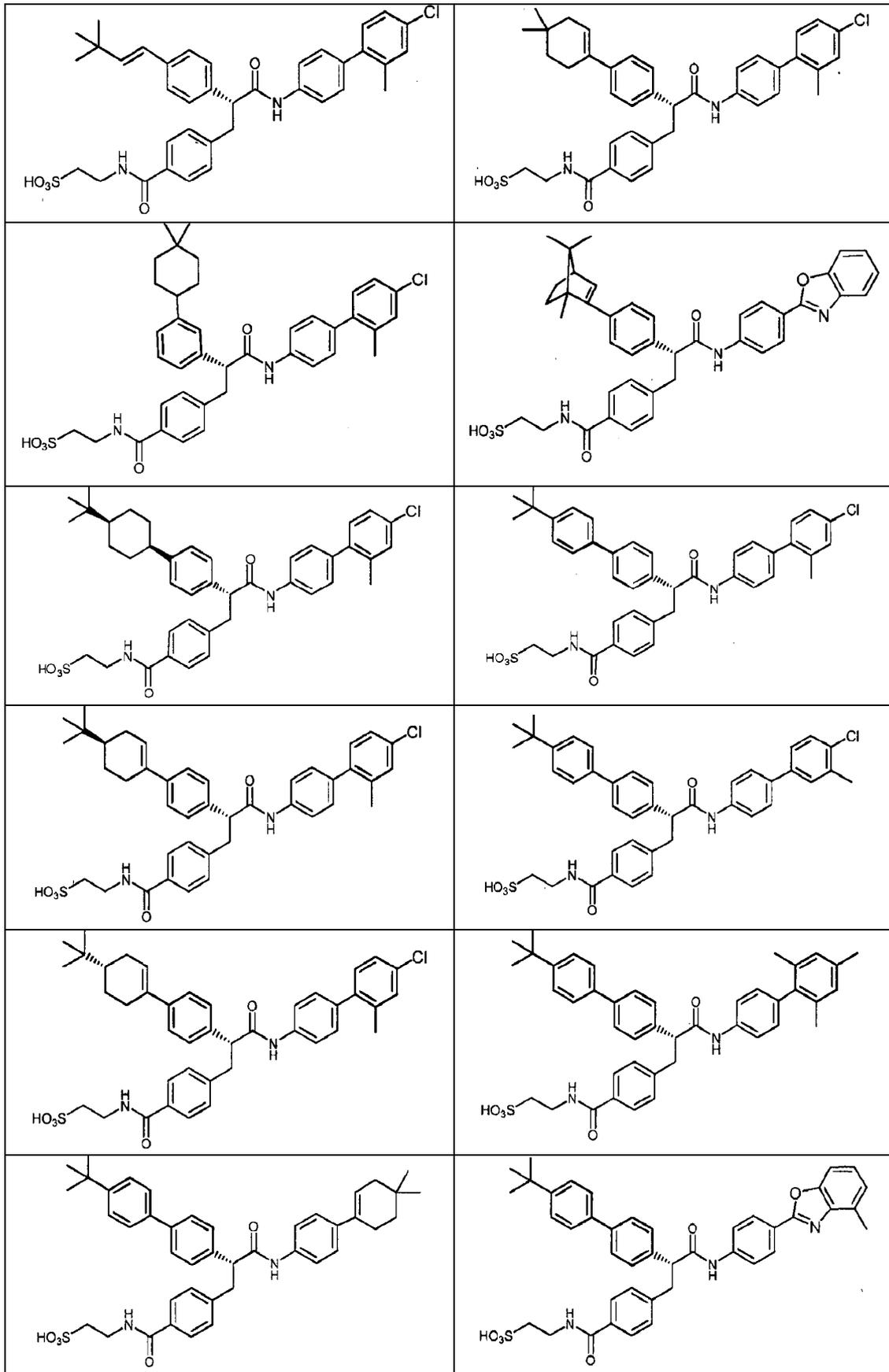
En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula I, y como se especifica en la reivindicación 10, R⁴⁵ es *trans*-t-butilvinilo, *cis*-4-t-butilciclohexilo, *trans*-4-t-butilciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, ciclohex-1-enilo, (S)-4-t-butilciclohex-1-enilo, (R)-4-t-butilciclohex-1-enilo, 4,4-dimetilciclohex-1-enilo, 4,4-dietilciclohex-1-enilo, 4,4-dietilciclohexilo, 4,4-dipropilciclohex-1-enilo, 4,4-dipropilciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexa-1,5-dienilo, (1R,4S)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]3-heptil-2-eno, (1R,4R)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]2-heptil-2-eno, 2-metil-4-cloro-fenilo, 2,4,6-trimetilfenilo o 4-t-butilfenilo.

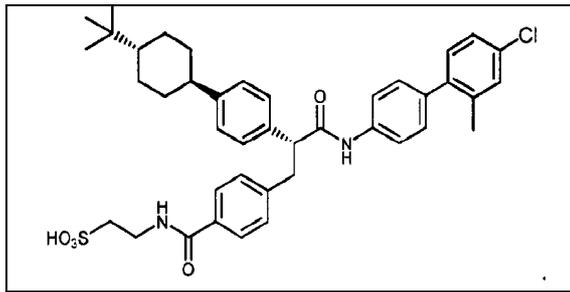
En ciertas realizaciones de acuerdo con la Fórmula I, y como se especifica en la reivindicación 11, R⁴⁵ es *trans*-t-butilvinilo, *cis*-4-t-butilciclohexilo, *trans*-4-t-butilciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, (S)-4-t-butilciclohex-1-enilo, (R)-4-t-butilciclohex-1-enilo, 4,4-dimetilciclohex-1-enilo, (1R,4R)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]2-heptil-2-eno o 4-t-butilfenilo.

En otra realización, y como se especifica en la reivindicación 12, R⁴⁶ es H o CH₃. En otra realización, R⁴⁶ es H.

En ciertas realizaciones, y como se especifica en la reivindicación 13, el compuesto de Fórmula I es uno representado a continuación en la Tabla I:

Tabla 1: Ciertos Compuestos de Fórmula I





Otro aspecto proporciona compuestos enantioméricamente puros de Fórmula I. Específicamente, el compuesto comprende al menos aproximadamente el 95 % en peso del enantiómero designado y como mucho aproximadamente el 5 % en peso del otro enantiómero u otro estereoisómero o estereoisómeros. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende al menos aproximadamente el 96,6 % en peso del enantiómero designado y como mucho aproximadamente el 3,4 % en peso del otro enantiómero u otro estereoisómero o estereoisómeros. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende al menos aproximadamente el 97 % en peso del enantiómero designado y como mucho aproximadamente el 3 % en peso del otro enantiómero u otro estereoisómero o estereoisómeros. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende al menos aproximadamente el 99 % en peso del enantiómero designado y como mucho aproximadamente el 1 % en peso del otro enantiómero u otro estereoisómero o estereoisómeros. En ciertas realizaciones, el compuesto comprende al menos aproximadamente el 99,9 % en peso del enantiómero designado y como mucho aproximadamente el 0,1 % en peso del otro enantiómero u otro estereoisómero o estereoisómeros. En ciertas realizaciones, los pesos son en base al peso total del compuesto.

Otro aspecto proporciona sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, de compuestos de Fórmula I y composiciones farmacéuticas que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable de compuestos de Fórmula I. Las sales de compuestos de Fórmula I incluyen una sal de adición de bases inorgánica, tales como sales de sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, amonio, aluminio o sales de adición de bases orgánicas.

Otro aspecto proporciona anhidratos, hidratos y solvatos de compuestos de Fórmula I y composiciones farmacéuticas que comprenden anhidratos, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula I. Se incluyen un anhidrato, hidrato o solvato de una forma libre o sal de un compuesto de Fórmula I. Los hidratos incluyen, por ejemplo, un hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, quadrahidrato, pentahidrato, sesquihidrato.

En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula I son capaces de desplazar el glucagón radiomarcado del receptor de glucagón humano en al menos 15 % a 1000 nM. En una realización, los compuestos de Fórmula I son capaces de desplazar al menos 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de glucagón radiomarcado del receptor de glucagón humano como se describe en el Ejemplo A.

Como alternativa, las actividades de los compuestos de Fórmula I pueden describirse con respecto a las concentraciones de compuestos requeridas para el desplazamiento del 50 % del glucagón radiomarcado del receptor de glucagón humano (los valores de CI_{50}) de acuerdo con los métodos del Ejemplo A. En una realización, los valores de CI_{50} para los compuestos de Fórmula I son menores de < 10.000 nM, 9.000 nM, 8.000 nM, 7.000 nM, 6.000 nM, 5.000 nM, 4.000 nM, 3.000 nM, 2.000 nM, 1.000 nM, 900 nM, 800 nM, 700 nM, 600 nM, 500 nM, 400 nM, 300 nM, 200 nM, 100 nM, 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 15 nM, 10 nM o 5 nM.

En otra alternativa, las actividades de los compuestos de Fórmula I pueden describirse con respecto a las concentraciones de compuestos requeridas para el antagonismo funcional del glucagón en hepatocitos de diversas especies. La CE_{50} se determina usando el método del Ejemplo B. En una realización, los valores de CE_{50} para los compuestos de Fórmula I son menores de < 10.000 nM, 9.000 nM, 8.000 nM, 7.000 nM, 6.000 nM, 5.000 nM, 4.000 nM, 3.000 nM, 2.000 nM, 1.000 nM, 900 nM, 800 nM, 700 nM, 600 nM, 500 nM, 400 nM, 300 nM, 200 nM, 100 nM, 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 40 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 15 nM, 10 nM o 5 nM.

Los compuestos de Fórmula I desvelados en el presente documento también muestran la capacidad de reducir la glucosa en sangre en un animal. En ciertos aspectos, la glucosa en sangre en circulación en animales en ayunas o no en ayunas (con alimentación libre) puede reducirse entre el 10 % y el 100 %. Una reducción del 100 % se refiere a la normalización completa de los niveles de glucosa en sangre, no a niveles de glucosa en sangre del 0 %. La glucosa en sangre normal en ratas, por ejemplo, es aproximadamente 80 mg/dl (en ayunas) y aproximadamente 120 mg/dl (alimentadas). Por lo tanto, se contempla en el presente documento un método para reducir los niveles de glucosa en sangre en circulación excesivos en animales en ayunas o con alimentación libre (por ejemplo ratas), administrando 10 mg/kg de un compuesto de Fórmula I, en al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 %.

55 c. Administración

Se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto proporcionado en el presente documento como un principio activo, es decir, un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en combinación con un vehículo, transportador, diluyente, excipiente o una mezcla de los mismos farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse en diversas formas de dosificación, incluyendo, pero sin limitación, las formas de dosificación para administración oral, parenteral, subcutánea, intramuscular, transmucosa, inhalada o tópica/transdérmica. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse también como formas de dosificación de liberación modificada, incluyendo, pero sin limitación, formas de dosificación de liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida, programada y de retención

gástrica. Estas formas de dosificación pueden prepararse de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la materia (véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, mencionado anteriormente; Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: Nueva York, NY, 2003; Vol. 126).

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden proporcionarse en una forma de dosificación unitaria o múltiple. Una forma de dosificación unitaria, como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para su administración a un sujeto como se conoce en la técnica. Los ejemplos de una forma de dosificación unitaria incluyen una ampolla, jeringa y comprimido y cápsula envasados individualmente. Puede administrarse una forma de dosificación unitaria en fracciones o múltiplos de las mismas.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden administrarse una vez, o múltiples veces a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosificación y duración precisa del tratamiento pueden variar con la edad, peso y condición del paciente que se trate, y pueden determinarse de forma empírica usando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación de ensayo *in vivo* o *in vitro* o datos de diagnóstico. Se entiende además que para cualquier individuo particular, los regímenes de dosificación específicos pueden ajustarse a lo largo del tiempo según las necesidades del individuo y el criterio profesional de la persona que administre o supervise la administración de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento.

Se describen composiciones farmacéuticas ejemplares y componentes para su uso con las mismas en la Solicitud Provisional de Estados Unidos Nº 61/088.697.

d. Métodos de uso

En una realización, se proporciona en el presente documento el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad asociado con tolerancia a la glucosa alterada, un síndrome metabólico, o un receptor de glucagón, que comprende administrar a un sujeto que tiene o que se sospecha que tiene dicha afección, trastorno o enfermedad, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, es decir, un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

En otra realización, se proporciona en el presente documento el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de una afección, trastorno o enfermedad sensible a una reducción en la producción de glucosa hepática o en el nivel de glucosa en sangre de un sujeto, que comprende administrar al sujeto que tiene o se sospecha que tiene dicha afección, trastorno o enfermedad, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento, es decir, un compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. En una realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un ser humano.

Las afecciones y enfermedades tratables con los métodos proporcionados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, diabetes gestacional, cetoacidosis, como hiperosmolar no cetótica (hiperglucemia no cetótica), tolerancia a la glucosa alterada (IGT), síndromes de resistencia a insulina, síndrome X, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemias, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia, dislipidemia, arteriosclerosis, aterosclerosis, glucagonomas, pancreatitis aguda, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, hipertrofia cardíaca, trastornos gastrointestinales, obesidad, reestenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, gluconeogénesis acelerada, producción de glucosa hepática excesiva (niveles mayores de lo normal) y trastornos lipídicos.

Se proporciona también en el presente documento el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en métodos para retardar el tiempo hasta la aparición o reducir el riesgo del desarrollo o progresión de una enfermedad o afección sensible a la producción de glucosa hepática reducida o sensible a niveles de glucosa en sangre reducidos.

Dependiendo de la afección, trastorno o enfermedad para tratar y la condición del sujeto, un compuesto proporcionado en el presente documento puede administrarse por vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa o intraarterial (por ejemplo, mediante catéter), ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección subcutánea, o implante), inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual y/o tópica (por ejemplo, transdérmica o local), y pueden formularse solos o juntos en unidades de dosificación adecuadas con un vehículo, transportador, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos, apropiado para cada vía de administración.

La dosis puede estar en forma de una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis que se administran a intervalos apropiados por día. La dosis o las subdosis pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que contienen de aproximadamente de aproximadamente 0,01 a 2500 mg, de 0,1 mg a aproximadamente 1.000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,5 mg aproximadamente a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg de principio o principios activos por unida de dosificación. Por ejemplo, la dosis o las subdosis pueden administrarse en forma de unidades de dosificación que contienen aproximadamente 10 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg o aproximadamente 1000 mg. Si la condición del paciente lo requiere, la dosis puede, como alternativa, administrarse como una infusión continua.

En ciertas realizaciones, un nivel de dosificación apropiado es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal del paciente por día (mg/kg por día), de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día, que pueden administrarse en dosis individuales o múltiples. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg por día o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,1, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/kg por día.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse en forma de comprimidos que contienen de 1,0 a 1.000 mg de principio activo, particularmente aproximadamente 1, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 50, aproximadamente 75, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 600, aproximadamente 750, aproximadamente 800, aproximadamente 900 y aproximadamente 1.000 mg de principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente para tratar. Las composiciones pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día, incluyendo una vez, dos veces, tres veces y cuatro veces por día. En diversas realizaciones, las composiciones pueden administrarse antes de una comida, después de una comida, por la mañana, después de despertarse, por la tarde y/o a la hora de acostarse.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico, frecuencia y momento de la dosificación para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de una diversidad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y longitud de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud en general, el sexo, la dieta, el modo y momento de administración, la tasa de secreción, la combinación farmacológica, la gravedad de la afección particular, y el hospedador que se somete a terapia.

En otra realización más, se proporciona en el presente documento el compuesto de Fórmula I, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para modular la actividad biológica de un receptor de glucagón, que comprende poner en contacto el receptor con uno o más de los compuestos proporcionados en el presente documento, es decir, un compuesto de Fórmula I, incluyendo un enantiómero individual, una mezcla de enantiómeros o una mezcla de diastereómeros de los mismos, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del mismo. En una realización el receptor de glucagón se expresa por una célula.

Los compuestos proporcionados en el presente documento también pueden combinarse o usarse en combinación con otros agentes terapéuticos útiles en el tratamiento, prevención o alivio de uno o más síntomas de las afecciones, trastornos o enfermedades para las que los compuestos proporcionados en el presente documento son útiles. Como se usa en el presente documento, la expresión "en combinación" incluye el uso de más de un agente terapéutico. Sin embargo, el uso de la expresión "en combinación" no restringe el orden en el que se administran agentes terapéuticos a un sujeto con una afección o trastorno. Un primer agente terapéutico (por ejemplo, un agente terapéutico tal como un compuesto proporcionado en el presente documento) puede proporcionarse antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), simultáneamente con o después de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) de la administración de un segundo agente terapéutico a un sujeto para tratar.

Cuando un compuesto proporcionado en el presente documento se usa contemporáneamente con uno o más agentes terapéuticos, puede utilizarse una composición farmacéutica que contenga dichos otros agentes además del

compuesto proporcionado en el presente documento, pero no es necesario. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento incluyen las que también contienen uno o más agentes terapéuticos adicionales, además de un compuesto proporcionado en el presente documento.

5 En una realización, el otro agente terapéutico es un agente antidiabético. Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen, pero sin limitación, sensibilizadores a insulina, biguanidas (por ejemplo, buformina, metformina y fenformina), agonistas de PPAR (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona), insulina y miméticos de insulina, somatostatina, inhibidores de α -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, miglitol y acarbosa), inhibidores de dipeptidil peptidasa 4, moduladores del receptor X del hígado, secretagogos de insulina (por ejemplo, acetohexamida, carbutamida, clorpropamida, glibornurida, gliclacida, glimerpirida, glipicida, gliquidina, glisoxepida, gliburida, glihexamida, glipinamida, fenbutamida, sulfonilureas, tolazamida, tolbutamida, tolclclamida, nateglinida y repaglinida), otros antagonistas del receptor de glucagón GLP-1, miméticos de GLP-1 (por ejemplo, exenatida, liraglutida, inhibidores de DPPIV), agonistas del receptor de GLP-1, GIP, miméticos de GIP, agonistas del receptor de GIP, PACAP, miméticos de PACAP, agonistas del receptor de PACAP 3, agentes reductores de colesterol, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, estatinas, tales como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, rivastatina, NK-104 (también conocida como itavastatina, nisvastatina y nisbastatina) y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina, atavastatina y visastatina)), un inhibidor de la absorción de colesterol (por ejemplo, ezetimibe), secuestrantes, alcohol nicotínico, ácido nicotínico y sales de los mismos, agonistas de PPAR α , agonistas dobles de PPAR α/γ , inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de acil CoA:colesterol aciltransferasa, antioxidantes, agonistas de PPAR δ , compuestos antiobesidad, inhibidores del transportador de ácido biliar del íleon, agentes antiinflamatorios e inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B).

25 Las dosificaciones proporcionadas dependerán de la absorción, inactivación y tasas de excreción del fármaco así como otros factores conocidos por los expertos en la materia. Debe observarse que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección para aliviar. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes y programas de dosificación específicos deberían ajustarse a lo largo del tiempo según las necesidades individuales y el criterio profesional de la persona que administre o supervise la administración de las composiciones.

30 La relación en peso de un compuesto proporcionado en el presente documento y el segundo principio activo depende de la dosis eficaz de cada ingrediente. En general se usará una dosis eficaz de cada uno. Por lo tanto, por ejemplo, cuando un compuesto proporcionado en el presente documento se combina con un agonista de PPAR la relación en peso del compuesto proporcionado en el presente documento y el agonista de PPAR variará generalmente de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000 o de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto proporcionado en el presente documento y otros principios activos también estarán en general dentro del intervalo anteriormente mencionado, pero en cada caso, se debería usar una dosis eficaz de cada principio activo.

40 Síntesis de compuestos

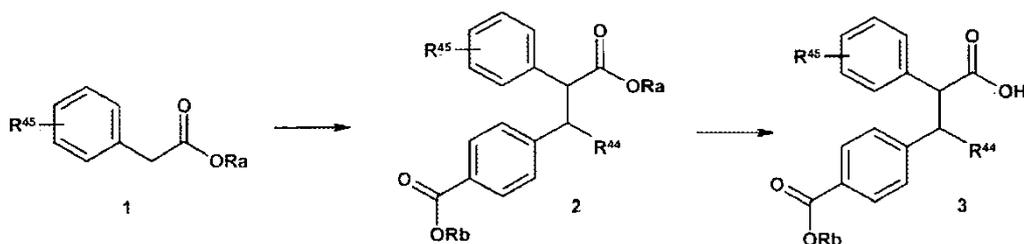
Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse de acuerdo con la metodología descrita en los siguientes esquemas sintéticos generales o con modificaciones de estos esquemas que serán evidentes para los expertos en la materia, o mediante otros procedimientos fácilmente conocidos por los expertos en la materia.

45 En las siguientes secciones, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados: THF: Tetrahidrofurano; DME: 1,2-Dimetoxietano; DMF: N,N-Dimetilformamida; DCC: N,N'-Diciclohexilcarbodiimida; EDCI o EDC: clorhidrato de 1-(3-Dimetilaminopropil)-3-etil carbodiimida; LiHMDS: hexametildisilil azida de litio; HOBt: 1-Hidroxibenzotriazol; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: Etanol; IPA: iso-Propanol; ACN: Acetonitrilo, DIPEA: N,N-Diisopropil-etil amina; y MTBE: Metil-terc-butil éter.

50 a. Síntesis de diversos componentes básicos:

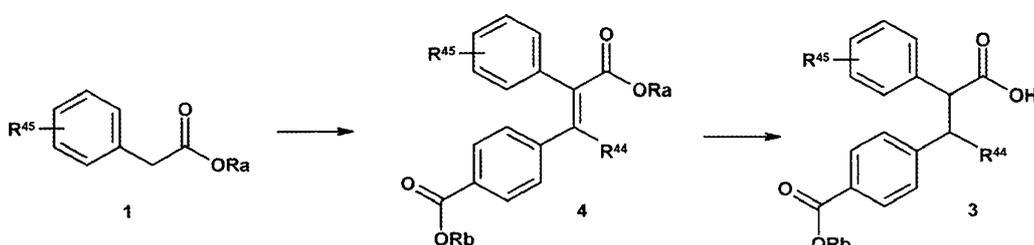
55 Los ácidos carboxílicos **3** pueden generarse usando procedimientos convencionales. Como se muestra en el Esquema 1, un éster o ácido carboxílico **1** puede alquilarse por reacción con una base (tal como diisopropilamida de litio o hexametildisililamida de litio) en un disolvente adecuado (tal como THF o DME) seguido de reacción con un haluro de aralquilo para generar los intermedios **2**. En una realización, cuando Ra no es hidrógeno, entonces los grupos Ra y Rb se seleccionan de forma adecuada de manera que la liberación del ácido carboxílico para generar **3** pueda tener lugar selectivamente cuando Ra es H, **2** y **3** representan el mismo intermedio). Por ejemplo, si Ra es un grupo metilo o etilo, un grupo Rb puede ser un grupo bencilo, t-butilo, 2-trimetilsililetilo u otros grupos que puedan eliminarse selectivamente en condiciones en las que el grupo éster Ra permanecerá intacto, tal como hidrogenólisis para el grupo bencilo, ácido moderado, tal como ácido trifluoroacético para el grupo t-butilo, o una fuente de fluoruro para el grupo 2-trimetilsililetilo, tal como un fluoruro de tetraalquil amonio (por ejemplo, fluoruro de tetrabutil amonio).

65 Esquema 1



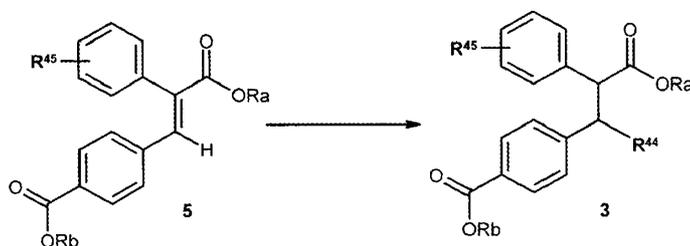
Una ruta alternativa para la síntesis de esta componente básico particular, mostrado en el Esquema 2, implica la condensación de un derivado de ácido acético **1** con un aldehído o una cetona que conduce al intermedio éster α,β -insaturado **4**. Los ésteres **4** pueden hidrogenarse en condiciones que están bien documentadas en la bibliografía (por ejemplo, atmósfera de hidrógeno u paladio sobre carbono como catalizador en un disolvente tal como etanol) para generar los ésteres carboxilato **3**.

Esquema 2



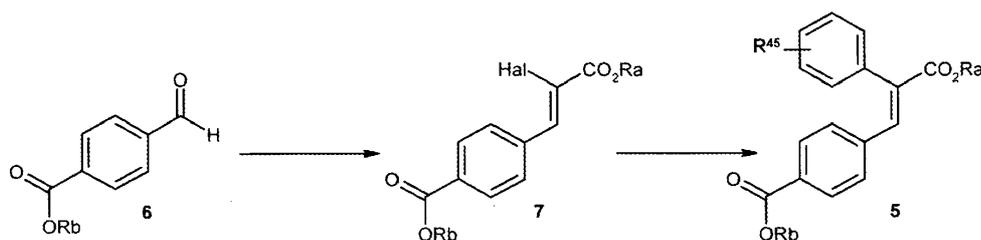
Como alternativa, si R^{44} en **4** es H (compuesto **5**), la 1,4-adición de un grupo alquilo puede tener lugar por reacción con un nucleófilo de carbono adecuado (por ejemplo, reacción mediada por cobre de alquilo litio o reactivos de alquilo de Grignard) para producir los compuestos **3** en los que R^{44} es alquilo (Esquema 3).

Esquema 3



El Esquema 4 muestra una ruta alternativa a los precursores **5**, que implica la reacción catalizada con paladio de un haluro vinílico **7** con un reactivo organometálico, tal como un ácido aril borónico o un aril estannano. Estos haluros vinílicos **7** (donde Hal representa bromuro o yoduro), pueden generarse a partir de los benzaldehídos correspondientes y un reactivo halogenado de Horner-Emmons $(RO)_2P(O)CH(Hal)CO_2Ra$ (Toke y col., Tetrahedron 51, 9167 (1995); Vanderwal y col., J. Am. Chem. Soc., 125 (18), 5393-5407 (2003)) en presencia de base o mediante la reacción del mismo aldehído de partida con $[Ph_3P=C(I)Ph]CO_2Ra^{(+)}[BF_4]^{(-)}$ en diclorometano en presencia de una fuente de haluro, tal como bromuro de tetra-*n*-butil amonio o yoduro de tetra-*n*-butil amonio (Huang y col. J. Org. Chem 67, 8261 (2002))

Esquema 4

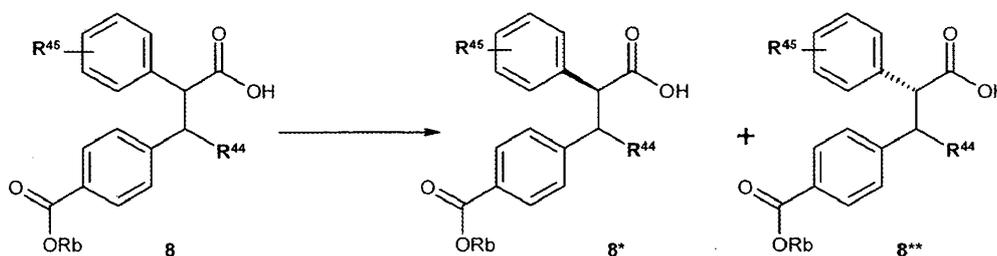


Se reconoce que el átomo de carbono *alfa* con respecto al grupo carbonilo central es un centro asimétrico. La síntesis de los compuestos proporcionados en el presente documento en forma enantioméricamente pura puede conseguirse mediante la utilización de los procedimientos que se han descrito anteriormente si el material de partida

8 existe en forma enantioméricamente pura. Un precursor ópticamente puro **8*** o **8****, puede generarse por resolución de **8** racémico o mediante el uso de procedimientos sintéticos que generan el centro asimétrico de manera enantioselectiva.

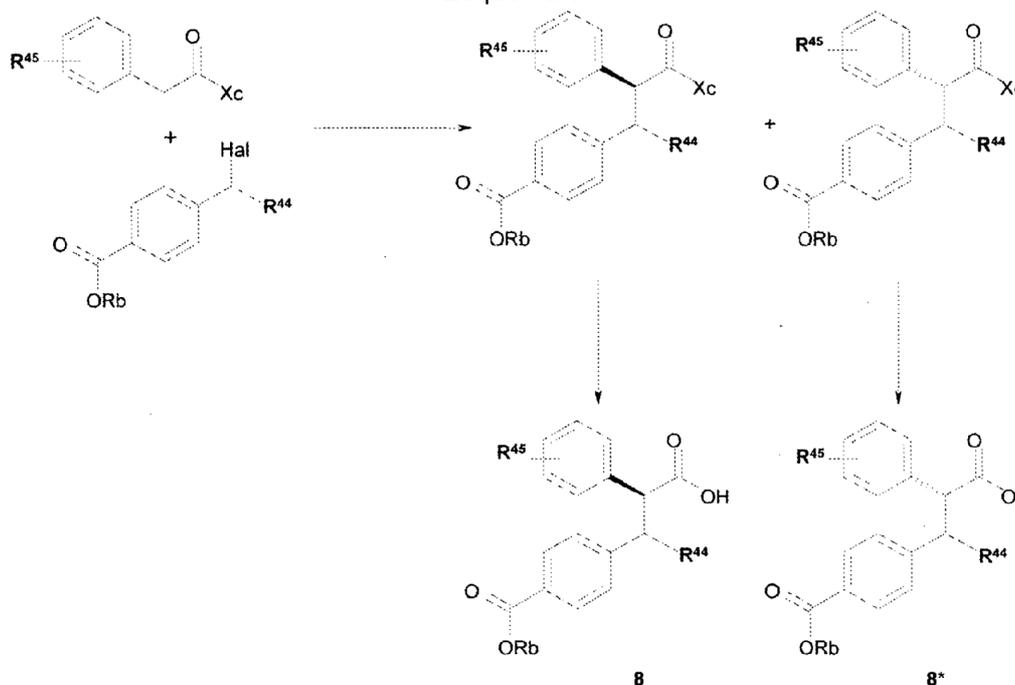
- 5 Los procedimientos de resolución incluyen la generación de una mezcla diastereomérica de sales carboxilato con una amina ópticamente activa, que puede separarse por cristalización fraccional. La acidificación de las sales diastereoméricas individuales y el aislamiento del ácido carboxílico proporciona los enantiómeros individuales del ácido carboxílico (D. Kozma: 'CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation' CRC Press, 2001). Como alternativa, pueden prepararse mezclas diastereoméricas de derivados de éster o amida mediante
 10 condensación del ácido carboxílico racémico con un alcohol o amina ópticamente activos, respectivamente; estos diastereómeros pueden separarse mediante procedimientos cromatográficos y/o cristalización fraccional. Después, los enantiómeros puros se generan a partir de los diastereómeros individuales mediante reconversión en el ácido carboxílico, usando procedimientos que están ya establecidos en la bibliografía (Esquema 5).

Esquema 5



- Los procedimientos que general el centro quiral de manera enantioselectiva incluyen, pero sin limitación, la alquilación de precursores que contienen un auxiliar quiral Xc. Eso puede generar dos diastereómeros, que pueden separarse por cristalización fraccional o cromatografía (Esquema 6). Después de la separación de los
 20 diastereómeros, pueden convertirse en el ácido enantioméricamente puro **3** y su enantiómero **3*** mediante procedimientos conocidos y elaborarse adicionalmente en los compuestos proporcionados en el presente documento como se describe en los Ejemplos que se indican a continuación.

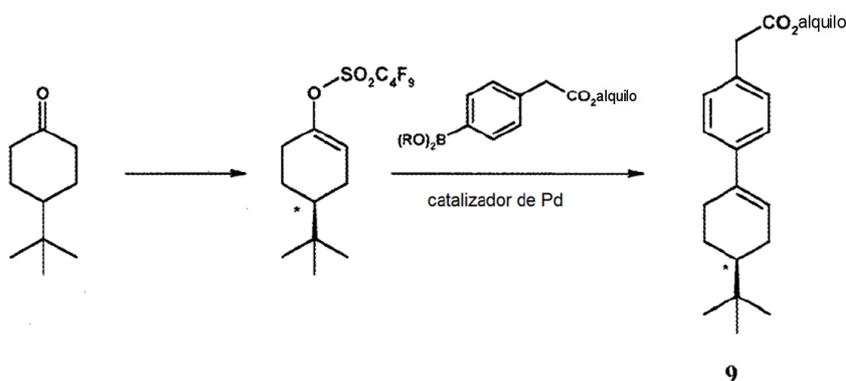
Esquema 6



- Los centros asimétricos pueden estar presentes en otras posiciones de la molécula. Como un ejemplo, la sustitución en un grupo ciclohexenilo genera un nuevo centro quiral en el compuesto del Ejemplo 1. Este centro puede establecerse en un precursor funcionalizado de forma apropiada antes de la construcción de la molécula diana. Una ruta potencial a este precursor quiral implica la desimetrización de una cetona racémica como se ilustra en el
 30 Esquema 7. Se ha indicado la reacción de la 4-t-butilciclohexanona con una base de amida quiral para generar el enolato quiral correspondiente de manera enantioselectiva [Busch-Petersen y Corey, Tetrahedron Letters 41,

6941(2000), Lyapkalo y col., Synlett 1292(2001)]. Conversion of the enolate into a trifluoromethanesulfonate or a nonafluorobutanesulfonate [Busch-Petersen y Corey, Tetrahedron Letters 41, 6941(2000), Lyapkalo y col., Synlett 1292(2001)]. conduce a un precursor quiral que puede usarse en etapas posteriores (A continuación se muestra un enantiómero específico, pero debe entenderse que cualquier enantiómero puede sintetizarse mediante modificaciones de este procedimientos). Después, el precursor **9** obtenido de este modo puede elaborarse en el enantiómero individual como se ha descrito anteriormente.

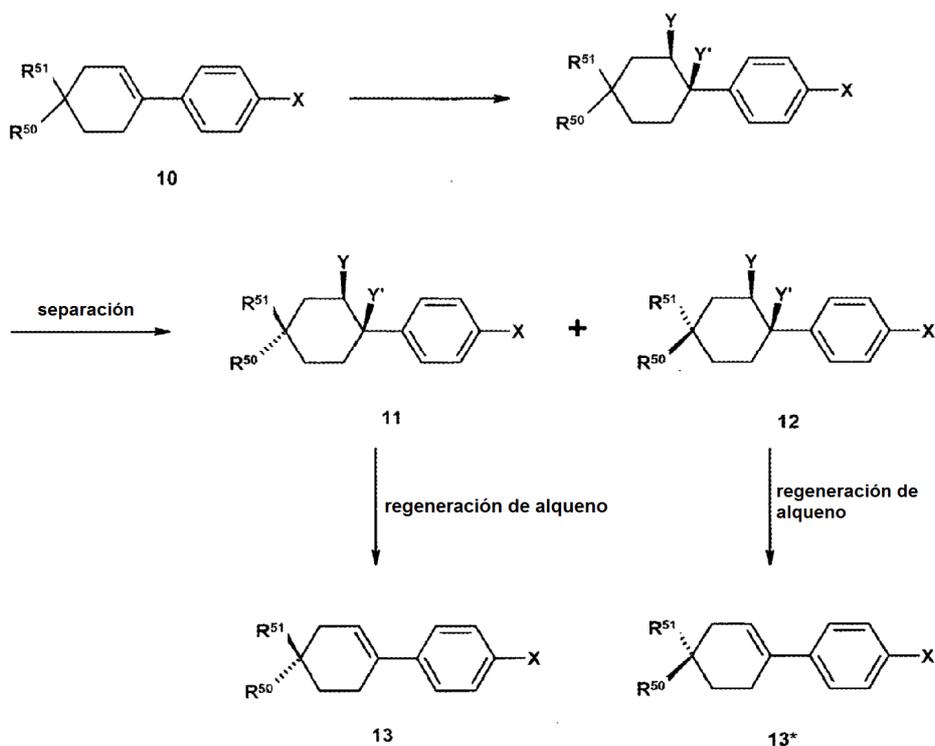
Esquema 7



De una manera relacionada, los dos enantiómeros de un sistema ciclohex-1-enilo 4-sustituido pueden obtenerse a través de la resolución del alqueno racémico correspondiente. Por ejemplo, la reacción (enantioespecífica o enantioselectiva) de un alqueno **10** (donde R^{50} y R^{51} son grupos diferentes) genera una mezcla de diastereómeros que, tras la separación, proporciona **11** y **12**. La regeneración del alqueno proporciona los dos enantiómeros **13** y **13*** (Esquema 8).

15

Esquema 8



Además de los procedimientos que se han descrito anteriormente, los compuestos ópticamente puros pueden obtenerse a partir de sus precursores racémicos a través de procedimientos cromatográficos que utilizan una fase estacionaria quiral.

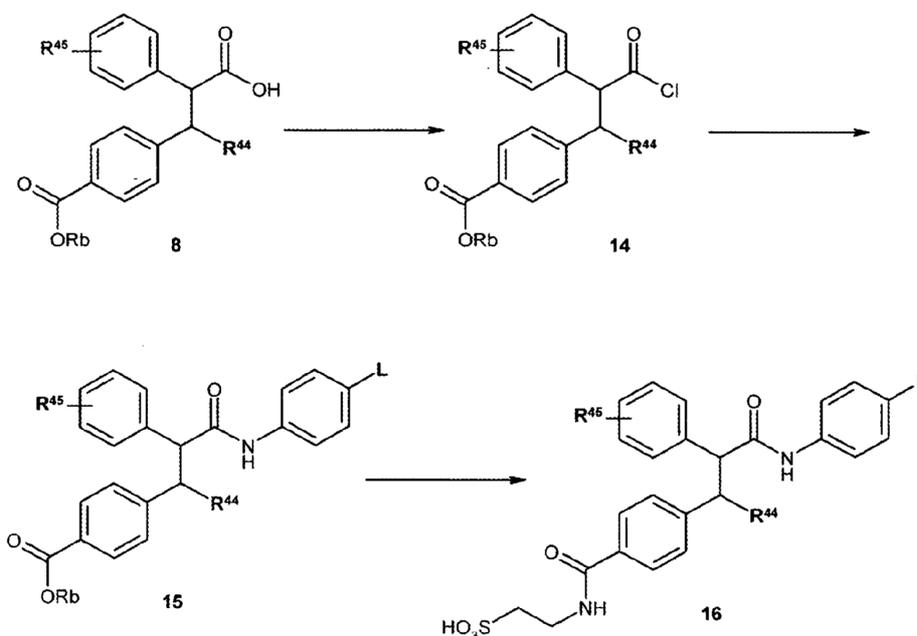
20

A continuación, se ejemplifica un procedimiento que puede usarse para sintetizar compuestos de fórmula I

(Esquema 9). Los ácidos carboxílicos **8** se convierten en las amidas correspondientes mediante procedimientos conocidos para las reacciones de formación de enlace amida. Como un ejemplo, la generación de un cloruro de ácido **14** a partir de **8** tiene lugar en condiciones convencionales (por ejemplo, cloruro de tionilo en tolueno o cloruro de oxalilo y DMF catalítica en diclorometano). El tratamiento de cloruro de ácido **14** con aminas o anilinas genera las amidas **15**. Como alternativa, las aminas pueden acoplarse directamente con el ácido carboxílico **8** mediante el uso de un agente de activación (por ejemplo, DCC o EDCI con o sin un catalizador, tal como DMAP o HOBT) para generar directamente las amidas **15**. Cuando L es un grupo halo, tal como bromo o yodo, las aril amidas **15** pueden funcionalizarse adicionalmente a través de reacciones de acoplamiento al enlace C-C mediadas por metales (por ejemplo, paladio) para dar las amidas L-funcionalizadas adicionales **15**. La hidrólisis del grupo éster de **15** (por ejemplo, Rb = -CH₃ o -C(CH₃)₃) da como resultado un ácido carboxílico **15** (donde Rb = H), que después puede acoplarse con derivados de taurina usando reacciones de formación de enlace amida convencionales para generar los compuestos diana **16**.

El enlace amida en la última etapa también puede formarse mediante otros procedimientos indicados conocidos para la formación de enlace amida, por ejemplo, la reacción de un N-hidroxisuccinimidil éster de **15** (Rb = O-succinimidilo) y taurina da el derivado de taurina amida diana **16**. También pueden usarse otros ésteres activados (por ejemplo, pentafluorofenil ésteres) para realizar la formación de enlace amida.

Esquema 9



Los siguientes ejemplos se proporcionan de manera que esta divulgación pueda entenderse más fácilmente. No deben interpretarse como limitantes de la divulgación de ningún modo.

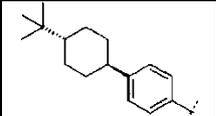
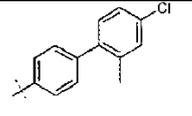
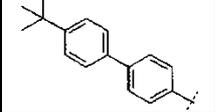
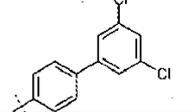
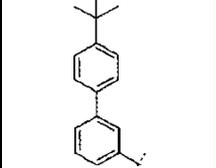
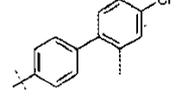
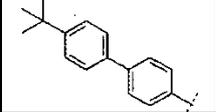
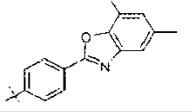
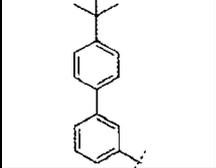
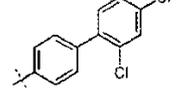
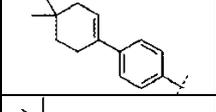
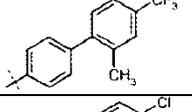
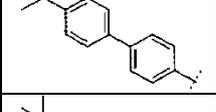
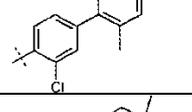
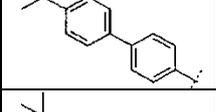
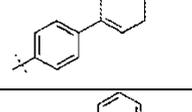
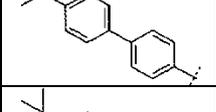
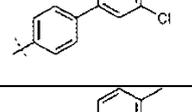
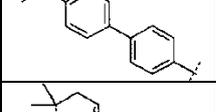
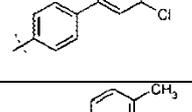
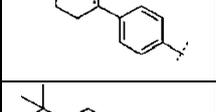
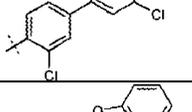
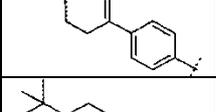
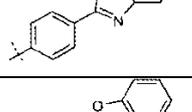
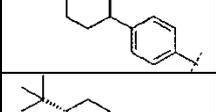
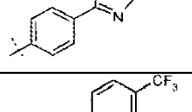
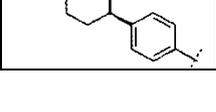
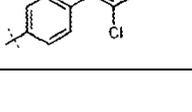
Ejemplos: ejemplos biológicos

Ejemplo A-afinidad del receptor de glucagón humano:

Los compuestos proporcionados en el presente documento se disuelven en un disolvente adecuado (por ejemplo, dimetilsulfóxido) a una concentración de 10 mM y después se diluyen en tampón (por ejemplo, Hepes 50 mM, pH 7,4, MgCl₂ 5 mM, CaCl₂ 1 mM y BSA 0,2 %) a concentraciones que varían de 1 nM a 100 μM. Se añaden compuestos (20 μL/pocillo) y [¹²⁵I]glucagón a la concentración final de 0,125 nM (20 μL/pocillo) (Perkin Elmer) a y se mezclan en pocillos de una placa de 96 pocillos (Costar, Corning) que contiene 120 μl de tampón. A continuación, se añade a los pocillos una alícuota apropiada de una preparación de membrana que contiene el receptor de glucagón humano (aislado de muestras de hígado humano u obtenido de una línea celular recombinante). Las mezclas de unión se incuban durante 2 horas a temperatura ambiente. Entre tanto, se trata una placa de filtro de 96 pocillos MultiScreen (Millipore) con 200 μL del tampón, que se extrae por vacío a través del filtro justo antes de transferirse las mezclas de unión a la placa. Al final de la incubación, las mezclas de unión se transfieren a los pocillos de la placa de filtro de 96 pocillos MultiScreen y se filtran a través de ella aplicando vacío. La placa se lava una vez con 200 μl por pocillo del tampón, y los filtros se secan y se cuentan usando un contador gamma.

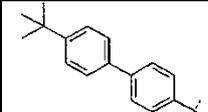
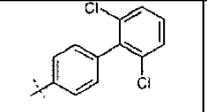
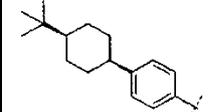
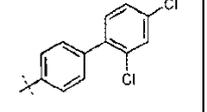
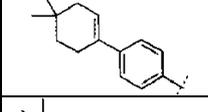
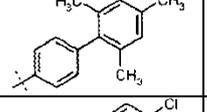
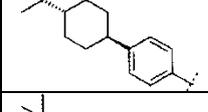
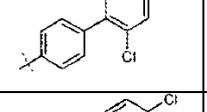
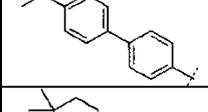
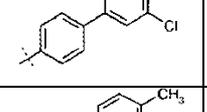
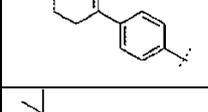
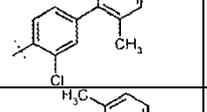
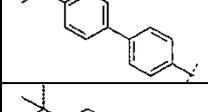
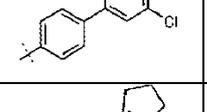
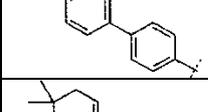
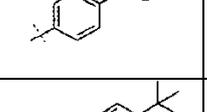
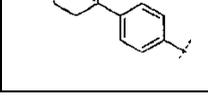
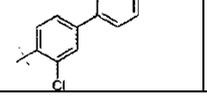
Se ha mostrado que los compuestos proporcionados en el presente documento tienen alta afinidad por el receptor de glucagón. Se proporcionan ejemplos de algunos compuestos en la Tabla a continuación. La Tabla a continuación

ES 2 714 207 T3

		rac	12	41	-	58
		rac	15	132	-	-
		rac	15	329	-	-
		rac	11	560	-	-
		rac	15	215	-	-
		rac	11	30	-	20
		rac	19	-	-	-
		rac	18	60	-	-
		rac	12	661	-	-
		rac	10	-	-	-
		rac	16	-	-	-
		rac	8	116	-	-
		rac	18	161	-	-
		rac	12	30	-	-

ES 2 714 207 T3

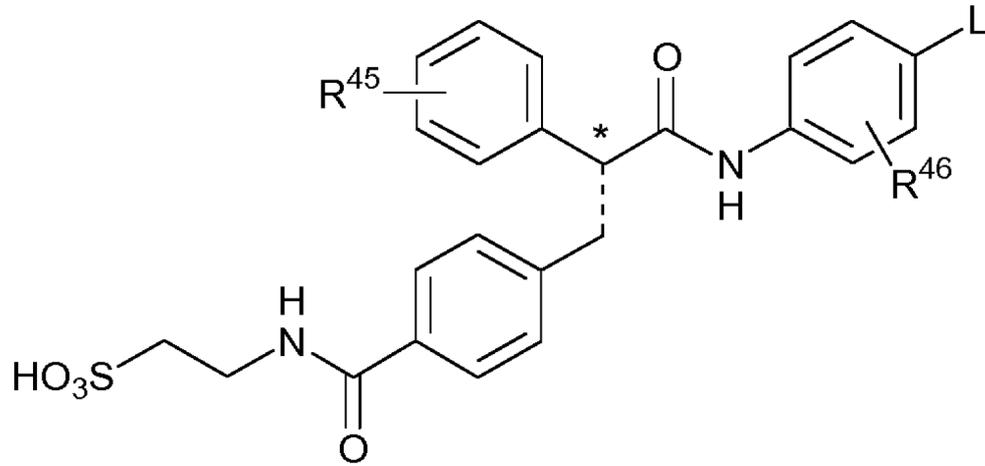
		rac	17	49	48	42
		rac	16	-	-	-
		rac	16	78	-	-
		rac	15	137	-	-
		rac	20	143	-	-
		rac	13	62	-	39
		rac	9	26	38	56
		rac	14	32	-	-
		rac	19	108	-	-
		rac	15	30	-	28
		rac	18	61	-	-
		rac	12	241	-	-
		rac	8	167	-	-
		rac	12	-	-	-

		rac	18	-	-	-
		rac	16	-	-	25
		rac	12	-	-	
		rac	18	-	-	-
		rac	10	-	-	-
		rac	14	-	-	-
		rac	10	192	-	-
		rac	17	65	-	30
		rac	10	-	-	-

Los compuestos de Fórmula I proporcionados en el presente documento que se han ensayado desplazan el glucagón radiomarcado del receptor de glucagón humano con una CI_{50} de < 15 nM.

- 5 Para ciertos compuestos, el enantiómero R presenta una afinidad hasta 5 veces mayor por el receptor de glucagón humano que el enantiómero S.

- 10 La Tabla a continuación presenta la potencia relativa en el ensayo de unión de receptor de glucagón humano de los isómeros R frente a S de los compuestos mostrados. (El estereocentro que se cambia está marcado con un asterisco; el isómero R se muestra en el dibujo).



		CI50 Hu (nM)	
		R	S
		14	61
		6	20
		7	19
		11	37
		10	43
		10	49

5 Los compuestos de la tabla anterior presentan afinidad nanomolar por el receptor de glucagón humano. Para ciertos compuestos, el enantiómero R presenta una afinidad hasta 5 veces mayor por el receptor de glucagón humano que el enantiómero S.

Ejemplo B-Antagonismo funcional en hepatocitos de diversas especies:

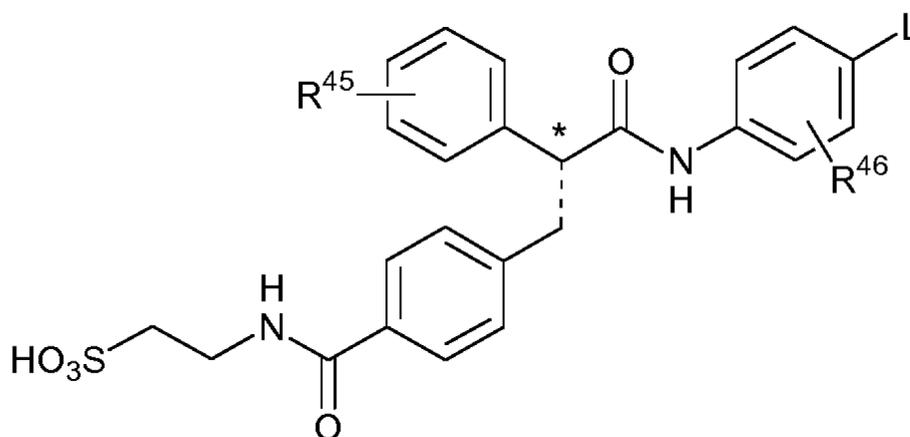
10 Se siembran hepatocitos primarios humanos, de mono, de perro, de rata o de ratón en placas de 24 pocillos recubiertas con colágeno en medio Williams E (complementado con suero bovino fetal al 10 %) y se incuban a 37 °C durante una noche en medio M199 (complementado con glucosa 15 mM e insulina humana 10 nM). Al día siguiente las células se lavan dos veces con un tampón de bicarbonato-Kreb sin glucosa, pH 7,4, que contiene BSA 0,1 %.
 15 Las células se incuban después a 37 °C con el tampón anteriormente mencionado que contiene glucagón 1 nM y diversas concentraciones de un antagonista de glucagón (0-100 microM). También se incluyen pocillos de control sin glucagón o antagonista. Después de 1 hora, se retira una alícuota del medio y se analiza con respecto a contenido de glucosa por medio del método de glucosa oxidasa. Los niveles de glucosa de fondo observados en los pocillos de control se restan de los pocillos que contienen glucagón y antagonista. Se representa una gráfica del porcentaje de

5 concentración de glucosa frente a concentración de fármaco y se genera un valor de CE50 para la inhibición de la producción de glucosa usando software Sigmaplot (SAS, Cary, Carolina del Norte). Como alternativa, se miden los niveles de AMPc intracelular usando kits convencionales y los valores de CE50 se determinan representando estos niveles frente a la concentración de fármaco. Los antagonistas del receptor de glucagón inhiben la producción de AMPc inducida por glucagón.

Los compuestos de enantiómero R de Fórmula I proporcionados en el presente documento que se han ensayado muestran antagonismo funcional de la producción de glucosa en hepatocitos humanos con una CE₅₀ de < 40 nM.

10 Los compuestos desvelados en el presente documento presentan antagonismo funcional significativo de la producción de glucosa en hepatocitos humanos. Para ciertos compuestos, el enantiómero R presenta un antagonismo funcional hasta 50 veces mayor en hepatocitos humanos que el enantiómero S.

15 La Tabla a continuación presenta la potencia relativa en el ensayo funcional de hepatocitos humanos de los isómeros R frente a S de los compuestos mostrados. (El estereocentro que se cambia está marcado con un asterisco; el isómero R se muestra en el dibujo).



		CE50 de células Hu (nM)	
		R	S
		37	1177
		7	350
		6	165
		33	213

20 **Ejemplo C-reducción de glucosa en animales diabéticos:**

Los efectos de compuestos proporcionados en el presente documento en los niveles de glucosa en sangre se evalúan en modelos animales de diabetes de tipo 1 o 2 tales como, pero sin limitación, el ratón db/db, la rata obesa Zucker (ZF), la rata diabética Zucker (ZDF), el perro expuesto a glucagón, el ratón o la rata tratado con aloxano o estreptozotocina, el ratón NOD o la rata BB.

Los compuestos se disuelven en un vehículo apropiado tal como polietilenglicol-400 o ciclodextrina y se administran a animales a dosis de 0,1 a 100 mg/kg bien por inyección intraperitoneal, inyección intravenosa o sonda oral. Los

modelos animales usados en esta evaluación [por ejemplo, el ratón db/db, la rata ZF, la rata ZDF, el perro expuesto a glucagón (0,3-5 µg/kg), el ratón o la rata tratado con aloxano o estreptozotocina, el ratón NOD o la rata BB] bien se alimentan libremente o bien están en ayunas de 3 a 24 horas antes de la administración del compuesto. En algunos casos, los animales pueden someterse a un ensayo de tolerancia a la glucosa después de la administración del compuesto por administración intravenosa u oral de hasta 2 g/kg de glucosa. Los niveles de glucosa en sangre se evalúan en muestras sanguíneas obtenidas por sangrado de la cola o tomando muestras de un vaso sanguíneo apropiado por medio de una jeringa o catéter. La glucosa se mide usando un glucómetro portátil tal como los medidores OneTouch o HemoCue a intervalos temporales regulares durante hasta 24 horas. El alcance de la reducción de glucosa en sangre inducida por los compuestos de Fórmula I se determina por comparación con los de animales de control a los que se ha administrado solamente el vehículo. El porcentaje de reducción de glucosa en sangre obtenido se calcula en relación con los niveles de glucosa en sangre en animales de control no expuestos a glucagón o no diabéticos tratados con vehículo.

Ejemplo D-Reducción de glucosa en ratones db/db.

Para evaluar los efectos de los compuestos proporcionados en el presente documento en los niveles de glucosa en sangre en el ratón db/db, un modelo animal de diabetes de tipo 2, los compuestos se disuelven en polietilenglicol-400 y se administran por sonda oral a ratones db/db en el estado de alimentación libre a dosis de 30 y/o a 100 mg/kg. Los niveles de glucosa en sangre se evalúan en muestras sanguíneas obtenidas por sangrado de la cola en la línea basal (antes de la administración del fármaco) y a intervalos temporales regulares durante 24 horas usando un glucómetro portátil tal como los medidores OneTouch o HemoCue. La magnitud de la reducción de glucosa en sangre inducida por los compuestos proporcionados en el presente documento se determina por comparación con los de ratones db/db a los que se administró solamente el vehículo. El porcentaje de reducción de glucosa se calcula teniendo en cuenta los niveles de glucosa en sangre de ratones db/+ delgados tratados con vehículo (heterocigotos), representando el 100 % la normalización de los niveles de glucosa en sangre del estado hiperglucémico (ratones db/db tratados con vehículo) al estado normoglucémico (ratones db/+ tratados con vehículo).

Los compuestos desvelados en el presente documento que se han ensayado redujeron la glucosa en sangre de ratones db/db en el estado de alimentación libre. En particular, el porcentaje de reducción de glucosa en sangre conseguida varió del 36 al 57 % en relación con animales de control delgados.

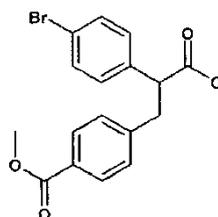
Los compuestos desvelados en el presente documento tienen actividad antihiperglucémica pronunciada en modelos animales de diabetes de tipo 2.

Ejemplos - Ejemplos sintéticos químicos

Ejemplo 1: 2-[4-[2-[4-(4-terc-butil-ciclohex-1-enil)-fenil]-2-(4'cloro-2'-metil-bifenil-ilcarbamoil)-etil]-benzoilamino]-etanosulfonato sódico

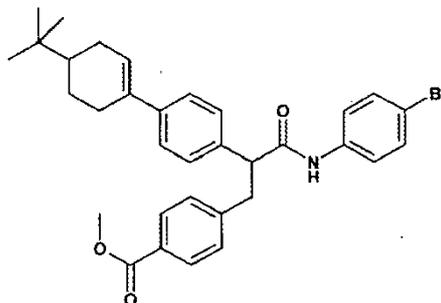
(no de acuerdo con la invención)

Etapa 1: Éster metílico del ácido 4-[2-(4-bromofenil)-2-carboxi-etil]-benzoico

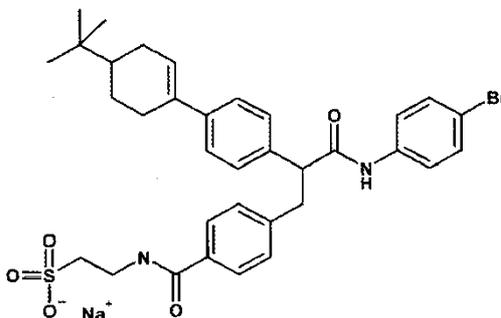


En un matraz de 3 bocas, una solución de ácido 4-bromofenil acético (26,91 g) en THF (485 ml) se enfrió a <10 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de LiHMDS en THF (263 ml, 1,0 M), asegurando que la temperatura interna permaneciera a <10 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante aproximadamente 15 min. Después, el baño de refrigeración se eliminó y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 20 °C.

Después, la mezcla de reacción se enfrió a <-60 °C. Desde un embudo de adición, se añadió gota a gota una solución de metilbenzoato de 4-bromometilo (29,53 g) en THF (270 ml), asegurando que la temperatura no se elevara por encima de -60 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a -60 °C durante aproximadamente 15 min y se vertió sobre 300 ml de HCl acuoso 1 M frío (saturado con cloruro sódico). La capa orgánica se lavó con HCl acuoso 1 M (saturado con cloruro sódico). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con tolueno (50 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se recristalizó en tolueno para producir el ácido carboxílico en forma de un sólido de color blanco. H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 12,54 (1H, s ancho), 7,82 (2H, d, J = 6,4 Hz), 7,49 (2H, d, J = 6,7 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,5 Hz), 3,95 (1H, t, J = 7,9 Hz), 3,81 (3H, s), 3,3 (1H, m, solapa con HOD residual), 3,03 (1H, m).

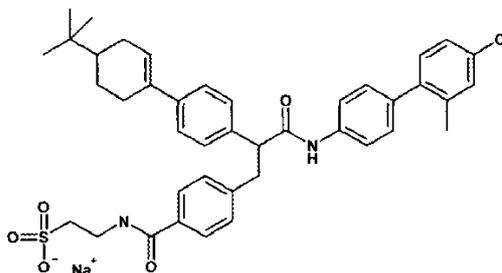
Etapa 2: Éster metílico del ácido 4-{2-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-[4-(4-terc-butil-ciclohex-1-enil)-fenil]-etil}-benzoico

5 A una solución de éster metílico del ácido 4-[2-(4-Bromofenil)-2-carboxi-etil]-benzoico (etapa 1 anterior, 0,6 g) en THF:etanol:agua (6 ml:3 ml:1,5 ml) se le añadieron ácido 4-t-butil-1-ciclohexenil-borónico (0,5 g), PdCl₂(P(o-tolil)₃)₂ y carbonato sódico (0,7 g). La mezcla resultante se calentó a 125 °C durante un periodo de 1 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con un exceso de HCl acuoso (1 M) y la mezcla heterogénea resultante se filtró a través de una capa de celite. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en tolueno (25 ml), se trató con cloruro de tionilo (0,26 ml) y se calentó a 100 °C durante un periodo de 1 h. El tolueno se retiró a presión reducida. El cloruro de ácido resultante se disolvió de nuevo en tolueno (15 ml), se trató con 4-bromoanilina (0,3 g) y diisopropil etil amina (0,3 ml) y se calentó a 100 °C durante un periodo de 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl acuoso 1 M. La capa orgánica se lavó (agua, cloruro sódico saturado), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El producto obtenido se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: 2-(4-{2-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-[4-(4-terc-butil-ciclohex-1-enil)-fenil]-etil}-benzoilamino)-etanosulfonato sódico

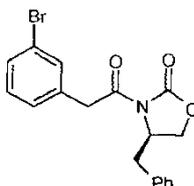
25 Una solución de éster etílico del ácido 4-{2-(4-Bromo-fenilcarbamoil)-2-[4-(4-terc-butil-ciclohex-1-enil)-fenil]-etil}-benzoico (Etapa 2, 0,8 g) en THF:metanol:agua (8 ml:6 ml:2 ml) se trató con hidróxido de litio (0,4 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió un exceso de HCl acuoso (1 M) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico saturado en agua y se secó sobre sulfato sódico. Después, los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en DMF (10 ml) y se trató con EDCI (0,4 g), HOBt-H₂O (0,32 g), taurina (0,26 g) y diisopropil etil amina (0,71 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante un periodo de 16 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y HCl acuoso 1 M. La fase orgánica se lavó con cloruro sódico saturado y se concentró. El residuo en metanol se trató con un exceso de hidróxido sódico y se cargó sobre la parte superior de una columna C-18 de cromatografía ultrarrápida de fase inversa. La columna se eluyó con un gradiente de acetonitrilo - agua para proporcionar la sal sódica del sulfonato en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z: 665,6 [C₃₄H₃₈N₂O₅BrS]⁻

35

Etapa 4:

5 A una solución de 2-(4-{2-(4-bromo-fenilcarbamoil)-2-[4-(4-terc-butil-ciclohex-1-enil)-fenil]-etil}-benzoilamino)-
 etanosulfonato sódico (Etapa 3 anterior, 96 mg) en DME:etanol:agua (2 ml:1 ml:0,5 ml) se le añadieron ácido 4-t-
 10 butil-1-ciclohexenil-borónico (0,5 g), $\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{o-tolil})_3)_2$ y carbonato sódico (0,7 g). La mezcla resultante se calentó a
 125 °C durante un periodo de 1 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con un exceso de
 HCl acuoso (1 M) y la mezcla heterogénea resultante se filtró a través de una capa de celite. La mezcla se repartió
 (acetato de etilo/agua). La fase orgánica se lavó con cloruro sódico saturado y se concentró. El residuo en metanol
 se trató con un exceso de hidróxido sódico y se cargó sobre la parte superior de una columna C-18 de cromatografía
 ultrarrápida de fase inversa. La columna se eluyó con un gradiente de acetonitrilo - agua para proporcionar la sal
 sódica del sulfonato en forma de un sólido de color blanco. LC-MS $m/z = 711,6$ [$\text{C}_{44}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5\text{ClS}$]

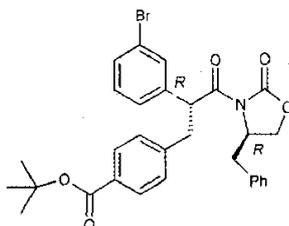
15 Ejemplo 2: Ácido sodio-2-(4-{2-(4'-cloro-2'-metil bifenil-4-ilcarbamoil)-2-[3-(4,4-dimetil-ciclohexil)-fenil]-etil}-
 benzoilamino-etanosulfónico

Etapa 1: 4-Bencil-3-[2-(3-bromo-fenil)-acetil]-oxazolidin-2-ona

20 A una solución de ácido (3-bromo-fenil)-acético (5,0 g, 23,2 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) a temperatura ambiente se le
 añadió cloruro de oxalilo (5,86 g, 46,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una
 25 noche y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se secó al vacío durante 3-4 h y se usó sin purificación
 adicional.

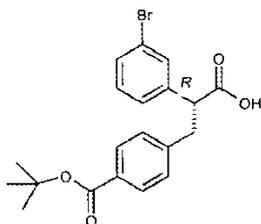
En un matraz separado, a una solución agitada de *R*- (+)- 4-bencil-oxazolidinona (4,34 g, 24,5 mmol) en THF (30 ml)
 a -78 °C se le añadió *n*-BuLi (26,7 ml, 26,7 mmol, solución 1,0 M en hexano). La mezcla de reacción se agitó durante
 1 h, a -78 °C, después se añadió gota a gota cloruro de ácido en bruto (5,2 g, 22,3 mmol) en THF. La mezcla se
 30 agitó durante 2 h a -78 °C, se dejó calentar a *ta* y se agitó durante una hora más (controlada por TLC). La reacción
 se interrumpió con una solución saturada de NH_4Cl (100 ml) y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se
 extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron
 sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna
 35 sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (5-25 %) para proporcionar 4-bencil-3-[2-(3-bromo-fenil)-acetil]-
 oxazolidin-2-ona. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 7,51 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,44 (dd, $J = 3,9, 4,8$ Hz, 1 H), 7,32 - 7,20 (m,
 6 H), 7,15(d, $J = 3,9$ Hz, 1 H), 4,60 (m, 1 H), 4,30 (m, 2 H), 4,26 - 4,19 (m, 3 H), 3,27 (dd, $J = 1,8, 8,1$ Hz, 1 H), 2,78
 (dd, $J = 5,4, 7,8$ Hz, 1 H); condiciones de TLC: gel de sílice Uniplat, 250 micrómetros; fase móvil = acetato de etilo/
 hexanos (5:1); $R_f = 0,6$.

40 Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 4-{3-(4-Bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-[4-(3-bromofenil)-3-oxo-propil]-benzoico



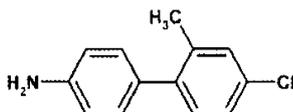
A una solución agitada de 4-bencil-3-[2-(3-bromo-fenil)-acetil]-oxazolidin-2-ona (4,02 g, 10,7 mmol) en THF anhidro (50 ml) se le añadió LiHMDS (16,5 ml, 16,5 mmol, solución 1,0 M en THF) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a -78 °C, después se añadió gota a gota 4-bromo metil benzoato de terc-butilo (3,75 g, 11,8 mmol, en THF 10 ml), se agitó durante 2 h a -78 °C y después se dejó calentar a ta durante 1 h. Después de la finalización de la reacción, se interrumpió con una solución saturada de NH₄Cl (100 ml) y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se precipitó en una cantidad mínima de EtOAc y hexano a temperatura ambiente para proporcionar éster terc-butílico del ácido 4-{3-(4-Bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-[4-(3-bromofenil)-3-oxo-propil]-benzoico en forma de un sólido de color amarillo ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,75 (d, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 7,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 2 H), 7,26 - 7,04 (m, 9 H), 6,79 (dd, *J* = 1,8, 5,7 Hz, 2 H), 5,29 (dd, *J* = 2,1, 6,3 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,83 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 3,41 (dd, *J* = 8,4, 13,8 Hz, 1 H), 3,05 (dd, *J* = 7,2, 13,5 Hz, 1 H); condiciones de TLC: gel de sílice Uniplate, 250 micrómetros; fase móvil = acetato de etilo-hexanos (1:4); R_f = 0,45.

Etapa 3: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-carboxi-2-(3-bromo-fenil)-etil]-benzoico (5)



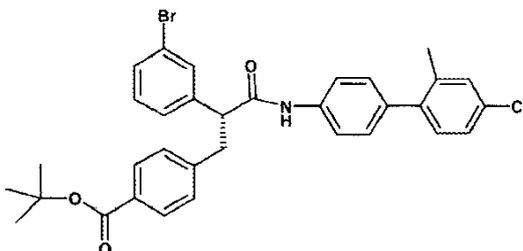
A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 4-{3-(4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2-[4-(3-bromofenil)-3-oxo-propil]-benzoico (2,3 g, 3,7 mmol) en THF/H₂O (20 ml) (3:1) a temperatura ambiente se le añadieron H₂O₂ (1,25 g, 37,0 mmol 35 % en H₂O) seguido de LiOH (0,62 g, 14,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, a temperatura ambiente y se inactivó con HCl 0,1 N. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el ácido en bruto. Este producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH al 2 %-15 % para proporcionar éster terc-butílico del ácido 4-[2-carboxi-2-(3-bromo-fenil)-etil]-benzoico (1,5 g, 75 %). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,52 (s, 1 H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,48 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 3,93 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 3,30 (dd, *J* = 8,4, 13,8 Hz, 1 H), 3,0 (dd, *J* = 8,1, 13,8 Hz, 1 H), 1,49 (s, 9 H), condiciones de TLC: gel de sílice Uniplate, 250 micrómetros; fase móvil = CH₂Cl₂/MeOH (10 %); R_f = 0,4. Condiciones de HPLC quiral: columna quiral Kromasil 100-5-TBB de 250 x 4,6 cm, (hexano al 5 %/2-propanol al 30 %), 35 min, caudal 1 ml/min, TR = 12,41 min (exceso enantiomérico: >96 %)

Etapa 4: 4'-Cloro-2'-metil-bifenil-4-amina



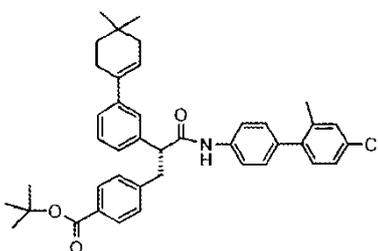
Una mezcla de 4-yodo-anilina (25,0 g, 114,1 mmol), ácido 2-metil-4-clorofenilborónico (29,17 g, 171,1 mmol), PdCl₂(P(*o*-tolil)₃)₂ (11,66 g, 14,8 mmol), y Na₂CO₃ (60,49 g, 570,7 mmol) en DME/EtOH/H₂O (100/50/25 ml) se calentó a 125 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con EtOAc (200 ml). El disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla en bruto se extrajo con acetato de etilo (500 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con Hexano al 5-30 %/EtOAc para proporcionar 4'-Cloro-2'-metil bifenil-4-ilamina. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,24 - 7,08 (m, 5 H), 6,72 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 3,70 (b s, 2 H), 2,27 (s, 3 H).

Etapa 5: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-Bromo-fenil)-2-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-etil]-benzoico



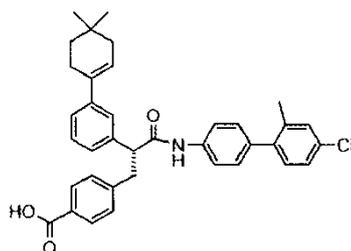
A una suspensión agitada de éster terc-butílico del ácido 4-[2-carboxi-2-(3-bromo-fenil)-etil]-benzoico (2,41 g, 5,94 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (1,0 ml, 11,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 14 h, se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). El cloruro de ácido en bruto (2,2 g, 1,61 mmol) se trató con 4-cloro-2-metil-bifenil-4-ilamina (1,24 g, 5,71 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,53 ml, 15,5 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂:hexanos (30 %-100 %) para dar éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-bromo-fenil)-2-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-etil]-benzoico en forma de un sólido de color parduzco (2,4 g, 88 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (d, *J* = 14,0 Hz, 2 H), 7,58 - 7,49 (m, 4 H), 7,39 - 7,22 (m, 4 H), 7,24 - 7,19 (m, 3 H), 7,14 (d, *J* = 14,0 Hz, 2 H), 4,03 (t, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 3,42 (dd, *J* = 5,5, 22,5 Hz, 1 H), 3,03 (dd, *J* = 11,0, 22,5 Hz, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 1,49 (s, 9 H); condiciones de HPLC quiral: Chiralcel OD-H T = 23 °C; fase móvil = hexano al 5-25 %/IPA; caudal = 1,0 ml/min; detección = 254, 280, 220 nm tiempo de retención en min: 16,66 min (exceso enantiomérico: 97,3 %).

Etapas 6: Éster terc-butílico del ácido 4-{2'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-2-[(3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil)-etil]-benzoico



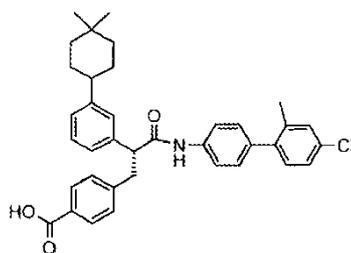
A éster terc-butílico del ácido 4-[2-(3-bromo-fenil)-2-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-etil]-benzoico (1,2 g, 1,98 mmol) en DME (30 ml) se le añadieron ácido 4,4-dimetil-ciclo-hex-1-enil-borónico (0,76 g, 4,96 mmol), PdCl₂(P(*o*-tolil)₃)₂ (202 mg, 0,25 mmol) y diisopropiletilamina (1,0 ml, 5,94 mmol). La mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 2 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. Se repartió el filtrado entre EtOAc (20 ml) y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂:hexanos (20 %-100 %) para proporcionar éster terc-butílico del ácido 4-[4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-2-[(3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil)-etil]-benzoico en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10,14 (s, 1 H), 7,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,35 - 7,20 (m, 9 H), 7,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,06 (t a, 1 H), 4,03 (t, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 3,48 (dd, *J* = 4,5, 13,5 Hz, 1 H), 3,04 (dd, *J* = 6,5, 14,0 Hz, 1 H), 2,37 - 2,34 (m, 2 H), 2,23 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 1,57 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 1,50 (s, 9 H), 1,47 (t, *J* = 6,5 Hz, 1 H), 0,93 (s, 6 H).

Etapas 7: Ácido 4-{2'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-2-[(3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil)-etil]-benzoico



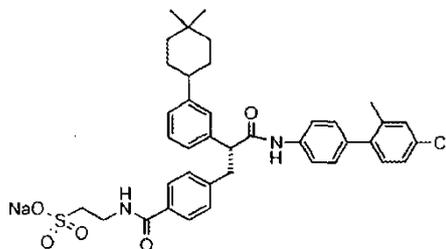
A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 4-[4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-2-[(3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil)-etil]-benzoico (0,82 g, 1,29 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a temperatura ambiente se le añadieron ácido trifluoroacético (2,5 ml) y HCl conc. (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar ácido 4-[2'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-2-[(3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil)-etil]-benzoico en forma de un sólido. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): 10,05 (s, 1 H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 7,29 - 7,05 (m, 10 H), 5,99 (s, 1 H), 3,96 (t, *J* = 10,5 Hz, 1 H), 2,95 (dd, *J* = 5,0, 14,0 Hz, 1 H), 2,20 - 2,18 (m, 1 H), 2,14 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 2,09 (s, 3 H), 1,89 (s a, 2 H), 1,49 (t, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 1,39 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 0,84 (s, 6 H). Condiciones de HPLC quiral: Chiralcel OD-H T = 23 °C; fase móvil = 10-30 % hexano/IPA; caudal = 1,0 ml/min; detección = 254, 280, 220 nm tiempo de retención en min: 19,81 min (exceso enantiomérico: 70,8 %).

Etapas 8: Ácido 4-{2'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-2-[(3-(4,4-dimetil-ciclohexil)-fenil)-etil]-benzoico



Una solución agitada de ácido 4-{4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilcarbamoil}-2-[(3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil)-etil]-benzoico (0,62 g, 1,07 mmol) en acetato de etilo (30 ml) a temperatura ambiente se le añadió Pd/C (100 mg). La mezcla se agitó en 1 atm de H₂ (gas) a temperatura ambiente durante 4 h. El catalizador se retiró por filtración a través de un lecho de Celite y se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml). La concentración del filtrado proporcionó ácido 4-{2'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilcarbamoil}-2-[(3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil)-etil]-benzoico en forma de un sólido. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 12,69 (s, 1 H), 10,06 (s, 1 H), 7,72 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 7,49 (d, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 7,27 - 7,03 (m, 11 H), 3,94 (t, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 3,39 (t, *J* = 11,5 Hz, 1 H), 2,93 (dd, *J* = 5,5, 13,0 Hz, 1 H), 2,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 2,09 (s, 3 H), 1,48 - 1,43 (m, 4 H), 1,24 - 1,19 (m, 2 H), 0,87 (s, 3 H), 0,84 (s, 3 H).

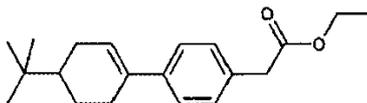
Etapa 9: Ácido sodio-2-(4-{2-(4'-cloro-2'-metil bifenil-4-ilcarbamoil)-2-[3-(4,4-dimetil)-ciclohexil]-fenil)-etil}-benzoilamino-etano sulfónico



A una mezcla de ácido 4-{2'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilcarbamoil}-2-[(3-(4,4-dimetil-ciclohex-1-enil)-fenil)-etil]-benzoico (0,6 g, 1,03 mmol) y EDCI (290 mg, 1,55 mmol) en DMF (7 ml) se le añadieron HOBt (230 mg, 1,55 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,4 g, 2,06 mmol) y taurina (250 mg, 0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 14 h. El disolvente de reacción se retiró a presión reducida. La mezcla del residuo se disolvió en NaHCO₃ 0,1 N y acetonitrilo, se purificó por cromatografía en columna sobre una columna C-18 de gel de sílice de cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de acetonitrilo-agua. Ácido sodio-2-(4-{2-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-2-[3-(4,4-dimetil-1-ciclohex-1-enil)-fenil)-etil]-benzoilamino-etano sulfónico se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): 9,98 (s, 1 H), 8,25 (s a, 1 H), 7,50 (d, *J* = 3,0 Hz, 2 H), 7,43 (d, *J* = 5,5 Hz, 2 H), 7,19 - 6,98 (m, 11 H), 3,85 (s a, 1 H), 3,32 - 3,18 (m, 3 H), 2,83 (d, *J* = 14,0 Hz, 2 H), 2,47 (s a, 2 H), 2,23 (s a, 1 H), 2,03 (s, 3 H), 1,42 - 1,15 (m, 6 H), 0,81 (s, 3 H), 0,78 (s, 3 H); LC-MS *m/z* = 685 [C₃₉H₄₂N₂O₅S]⁺; Anál. Calc.: (MF: C₃₉H₄₂N₂O₅SNa+3,3 H₂O) Calc.: C: 60,94, H: 6,37, N: 3,64 Encontrado: C: 60,82, H: 6,08, N: 3,57. Condiciones de HPLC quiral: Regis-Whelk-01-786615, (S,S)10/100 250 x 10 mm T = 23 °C; fase móvil = ACN al 100 %/(NH₄CO₃ al 5 % + H₂O) caudal = 1,0 ml/min; detección 254 nm tiempo de retención en min: 12,39 min (exceso enantiomérico: 95,1 %)

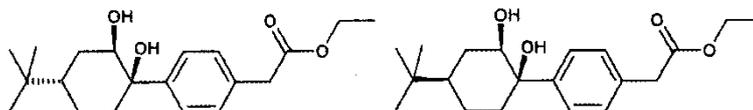
Ejemplo 3: 2-(S)-{4-[2-[4-(4-(R)-terc-butilciclohex-1-enil)-fenil]-2-(4'-cloro-2'-metilbifenil-4-ilcarbamoil)-etil]-benzoilamino}-etanosulfonato de amonio (no de acuerdo con la invención)

Etapa 1: Éster etílico del ácido [4-(4-terc-Butil-ciclohex-1-enil)-fenil]-acético



A una mezcla de acetato de 4-bromofenil-etilo (780 mg), ácido 4-t-butil-ciclohexen-1-il borónico (897 mg), PdCl₂(o-tolil)₃ (254 mg) en THF:etanol:agua (8 ml:4 ml:2 ml) se le añadió carbonato sódico (1,377 g). El matraz cerrado herméticamente se calentó a 140 °C durante un periodo de 5 min. La mezcla heterogénea se trató con un exceso de ácido clorhídrico acuoso 1 M y se filtró a través de una capa de celite. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y cloruro sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/hexanos. El producto se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7,32 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 7,20 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6,10 (m, 1 H), 4,12 (c, *J* = 7 Hz, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 2,52-2,32 (m, 2 H), 2,26-2,18 (m, 1 H), 2-1,9 (m, 2 H), 1,38-1,2 (m, 5 H), 0,91 (s, 9 H).

Etapa 2: Éster etílico del ácido [4-((1R,2R,4S)-4-terc-Butil-1,2-dihidroxi-ciclohexil)-fenil]-acético y éster etílico del ácido [4-((1R,2R,4R)-4-terc-Butil-1,2-dihidroxi-ciclohexil)-fenil]-acético

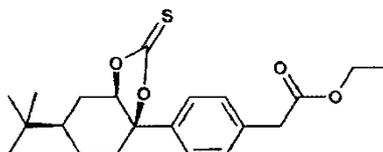


5
10 Una mezcla de AD-mix-beta (6,512 g, J. Org. Chem 57, 2768 (1992)) y metanosulfonamida (443 mg, 4,66 mmol) en terc-butanol (23 ml) y agua (28 ml) se enfrió a 2-4 °C. A esta mezcla se le añadió lentamente éster etílico del ácido [4-(4-terc-Butil-ciclohex-1-enil)-fenil]-acético (1,4 g, 4,66 mmol) en terc-Butanol (5 ml) asegurándose de que la temperatura se mantuvo en el intervalo 2-4 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante un periodo de 4 días y después se inactivó añadiendo sulfito sódico (1,5 g/mmol de material de partida) en agua (20 ml). Después de dejar en calentamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h más antes de repartirse entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y después se concentró a presión reducida para proporcionar el material en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo/hexanos. Se obtuvieron dos productos. De acuerdo con el informe de Hamon y col. (Tetrahedron 57, 9499 (2001)) se asignaron como se indica a continuación:

20 Primer producto de elución: Éster etílico del ácido [4-((1R,2R,4R)-4-terc-Butil-1,2-dihidroxi-ciclohexil)-fenil]-acético ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7,46 (m, 2H), 7,28 (m, 2 H), 4,16 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,99 (m, 1 H), 3,61 (s, 2 H), 2,59 (m, 1 H), 1,92 (m, 2 H), 1,64-1,46 (m, 5 H), 1,27 (t, J = 7 Hz, 3H), 0,93 (s, 9 H).

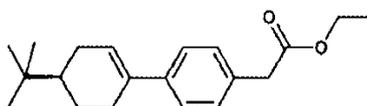
25 Segundo producto de elución: Éster etílico del ácido [4-((1R,2R,4S)-4-terc-Butil-1,2-dihidroxi-ciclohexil)-fenil]-acético. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7,51 (m, 2H), 7,30 (m, 2 H), 4,36 (m, 1H), 4,16 (c, J = 7 Hz, 2H), 3,62 (s, 2 H), 2,74 (m, 1 H), 2,26 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,07 (m, 1 H), 1,92 (m, 1 H), 1,75 (m, 1 H), 1,27 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,17 (m, 2H), 0,80 (s, 9 H).

Etapa 3: Éster etílico del ácido [4-((3R,6R,7R)-6-terc-Butil-2-tioxo-tetrahydro-benzo[1,3]dioxol-3-il)-fenil]-acético



30 Una solución de éster etílico del ácido [4-((1R,2R,4R)-4-terc-Butil-1,2-dihidroxi-ciclohexil)-fenil]-acético (319 mg, 0,95 mmol) y tiocarbonil diimidazol (309 mg, 1,91 mmol) en THF (15 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de N₂ durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/hexanos proporcionó 297 mg de producto.
35 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7,31 (m, 4 H), 4,97 (dd, J = 9 Hz, J = 7 Hz, 1 H), 4,13 (c, J = 7 Hz, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 2,53-2,48 (m, 1 H), 2,40-2,31 (m, 1 H), 1,90-1,72 (m, 2 H), 1,40-1,15 (m, 6 H), 0,91 (s, 9 H).

40 Etapa 4: Éster etílico del ácido [4-((R)-4-terc-Butil-ciclohex-1-enil)-fenil]-acético

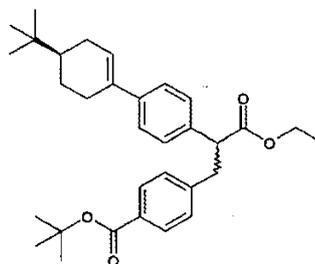


45 Una solución de éster etílico del ácido [4-((3aR,6S,7aR)-6-terc-Butil-2-tioxo-tetrahydrobenzo[1,3]dioxol-3a-il)-fenil]-acético (297 mg, 0,80 mmol) en trietilfosfito (3 ml) se añadió lentamente a una solución de trietilfosfito (10 ml) calentada a reflujo - la velocidad de adición fue tal que la temperatura de reacción excedió de 150 °C. Después de calentar a reflujo durante una noche, el disolvente se retiró al vacío y la mezcla de reacción en bruto se cargó sobre una parte superior de una columna de sílice y se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/hexanos para proporcionar 145 mg del compuesto del título. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7,32 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8 Hz, 2 H), 6,10 (m, 1 H), 4,12 (c, J = 7 Hz, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 2,52-2,32 (m, 2 H), 2,26-2,18 (m, 1 H), 2-1,9 (m, 2 H), 1,38-1,2 (m, 5 H), 0,91 (s, 9 H).
50

55 Determinación del exceso enantiomérico: Una muestra del producto se trató con un exceso de NaOH 1 M acuoso:etanol:agua (1:2:3 relación en volumen) y se calentó a 125 °C durante un periodo de 5 min. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y HCl acuoso 1 M. La fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio. Se determinó que el exceso enantiomérico del producto era >99 % por HPLC quiral utilizando una columna Chiral

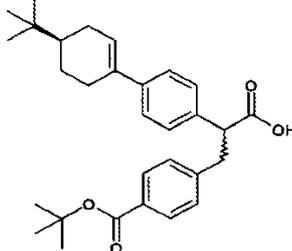
Technologies ChiralPak AD-H 250 mm x 4,6 mm, eluyendo a un caudal de 1,0 ml/min usando una mezcla de hexanos:isopropanol:ácido metanosulfónico en una relación 95:5:0,1. La muestra se disolvió a 1 mg/ml en etanol antes de la inyección. El tiempo de retención observado fue de 6,2 min.

5 Etapa 5: Éster terc-butílico del ácido 4-{2-[4-(4-(R)-terc-Butilciclohex-1-enil)-fenil]-2-etoxilcarbonil-etil}-benzoico



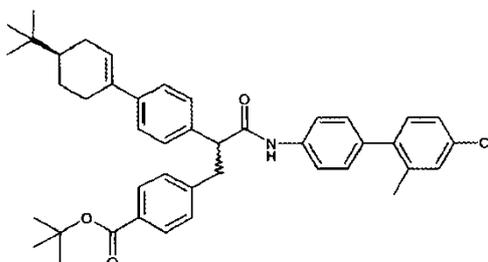
10 A éster etílico del ácido [4-((R)-4-terc-Butil-ciclohex-1-enil)-fenil]-acético (95 mg, 0,32 mmol) en THF anhidro (5 ml), enfriado a -78 °C se le añadieron 380 ul (0,38 mmol) de hexametildisilazano de litio 1 M en THF. La solución resultante se agitó durante 1 h antes de añadir éster terc-butílico del ácido 4-Bromometilbenzoico (94 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta durante una noche y después se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl. Después del reparto entre acetato de etilo y salmuera, la porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación del producto en bruto por TLC prep. (Analtech, placas de sílice de 2 mm) usando un gradiente de hexano/acetato de etilo (10:1) dio 63 mg de producto. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,20 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 7,14 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 6,12 (m, 1H), 4,03 (c, *J* = 7 Hz 2 H), 3,80 (t, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 3,41 (dd, *J* = 14, 8,5 Hz, 1 H), 3,03 (dd, *J* = 14, 7 Hz, 1 H), 2,56-2,4 (m, 2H), 2,35-2,2 (m, 1H), 2,05-1,9 (m, 2H), 1,56 (s, 9 H), 1,36-1,2 (m, 2 H). 1,11 (t, *J* = 7 Hz, 3 H), 0,89 (s, 9H).

20 Etapa 6: Éster terc-butílico del ácido 4-{2-[4-(4-(R)-terc-Butilciclohex-1-enil)-fenil]-2-carboxi-etil}-benzoico



25 A éster terc-butílico del ácido 4-{2-[4-(4-(R)-terc-Butilciclohex-1-enil)-fenil]-2-etoxilcarboniletíl}-benzoico (63 mg, 0,13 mmol) disuelto en una solución de THF (3 ml), MeOH (1 ml) y agua (1 ml) se le añadió hidróxido de litio (27 mg, 0,64 mmol). La solución se agitó a ta durante 5 h, después se neutralizó con KH₂PO₄ 3 M y se extrajo con acetato de etilo. La porción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el material en bruto que se usó sin purificación adicional.

30 Etapa 7: Éster terc-butílico del ácido 4-{2-[4-(4-(R)-terc-Butilciclohex-1-enil)-fenil]-2-(4'-cloro-2'-metilbifenil-4-ilcarbamoil)-etil}-benzoico

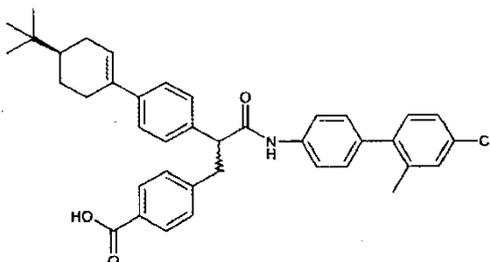


35 A éster terc-butílico del ácido 4-{2-[4-(4-(R)-terc-Butilciclohex-1-enil)-fenil]-2-carboxi-etil}-benzoico (697 mg, 1,5,1 mmol) en diclorometano anhidro (30 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (650 ul, 7,53 mmol) y 3 gotas de DMF. La solución resultante se agitó a ta durante 1 h antes de concentrarse al vacío. El residuo se co-evaporó con tolueno (1 x 5 ml) y después se disolvió de nuevo en tolueno (20 ml). A la mezcla se le añadieron 4-cloro-2-metilbifenil-4-ilamina (361 mg, 1,66 mmol) y DIPEA (1,3 ml, 7,53 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 90 min, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ saturado. la porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar el material en bruto que se cristalizó en MeOH para proporcionar un sólido de

40

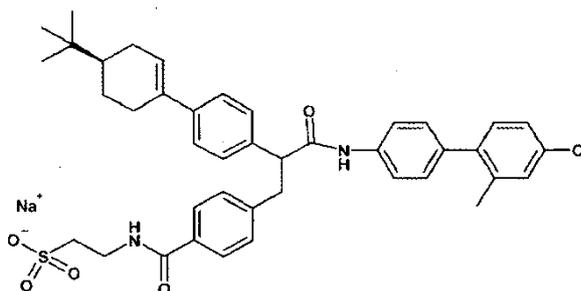
color blanco (590 mg). La eliminación del disolvente y la purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo/hexanos proporcionaron 137 mg más del producto. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): 10,16 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,4-7,32 (m, 7 H), 7,21 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7,15 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 6,14 (m, 1H), 4,03 (dd, $J = 9, 7$ Hz, 1H), 3,48 (dd, $J = 13,5, 9,5$ Hz, 1H), 3,41 (dd, $J = 13,5, 6,5$ Hz, 1 H), 2,4-2,3 (m, 1H), 2,2-2,15 (m, 4H), 1,96-1,9 (m, 2H), 1,52 (s, 9 H), 1,32-1,2 (m, 2 H), 0,89 (s, 9H).

Etapa 8: Ácido 4-{2-[4-(4-(R)-terc-Butilciclohex-1-enil)-fenil]-2-(4'-cloro-2'-metilbifenil-4-ilcarbamoil)-etil}-benzoico



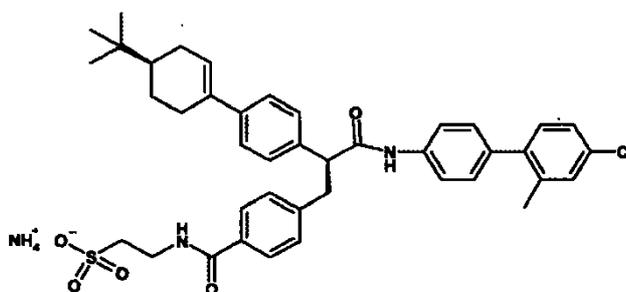
A éster terc-butílico del ácido 4-{2-[4-(4-(R)-terc-Butilciclohex-1-enil)-fenil]-2-(4'-cloro-2'-metilbifenil-4-ilcarbamoil)-etil}-benzoico (727 mg, 1,1 mmol) se le añadieron HCl 4 N/dioxano (30 ml), agua (5 ml) y HCl conc. (1 ml). La solución resultante se agitó a ta durante una noche. El exceso de disolvente se retiró al vacío y el residuo se co-evaporó con tolueno para proporcionar el producto en bruto deseado en forma de un aceite gomoso. El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 9: 2-{4-[2-[4-(4-(R)-terc-butilciclohex-1-enil)-fenil]-2-(4'-cloro-2'-metilbifenil-4-ilcarbamoil)-etil]-benzoilamino}-etanosulfonato sódico



A ácido 4-{2-[4-(4-(R)-terc-Butilciclohex-1-enil)-fenil]-2-(4'-cloro-2'-metilbifenil-4-ilcarbamoil)-etil}-benzoico en bruto (asumidos 1,1 mmol) en DMF (25 ml) se le añadieron EDC (316 mg, 1,65 mmol), HOBt (252 mg, 1,65 mmol), taurina (206 mg, 1,65 mmol) y DIPEA (550 ul, 3,29 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una noche. El exceso de disolvente se retiró al vacío y al residuo oleoso se le añadió un exceso de HCl 1 N. Después de retirar por decantación del exceso de HCl 1 N, el residuo se disolvió en acetonitrilo/MeOH, se hizo básico con NaHCO_3 saturado y se purificó usando cromatografía ultrarrápida de fase inversa y eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua. La sal sódica se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. LCMS: 711,6 [M-H]⁻

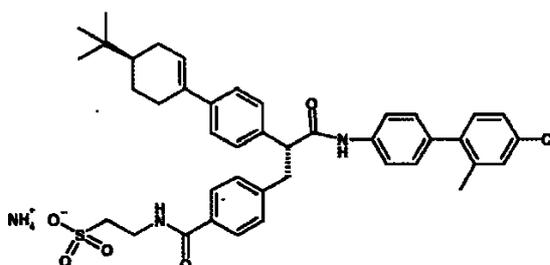
Etapa 10: 2-(S)-{4-[2-[4-(4-(R)-terc-butilciclohex-1-enil)-fenil]-2-(4'-cloro-2'-metilbifenil-4-ilcarbamoil)-etil]-benzoilamino}-etanosulfonato de amonio



Se disolvió 2-{4-[2-[4-(4-(R)-terc-butilciclohex-1-enil)-fenil]-2-(4'-cloro-2'-metilbifenil-4-ilcarbamoil)-etil]-benzoilamino}-etanosulfonato de amonio (obtenido en la Etapa 8 anterior) en DMF. El producto se sometió a HPLC preparativa en una columna Pirkle Covalent (S,S)-Whelk-01 (250 mm x 10 mm), eluyendo a 10 ml/min con un gradiente de acetonitrilo y bicarbonato de amonio 5 mM. El compuesto del título era el primer de los dos diastereómeros a eluir.

Condiciones para la determinación del exceso enantiomérico por HPLC: Regis-Whelk-01-786615, (S,S)10/100 250 x 10 mm T = 23 °C; fase móvil = ACN al 100 %/(fosfato al 5 % pH = 7,0, ACN) caudal = 1,0 ml/min; detección = 254 nm. Tiempo de retención en min: 18,22 min (exceso enantiomérico: 99,1 %). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,4-7,25 (m, 7 H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 3,97 (dd, J = 9,5, 6,5 Hz, 1 H), 3,78 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,52 (dd, J = 13,5, 9,5 Hz, 1 H), 3,10 (dd, J = 13,5, 6,5 Hz, 1 H), 3,07 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,5-2,3 (m, 2H), 2,3-2,20 (m, 4H), 2,1-1,95 (m, 2H), 1,38 (s, 10 H), 0,94 (s, 9H).

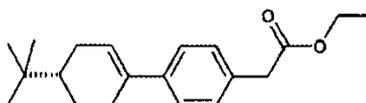
Ejemplo 4: 2-(R)-{4-[2-[4-(4-(R)-terc-butilciclohex-1-enil)-fenil]-2-(4'-cloro-2'-metilbifenil-4-ilcarbamoil)-etil]-benzoilamino}-etanosulfonato de amonio



El compuesto del título era el segundo compuesto que eluía de la cromatografía quiral indicada en el Ejemplo 3, Etapa 9. Condiciones para la determinación del exceso enantiomérico por HPLC: Regis-Whelk-01-786615, (S,S)10/100 250 x 10 mm T = 23 °C; fase móvil = ACN al 100 %/(fosfato al 5 % pH = 7,0, ACN) caudal = 1,0 ml/min; detección = 254 nm. Tiempo de retención en min: 23,55 min (exceso enantiomérico: 99,5 %). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,4-7,25 (m, 7 H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 3,97 (dd, J = 9,5, 6,5 Hz, 1 H), 3,78 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,52 (dd, J = 13,5, 9,5 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 13,5, 6,5 Hz, 1 H), 3,07 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,5-2,3 (m, 2H), 2,3-2,20 (m, 4H), 2,1-1,95 (m, 2H), 1,38 (s, 10 H), 0,94 (s, 9H).

Ejemplo 5: 2-(S)-{4-[2-[4-(4-(S)-terc-butilciclohex-1-enil)-fenil]-2-(4'-cloro-2'-metilbifenil-4-ilcarbamoil)-etil]-benzoilamino}-etanosulfonato de amonio
(no de acuerdo con la invención)

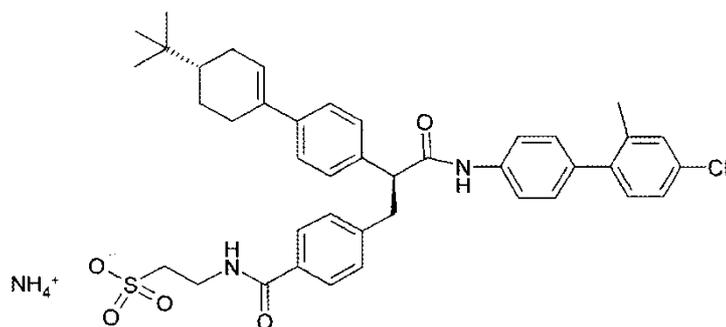
Etapas 1: Éster etílico del ácido [4-((S)-4-terc-Butil-ciclohex-1-enil)-fenil]-acético



Utilizando el segundo diol de elución en el Ejemplo 3, Etapa 2, el alqueno quiral que se ha mostrado anteriormente se obtuvo después de utilizar los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 3, Etapas 3 y 4. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 7,32 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 8 Hz, 2 H), 6,10 (m, 1 H), 4,12 (c, J = 7 Hz, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 2,52-2,32 (m, 2 H), 2,26-2,18 (m, 1 H), 2,1-1,9 (m, 2 H), 1,38-1,2 (m, 5 H), 0,91 (s, 9 H).

Determinación del exceso enantiomérico: Una muestra del producto se trató con un exceso de NaOH 1 M acuoso:etanol:agua (1:2:3 relación en volumen) y se calentó a 125 °C durante un periodo de 5 min. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y HCl acuoso 1 M. La fase orgánica se lavó con agua y una solución saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio. Se determinó que el exceso enantiomérico del producto era >99 % por HPLC quiral utilizando una columna Chiral Technologies ChiralPak AD-H 250 mm x 4,6 mm, eluyendo a un caudal de 1,0 ml/min usando una mezcla de hexanos:isopropanol:ácido metano sulfónico en una relación 95:5:0,1. La muestra se disolvió en 1 mg/ml en etanol antes de la inyección. El tiempo de retención observado fue de 5,6 min.

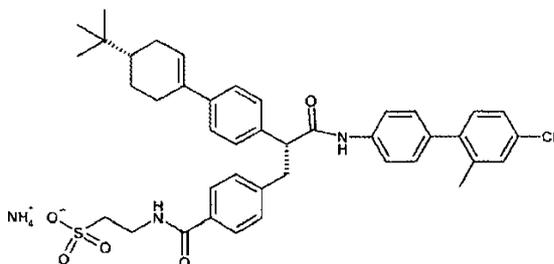
Etapas 2: 2-(S)-{4-[2-[4-(4-(S)-terc-butilciclohex-1-enil)-fenil]-2-(4'-cloro-2'-metilbifenil-4-ilcarbamoil)-etil]-benzoilamino}-etanosulfonato de amonio



5 Se utilizó éster etílico del ácido [4-((S)-4-terc-Butil-ciclohex-1-enil)-fenil]-acético (Etapa 1, anterior) para producir el compuesto del título a través de la secuencia ilustrada en el Ejemplo 3, Etapas 5 - 10. El compuesto del título eluyó en primer lugar entre los dos posibles diastereómeros después de HPLC preparativa sobre una columna Pirkle Covalent (S, S)-Whelk-01 (250 mm x 10 mm), eluyendo a 10 ml/min con un gradiente de acetonitrilo y bicarbonato de amonio 5 mM.

10 Condiciones para la determinación del exceso enantiomérico por HPLC: La muestra se diluyó en etanol a una concentración 1 mg/ml. Se inyectó en un sistema HPLC equipado con una columna Regis-Whelk-01-786615, (S,S)10/100 250 x 10 mm mantenida a 23 °C. La columna se eluyó con un gradiente de dos disolventes A y B durante un periodo de 30 min. La composición del gradiente varió del 40 % de A al 65 % de A durante este periodo (siendo el equilibrio del disolvente B). El disolvente A era acetonitrilo, el disolvente B era una mezcla de acetonitrilo al 5 % y agua al 95 % que contenía fosfato potásico monobásico 5 mM (pH 6,8). El producto se detectó por UV a 254 nm. Tiempo de retención en min: 18,23 min (exceso enantiomérico: >99,5 %). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,4-7,25 (m, 7 H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 3,97 (dd, J = 9,5, 6,5 Hz, 1 H), 3,78 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,52 (dd, J = 13,5, 9,5 Hz, 1 H), 3,10 (dd, J = 13,5, 6,5 Hz, 1 H), 3,07 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,5-2,3 (m, 2H), 2,3-2,20 (m, 4H), 2,1-1,95 (m, 2H), 1,38 (s, 10 H), 0,94 (s, 9H).

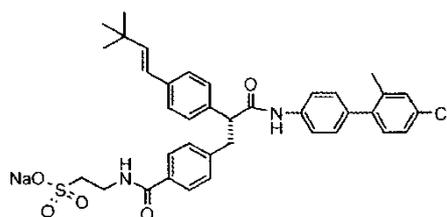
20 Ejemplo 6: 2-(R)-[4-[2-[4-(4-(S)-terc-butilciclohex-1-enil)-fenil]-2-(4'-cloro-2'-metilbifenil]-4-ilcarbamoil)-etil]-benzoilamino}-etanosulfonato de amonio



25 El compuesto del título fue el segundo compuesto que eluía de la cromatografía quiral indicada en el Ejemplo 5, Etapa 2. La muestra se diluyó en etanol a una concentración de 1 mg/ml. Se inyectó en un sistema HPLC equipado con una columna Regis-Whelk-01-786615, (S,S)10/100 250 x 10 mm mantenida a 23 °C. La columna se eluyó con un gradiente de dos disolventes A y B durante un periodo de 30 min. La composición del gradiente varió del 40 % de A al 65 % de A durante este periodo (siendo el equilibrio del disolvente B). El disolvente A era acetonitrilo, el disolvente B era una mezcla de acetonitrilo al 5 % y agua al 95 % que contenía fosfato potásico monobásico 5 mM (pH 6,8). El producto se detectó por UV a 254 nm. Tiempo de retención en min: 23,41 min (exceso enantiomérico: >99,5 %). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,4-7,25 (m, 7 H), 7,20 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 3,97 (dd, J = 9,5, 6,5 Hz, 1 H), 3,78 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,52 (dd, J = 13,5, 9,5 Hz, 1 H), 3,10 (dd, J = 13,5, 6,5 Hz, 1 H), 3,07 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,5-2,3 (m, 2H), 2,3-2,20 (m, 4H), 2,1-1,95 (m, 2H), 1,38 (s, 10 H), 0,94 (s, 9H).

Usando los procedimientos que se han descrito en los Ejemplos 1-6, se sintetizaron los siguientes compuestos.

40 Ejemplo 7: Ácido sodio-2-(R)-4-[2-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-2-[(4-(3,3-dimetil-but-1-enil)-fenil]-etil]-benzoil amino etanosulfónico

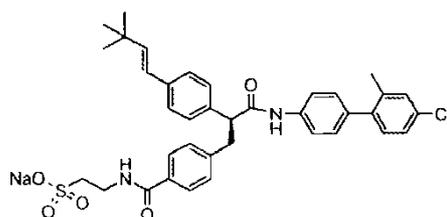


5 ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10,14 (s, 1H), 8,39 (t, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,55 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,33 - 7,12 (m, 11 H), 6,25 (dd, $J = 16,2, 3,6$ Hz, 2 H), 3,98 (t, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 3,49 - 3,38 (m, 3 H), 3,0 (dd, $J = 6,3, 7,8$ Hz, 1 H), 2,61 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H); LC-MS $m/z = 657$ [$\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{SClNa}+\text{H}$] $^+$; Condiciones de HPLC: Waters Atlantis C-18 OBD 4,6 x 150 mm; fase móvil = ACN/(H_2O :TFA al 0,1) caudal = 1,0 ml/min; detección = UV a 254, 220 nm tiempo de retención en min: 12,33; Anál. Calc.: (MF: $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{SClNa} + 1,2\text{H}_2\text{O}$) Calc.: C: 63,23, H: 5,79, N: 3,99 Encontrado: C: 63,02, H: 5,89, N: 4,15.

10 Condiciones de HPLC quiral: La muestra se diluyó en etanol a una concentración de 1 mg/ml. Se inyectó en un sistema HPLC equipado con una columna Regis-Whelk-01-786615, (S,S)10/100 250 x 10 mm mantenida a 23 °C. La columna se eluyó con un gradiente de dos disolventes A y B durante un periodo de 30 min. La composición del gradiente varió del 40 % de A al 65 % de A durante este periodo (siendo el equilibrio del disolvente B). El disolvente A era acetonitrilo, el disolvente B era una mezcla de acetonitrilo al 5 % y agua al 95 % que contenía fosfato potásico monobásico 5 mM (pH 6,8). El producto se detectó por UV a 254 nm. Tiempo de retención en min: 14,08 min (exceso enantiomérico: >97,06 %)

Ejemplo 8: Ácido sodio-2-(S)-4-[2-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-2-[(4-(3,3-dimetil-but-1-enil)-fenil]-etil]-benzoil amino etanosulfónico

20 (no de acuerdo con la invención)

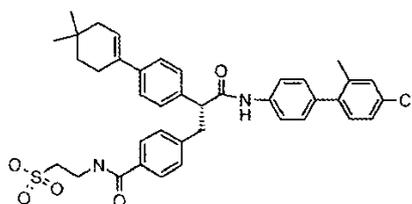


25 ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 10,14 (s, 1, H), 8,39 (t, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,56 (d, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 7,33 - 7,12 (m, 11 H), 6,26 (dd, $J = 16,2, 3,6$ Hz, 2 H), 3,98 (t, $J = 9,9$ Hz, 1 H), 3,49 - 3,39 (m, 3 H), 3,0 (dd, $J = 6,3, 7,8$ Hz, 1 H), 2,61 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H); LC-MS $m/z = 657$ [$\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{SClNa}+\text{H}$] $^+$; Condiciones de HPLC: Waters Atlantis C-18 OBD 4,6 x 150 mm; fase móvil = ACN/(H_2O :TFA al 0,1) caudal = 1,0 ml/min; detección = UV a 254, 220 nm tiempo de retención en min: 12,33; Anál. Calc.: (MF: $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{SClNa} + 1,5\text{H}_2\text{O}$) Calc.: C: 62,75, H: 5,83, N: 3,96 Encontrado: C: 62,65, H: 5,81, N: 4,13.

30 Condiciones de HPLC quiral: La muestra se diluyó en etanol a una concentración de 1 mg/ml. Se inyectó en un sistema HPLC equipado con una columna Regis-Whelk-01-786615, (S,S) 10/100 250 x 10 mm mantenida a 23 °C. La columna se eluyó con un gradiente de dos disolventes A y B durante un periodo de 30 min. La composición del gradiente varió del 40 % de A al 65 % de A durante este periodo (siendo el equilibrio del disolvente B). El disolvente A era acetonitrilo, el disolvente B era una mezcla de acetonitrilo al 5 % y agua al 95 % que contenía fosfato potásico monobásico 5 mM (pH 6,8). El producto se detectó por UV a 254 nm. Tiempo de retención en min: 17,69 min (exceso enantiomérico: >97,4 %).

Ejemplo 9: Ácido 2-(4-((R)-2-(4'-Cloro-2'-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-2-[4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-fenil]-etil]-benzoilamino)-etanosulfónico

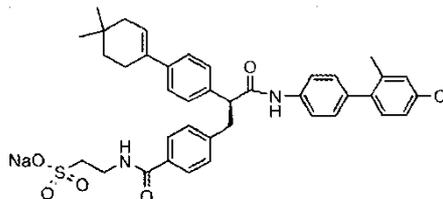
40



45 ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,14 (s, 1 H), 8,40 (t, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,57 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,37 - 7,14 (m, 11 H), 6,07 (s a, 1 H), 4,0 (t, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 3,47 - 3,45 (m, 3 H), 3,0 - 2,85 (m, 1 H), 2,62 (t, $J = 4,2$ Hz, 2 H), 2,35 (t, $J = 1,2$ Hz, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 1,95 (t, $J = 2,8$ Hz, 2 H), 1,46 (t, $J = 2,8$ Hz, 2 H), 0,91 (s, 6 H). LC-MS $m/z = 685$ [$\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4\text{SCl}+\text{H}$] $^+$.

Condiciones de HPLC quiral: La muestra se diluyó en etanol a una concentración de 1 mg/ml. Se inyectó en un sistema HPLC equipado con una columna Regis-Whelk-01-786615, (S,S)10/100 250 x 10 mm mantenida a 23 °C. La columna se eluyó con un gradiente de dos disolventes A y B durante un periodo de 30 min. La composición del gradiente varió del 40 % de A al 70 % de A durante este periodo (siendo el equilibrio del disolvente B). El disolvente A era acetonitrilo, el disolvente B era una mezcla de acetonitrilo al 5 % y agua al 95 % que contenía bicarbonato de amonio 5 mM (pH se ajustó a 6,5 con CO₂). El producto se detectó por UV a 254 nm. Tiempo de retención en min: 17,92 min (exceso enantiomérico: 99,5 %).

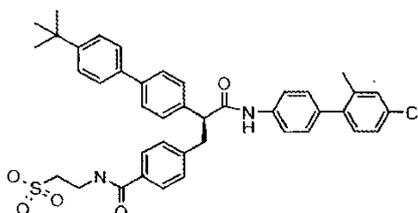
- 10 Ejemplo 10: Ácido 2-(4-((S)-2-(4'-Cloro-2'-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-2-[4-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-fenil]-etil)-benzoilamino)-etanosulfónico
(no de acuerdo con la invención)



- 15 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,15 (s, 1 H), 8,40 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 2 H), 7,37 - 7,11 (m, 11 H), 6,07 (s, 1 H), 4,0 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 3,47 - 3,45 (m, 3 H), 3,0 - 2,85 (m, 1 H), 2,62 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 2,35 (t, J = 1,2 Hz, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 1,95 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 1,46 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 0,91 (s, 6 H). LC-MS m/z = 684 [C₃₉H₄₀N₂O₄SCl]⁺.

- 20 Condiciones de HPLC quiral: La muestra se diluyó en etanol a una concentración de 1 mg/ml. Se inyectó en un sistema HPLC equipado con una columna Regis-Whelk-01-786615, (S,S)10/100 250 x 10 mm mantenida a 23 °C. La columna se eluyó con un gradiente de dos disolventes A y B durante un periodo de 30 min. La composición del gradiente varió del 40 % de A al 70 % de A durante este periodo (siendo el equilibrio del disolvente B). El disolvente A era acetonitrilo, el disolvente B era una mezcla de acetonitrilo al 5 % y agua al 95 % que contenía bicarbonato de amonio 5 mM (pH se ajustó a 6,5 con CO₂). El producto se detectó por UV a 254 nm. Tiempo de retención en min: 13,87 min (exceso enantiomérico: 97,6 %).

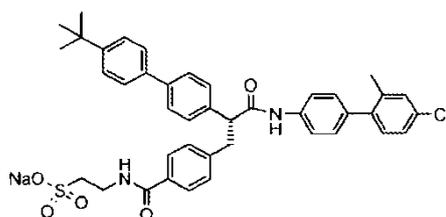
- 25 Ejemplo 11: Ácido sodio-2-[4-(S)-1-(4'-terc-butil-bifenil-4-il)-2-(4'-cloro-2'-metilfenil-carbamoil)-etil]-benzoilamino-etanosulfónico
30 (no de acuerdo con la invención)



- 35 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 7,70 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,57 - 7,47 (m, 11 H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,21 - 7,13 (m, 4 H), 4,0 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,74 (t, J = 13,5 Hz, 2 H), 3,53 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 1 H), 3,15 (dd, J = 6,6, 2,8 Hz, 1 H), 3,06 (t, J = 6,9 Hz, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,34 (s, 9 H). LC-MS m/z = 709 [C₃₅H₃₆N₂O₅SClNa]⁺.

- 40 Condiciones de HPLC quiral: La muestra se diluyó en etanol a una concentración de 1 mg/ml. Se inyectó en un sistema HPLC equipado con una columna Regis-Whelk-01-786615, (S,S)10/100 250 x 10 mm mantenida a 23 °C. La columna se eluyó con un gradiente de dos disolventes A y B durante un periodo de 30 min. La composición del gradiente varió del 40 % de A al 70 % de A durante este periodo (siendo el equilibrio del disolvente B). El disolvente A era acetonitrilo, el disolvente B era una mezcla de acetonitrilo al 5 % y agua al 95 % que contenía bicarbonato de amonio 5 mM (pH se ajustó a 6,5 con CO₂). El producto se detectó por UV a 254 nm. Tiempo de retención en min: 23,87 min (exceso enantiomérico: 99,5 %).

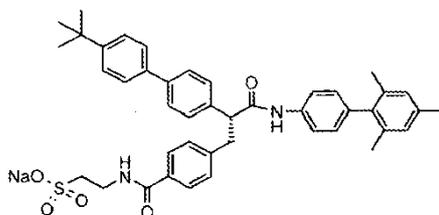
- 45 Ejemplo 12: Ácido sodio-2-[4-(R)-2-2-(4'-terc-butil-bifenil-4-il)-2-(4'-cloro-2'-metilfenil-carbamoil)-etil]-benzoilamino-etanosulfónico



5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,70 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 7,57 - 7,47 (m, 11 H), 7,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,21 - 7,13 (m, 4 H), 4,0 (t, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 3,74 (t, $J = 13,5$ Hz, 2 H), 3,53 (dd, $J = 6,3, 3,0$ Hz, 1 H), 3,15 (dd, $J = 6,6, 2,8$ Hz, 1 H), 3,06 (t, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,34 (s, 9 H). LC-MS $m/z = 707$ [$\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{SClNa-2}$] $^+$.

10 Condiciones de HPLC quiral: La muestra se diluyó en etanol a una concentración de 1 mg/ml. Se inyectó en un sistema HPLC equipado con una columna Regis-Whelk-01-786615, (S,S)10/100 250 x 10 mm mantenida a 23 °C. La columna se eluyó con un gradiente de dos disolventes A y B durante un periodo de 30 min. La composición del gradiente varió del 40 % de A al 70 % de A durante este periodo (siendo el equilibrio del disolvente B). El disolvente A era acetonitrilo, el disolvente B era una mezcla de acetonitrilo al 5 % y agua al 95 % que contenía bicarbonato de amonio 5 mM (pH se ajustó a 6,5 con CO_2). El producto se detectó por UV a 254 nm. Tiempo de retención en min: 23,86 min (exceso enantiomérico: >96,9 %).

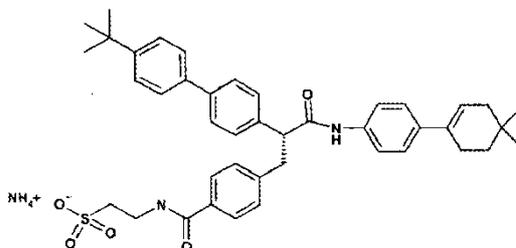
15 Ejemplo 13: Ácido sodio-2-[4-(R)-2-(4'-terc-butil-bifenil-4-il)-2-(2',4',6'-trimetil-bifenil-4-ilcarbamoiil)-etil]-benzoilamino-etanosulfónico



20 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7,65 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,48 - 7,43 (m, 11 H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,92 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 3,97 (t, $J = 6,5$ Hz, 1 H), 3,71 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 3,50 (dd, $J = 9,0, 13,5$ Hz, 1 H), 3,08 (dd, $J = 6,6, 13,5$ Hz, 1 H), 2,99 (t, $J = 6,5$ Hz, 2 H), 2,19 (s, 3 H), 1,86 (s, 6 H), 1,28 (s, 9 H). LC-MS $m/z = 702$ [$\text{C}_{43}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_5\text{SClNa}+1,2\text{H}_2\text{O}+0,1\text{NaHCO}_3$] Calc.: C: 68,57, H: 6,34, N: 3,71 Encontrado: C: 68,24, H: 5,98, N: 3,58.

25 Condiciones de HPLC quiral: La muestra se diluyó en etanol a una concentración de 1 mg/ml. Se inyectó en un sistema HPLC equipado con una columna Regis-Whelk-01-786615, (S,S)10/100 250 x 10 mm mantenida a 23 °C. La columna se eluyó con un gradiente de dos disolventes A y B durante un periodo de 30 min. La composición del gradiente varió del 40 % de A al 70 % de A durante este periodo (siendo el equilibrio del disolvente B). El disolvente A era acetonitrilo, el disolvente B era una mezcla de acetonitrilo al 5 % y agua al 95 % que contenía bicarbonato de amonio 5 mM (pH se ajustó a 6,5 con CO_2). El producto se detectó por UV a 254 nm. Tiempo de retención en min: 28,908 min (exceso enantiomérico: >98,79 %).

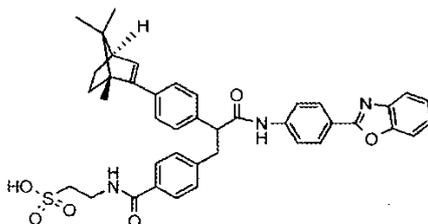
35 Ejemplo 14: Ácido amonio-2-(R)-(4-{2-[4'-terc-butil-bifenil-4-il)-2-[3-(4,4-dimetilciclohex-1-enil)-fenil-4-ilcarbamoiil]-etil]-benzoilamino-etanosulfónico



40 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10,07 (s, 1 H), 8,39 (t, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,54 (d, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 7,50 - 7,44 (m, 6 H), 7,32 - 7,29 (m, 4 H), 6,0 (s a, 1 H), 4,05 (dd, $J = 6,0, 8,5$ Hz, 1 H), 3,48 (dd, $J = 7,0, 12,5$ Hz, 3 H), 3,05 (dd, $J = 6,0, 13,5$ Hz, 1 H), 2,63 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 2,18 (s a, 3 H), 1,94 (s a, 2 H), 1,44 (t, $J = 12,0$ Hz, 2 H), 1,29 (s, 9 H), 0,90 (s, 6 H). LC-MS $m/z = 692$ [$\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$] $^+$; Anál. Calc.: (MF: $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + 2,8\text{H}_2\text{O} + 0,6\text{NH}_3$) Calc.: C: 66,94, H: 7,41, N: 4,83 Encontrado: C: 66,90, H: 7,20, N: 4,44.

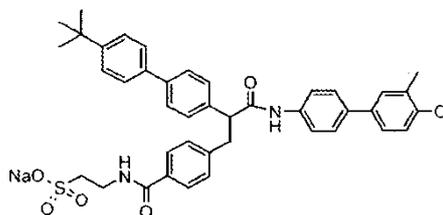
Condiciones de HPLC quiral: La muestra se diluyó en etanol a una concentración de 1 mg/ml. Se inyectó en un sistema HPLC equipado con una columna Regis-Whelk-01-786615, (S,S)10/100 250 x 10 mm mantenida a 23 °C. La columna se eluyó con un gradiente de dos disolventes A y B durante un periodo de 30 min. La composición del gradiente varió del 40 % de A al 70 % de A durante este periodo (siendo el equilibrio del disolvente B). El disolvente A era acetonitrilo, el disolvente B era una mezcla de acetonitrilo al 5 % y agua al 95 % que contenía bicarbonato de amonio 5 mM (pH se ajustó a 6,5 con CO₂). El producto se detectó por UV a 254 nm. Tiempo de retención en min: 13,87 min (exceso enantiomérico: >99,0 %).

Ejemplo 15: Ácido 2-(4-[2-(4-Benzooxazol-2-il-fenilcarbamoi)]-2-4-(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-fenil]-etil-benzoilamino)-etanosulfónico



¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,13 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,74 - 7,65 (m, 4 H), 7,40 - 7,38 (m, 6 H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 5,97 (d, *J* = 3,5 Hz, 2 H), 4,05 (t, *J* = 6,0, Hz, 1 H), 3,77 (t, *J* = 6,5, Hz, 1 H), 3,56 - 3,46 (m, 1 H), 3,14 (dd, *J* = 6,0, 14,0 Hz, 1 H), 3,06 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 2,37 (t, *J* = 3,5 Hz, 2 H), 1,99 - 1,93 (m, 2 H), 1,72 - 1,67 (m, 2 H), 1,33 - 1,29 (m, 2 H), 1,15 - 1,09 (m, 4 H), 0,90 (s, 3 H), 0,88 (s, 3 H). LC-MS *m/z* = 703 [C₄₁H₄₁N₃O₆S]⁺. Condiciones de HPLC: 250 x 10 mm T = 23 °C; fase móvil = ACN al 100 %/(H₂O/CAN+TFA al 0,1) caudal = 1,0 ml/min; detección = 254, 280, 220 nm tiempo de retención en min: 7,39 min (95,0 %).

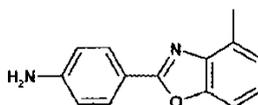
Ejemplo 16: Ácido sodio-2-[4-(R)-2-(4'-terc-butil-bifenil-4-il)-2-(4'-cloro-3'-metilfenil-carbamoi)-etil]-benzoilamino-etanosulfónico
(no de acuerdo con la invención)



¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,59 - 7,44 (m, 13 H), 7,36 - 7,33 (m, 4 H), 4,0 (dd, *J* = 6,0, 9,0 Hz, 1 H), 3,77 (t, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 3,56 (dd, *J* = 9,0, 13,0 Hz, 1 H), 3,14 (dd, *J* = 6,0, 13,0 Hz, 1 H), 3,06 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 1,34 (s, 9 H). LC-MS *m/z* = 731 [C₃₅H₃₆N₂O₅SClNa]⁺.

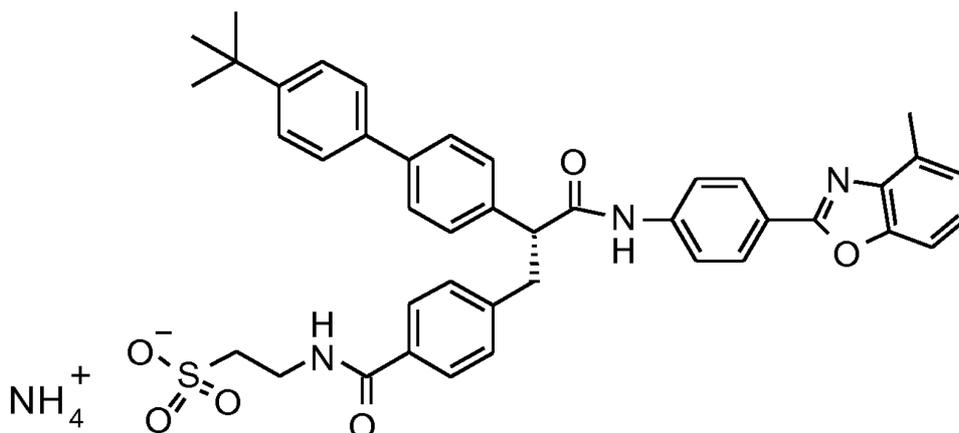
Ejemplo 17: Ácido amonio-2-(R)-(4-[2-[4'-terc-butil-bifenil-4-il)-2-(4-metilbenzooxazol-2-il) fenilcarbamoi-etil]-benzoilamino)-etanosulfónico

Etapas 1: 4-(4-Metil-benzooxazol-2-il)-fenilamina



A una suspensión de ácido 4-amino-benzoico (2,0 g, 14,5 mmol) en PPA (~85 g) se le añadió 2-amino-m-cresol (1,8 g, 15,3 mmol). La reacción se calentó a 160 °C durante 14 h y después se inactivó cuidadosamente en carbonato sódico acuoso (~50 % saturado) a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El producto en bruto se obtuvo se purificó posteriormente por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto deseado, 4-(4-metil-benzooxazol-2-il)-fenilamina, en forma de un sólido de color rosa claro, 1,8 g (56 %). LC-MS *m/z* = 225 [C₁₄H₁₂N₂O+ H]⁺.

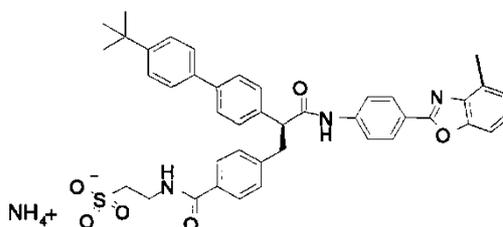
Etapas 2: Los procedimientos que se han descrito en los Ejemplos 1-6 se usaron para generar el compuesto del título de 4-(4-Metil-benzooxazol-2-il)-fenilamina



5 ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10,48 (s, 1 H), 8,41 (t, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 8,12 (d, $J = 5,4$ Hz, 2 H), 7,77 (d, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 7,67 - 7,46 (m, 11 H), 7,34 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 7,25 (dd, $J = 4,5$ Hz, 1 H), 7,17 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 4,13 (t, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 3,53 - 3,41 (m, 3 H), 3,11 (dd, $J = 3,0, 6,5$ Hz, 1 H), 2,62 (t, $J = 3,9$ Hz, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 1,29 (s, 9 H). LC-MS $m/z = 717[\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}]^+$.

10 Condiciones de HPLC quiral: La muestra se diluyó en etanol a una concentración de 1 mg/ml. Se inyectó en un sistema HPLC equipado con una columna Regis-Whelk-01-786615, (S,S)10/100 250 x 10 mm mantenida a 23 °C. La columna se eluyó con un gradiente de dos disolventes A y B durante un periodo de 30 min. La composición del gradiente varió del 40 % de A al 70 % de A durante este periodo (siendo el equilibrio del disolvente B). El disolvente A era acetonitrilo, el disolvente B era una mezcla de acetonitrilo al 5 % y agua al 95 % que contenía bicarbonato de amonio 5 mM (pH se ajustó a 6,5 con CO_2). El producto se detectó por UV a 254 nm. Tiempo de retención en min: 26,69 min (exceso enantiomérico: >99,5 %).

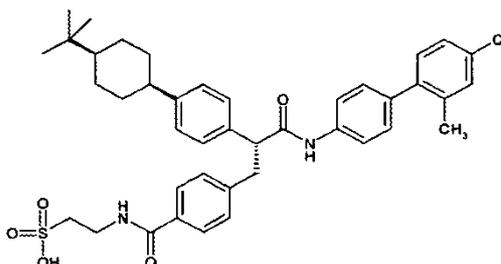
15 Ejemplo 18: 2-(S)-(4-{2-[4'-terc-butil-bifenil-4-il]-2-(4-metilbenzooxazol-2-il)fenilcarbamoil]-etil}-benzoilamino)-etanosulfonato de amonio
(no de acuerdo con la invención)



20 Este compuesto se generó usando los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 19. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10,48 (s, 1 H), 8,41 (t, $J = 3,3$ Hz, 1 H), 8,11 (d, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 7,78 (d, $J = 2,1$ Hz, 2 H), 7,67 - 7,46 (m, 11 H), 7,34 (d, $J = 5,1$ Hz, 1 H), 7,25 (dd, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 4,13 (t, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 3,51 - 3,37 (m, 3 H), 3,09 (dd, $J = 3,9, 4,5$ Hz, 1 H), 2,62 (t, $J = 1,2$ Hz, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 1,29 (s, 9 H). LC-MS $m/z = 717[\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}]^+$.

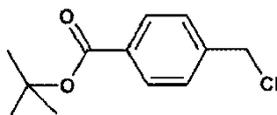
30 Condiciones de HPLC quiral: La muestra se diluyó en etanol a una concentración de 1 mg/ml. Se inyectó en un sistema HPLC equipado con una columna Regis-Whelk-01-786615, (S,S)10/100 250 x 10 mm mantenida a 23 °C. La columna se eluyó con un gradiente de dos disolventes A y B durante un periodo de 30 min. La composición del gradiente varió del 40 % de A al 70 % de A durante este periodo (siendo el equilibrio del disolvente B). El disolvente A era acetonitrilo, el disolvente B era una mezcla de acetonitrilo al 5 % y agua al 95 % que contenía bicarbonato de amonio 5 mM (pH se ajustó a 6,5 con CO_2). El producto se detectó por UV a 254 nm. Tiempo de retención en min: 26,48 min (exceso enantiomérico: >99,8 %).

35 Ejemplo 19: Ácido 2-[4-[(R)-2-[4-(4-(cis)-terc-Butilciclohexil)-fenil]-2-(4'-cloro-2'-metilbifenil-4-ilcarbamoil)-etil]-benzoilamino]-etanosulfónico



Etapa 1: Éster terc-butílico del ácido 4-clorometil benzoico

5



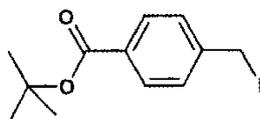
10

15

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (101 ml) durante un periodo de 30 min a una suspensión de ácido 4-clorometil benzoico (181,8 g) en diclorometano (1,2 l) que contenía 5 ml de DMF. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se concentró a presión reducida y después se co-evaporó con tolueno. Al residuo se le añadieron 908 ml de MTBE y la mezcla se enfrió a -5 °C. Se añadió gota a gota una solución de terc-butóxido potásico en THF (1,0 M, 1172 ml) asegurando que la temperatura interna permaneciera por debajo de 10 °C. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más y después se trató con 500 ml de una solución saturada de bicarbonato sódico. Después de agitar 5 minutos, después del reposo, la fase orgánica se separó, se lavó con una solución saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración produjo 241,7 g (rendimiento del 86 %) en forma de un aceite de color oscuro. H RMN: CDCl₃, 1,59 ppm (s, 9H), 4,61 (s, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,99 (d, 2H)

Etapa 2: Éster terc-butílico del ácido 4-yodometil benzoico

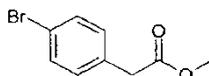
20



25

Se añadió yoduro sódico (229,2 g) a una solución de éster terc-butílico del ácido 4-clorometil benzoico (315,2 g) en acetona (1,5 l). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante aproximadamente 2 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua (500 ml) y MTBE (1500 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración a presión reducida proporcionó 442,2 g (rendimiento del 97 %) de un aceite de color oscuro. H RMN: CDCl₃, 1,59 ppm (s, 9H), 4,47 (s, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,91 (d, 2H)

30



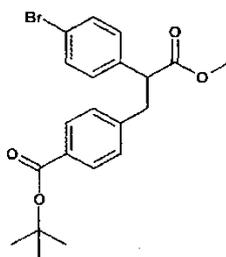
Etapa 3: Éster metílico del ácido 4-bromofenil acético

35

40

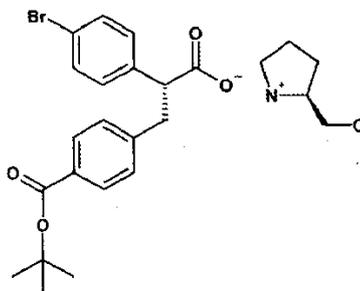
Se añadió muy lentamente ácido sulfúrico (56,5 ml) a una solución de 206,6 g de ácido 4-bromofenil acético en metanol (800 ml). Después de la finalización de la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. El condensador de reflujo se reemplazó por un cabezal de destilación y 400 ml de metanol se destilaron atmosféricamente. Después, la temperatura se redujo a 50 °C y la reacción se agitó durante 16 h más, después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre diclorometano (1 l) y agua (600 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración a presión reducida proporcionó 220,1 g (rendimiento del 98 %) de aceite incoloro. H RMN: CDCl₃, 3,59 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 7,16 (d, 2H), 7,45 (d, 2H)

Etapa 4: Éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-Bromo-fenil)-2-metoxicarbonil-etil]-benzoico



5 Una solución de 246,63 g de acetato de metil-4-bromofenilo y 342,54 g de éster terc-butílico del ácido 4-yodometil benzoico en THF (1233 ml) se enfrió a -8 °C. Se añadió gota a gota una solución de hexametil disilazida de litio en THF (1185 ml, 1,0 M) asegurando que la temperatura permaneciera por debajo de -2 °C. Después de que se completara la adición, la reacción se dejó continuar durante ~45 min a la misma temperatura y después se vertió sobre una mezcla en agitación de acetato de etilo (2,46 l) y agua (1,23 l). La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio saturado y después con agua. Se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener 450,5 g (rendimiento del 100 %) de un aceite espeso. H RMN: CDCl₃, 1,41 (s, 9H), 2,88-2,90 (m, 1H), 3,24-3,28 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,63 (t, 1H). 6,96-6,99 (m, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,68 (d, 2H)

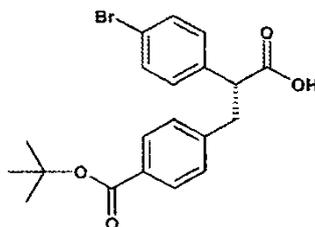
Etapa 5: (R)-2-(4-Bromo-fenil)-3-(4-terc-butoxicarbonil-fenil)-propionato (S)-2-hidroximetil pirrolidinio



15 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-Bromo-fenil)-2-metoxicarbonil-etil]-benzoico (769 g) en THF (5,38 l) y agua (3,85 l) y se trató con hidróxido de litio monohidrato (153,9 g). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante aproximadamente 1 hora. Después de dejar enfriar la reacción a 32 °C, la reacción se vertió en una mezcla en agitación de 11,6 l de acetato de etilo y 3,9 l de ácido clorhídrico acuoso 1 M. La fase orgánica separada se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo (2,045 l) y se calentó a 78 °C durante ~5 min para su disolución. La mezcla se dejó enfriar a 68 °C y se trató con (S)-(+)-prolinol (90,5 ml). El sólido que precipitó después de enfriar a temperatura ambiente se filtró y se aclaró con una mezcla fría (7 °C) de 1:1 de acetato de etilo:heptano (740 ml). Se mostró que el sólido aislado (232,4 g, rendimiento del 35 %) tenía un exceso enantiomérico del 94 % (isómero R) mediante un análisis por HPLC quiral. H RMN: CDCl₃, 1,57 (s, 9H), 1,67-1,74, (m, 2H), 2,64-2,69 (m, 1H), 2,76-2,81 (m, 1H), 2,94-2,99 (m, 1H), 3,14-3,19 (m, 1H), 3,32-3,39 (m, 2H), 3,60-3,67 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,80 (d, 2H). Condiciones para el análisis por HPLC quiral: columna Kromasil 100-5-TBB, 250 x 4,6 mm, 1 ml/min, (AcOH al 1 %/MTBE) al 15 %/hexanos al 85 %, 230/240/250 nm.

30 A 228 g del producto anterior se le añadieron 684 ml de acetato de etilo. La mezcla se calentó a reflujo (se añadieron 228 ml más de acetato de etilo cuando la temperatura alcanzó 69 °C para su movilidad) donde se mantuvo durante aproximadamente 10 min. Después, la suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. Se secó al vacío a 50 °C. El producto es un sólido de color blanco (224,6 g, rendimiento del 98 %), enantiómero "R" con un exceso enantiomérico del 96,9 % mediante un análisis por HPLC como se ha descrito anteriormente.

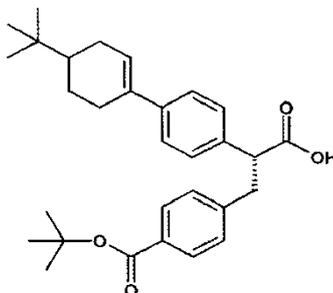
Etapa 6: Éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-2-(4-Bromo-fenil)-2-carboxi-etil]-benzoico



40 Una suspensión en agitación de 216,8 g de (R)-2-(4-Bromo-fenil)-3-(4-terc-butoxicarbonil-fenil)-propionato (S)-2-hidroximetil pirrolidinio en 2168 ml de acetato de etilo a 21 °C se trató con 1084 ml de ácido fórmico acuoso al 10 %.

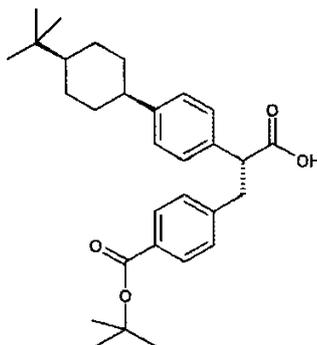
Después de 20 minutos, la fase orgánica separada se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución de acetato de etilo se desplazó atmosféricamente en heptanos para producir el producto en forma de un sólido granular, 166,3 g (rendimiento del 96 %) de un sólido de color blanco, exceso enantiomérico (enantiómero "R") del 96,9 % por análisis de HPLC quiral como se ha descrito anteriormente. H RMN: CDCl_3 , 1,50 (s, 9H), 2,96-3,00 (m, 1H), 3,32-3,37 (m, 1H), 3,73 (t, 1H), 7,03-7,08 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,76 (d, 2H)

Etapas 7: Éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-2-[4-(4-terc-Butil-ciclohex-1-enil)-fenil]-2-carboxi-etil]-benzoico



Una mezcla de 3,1 g de éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-2-(4-Bromo-fenil)-2-carboxi-etil]-benzoico (3, Etapa 2, anterior), 1,5 g de ácido 4-terc-butilo-ciclohex-1-enil borónico, 644 mg de $\text{PdCl}_2(\text{P}(o\text{-tolil})_3)_2$ y 2,21 g de carbonato sódico en 12 ml de DME y 6 ml de etanol y 3 ml de agua se calentó a reflujo durante un periodo de 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con un exceso de cloruro de amonio acuoso, se añadió acetato de etilo y la mezcla heterogénea se filtró a través de una capa de celite. La fase orgánica se lavó (agua, cloruro sódico saturado), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de metanol-diclorometano para producir el ácido carboxílico. H RMN (300 MHz, CDCl_3 , parcial): 6,14 (1H, m), 1,58 (9H, s), 0,92 (9H, s). LCMS $m/z = 407,9$ [$(\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_4 + \text{H}) - \text{C}_4\text{H}_9$] $^+$.

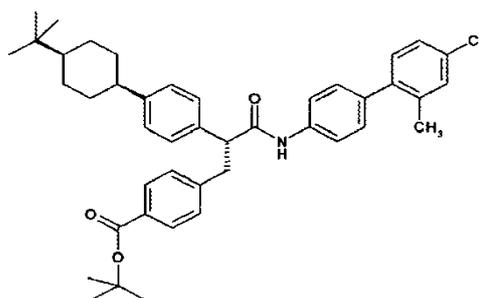
Etapas 8: Éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-2-[4-(4-(cis)-terc-Butil-ciclohexil)-fenil]-2-carboxi-etil]-benzoico



A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-2-[4-(4-terc-Butil-ciclohex-1-enil)-fenil]-2-carboxi-etil]-benzoico (3,0 g) en acetato de etilo (100 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (300 mg). La mezcla se agitó en un globo llenado con hidrógeno, hasta que la RMN por protones indicó la desaparición de la señal olefínica. La reacción se filtró a través de un lecho de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar una mezcla de isómeros cis/trans (en una relación de 1:1, en base a la ^1H RMN). Los isómeros *cis*¹ y *trans* se separaron por cromatografía de fase inversa siendo el último *cis* (1,34 g, 2,9 mmol, 35 %). ^1H RMN (CDCl_3): δ 0,95 (9H, s), 1,23-1,38 (4H, m), 1,58 (9H, s), 1,88-1,98, (4H, m), 2,39-2,56 (1H, m), 3,05-3,12 (1H, m), 3,19-3,50 (1H, m), 3,82-3,90 (1H, m), 7,19-7,22 (6H, m), 8,81 (2H, d).

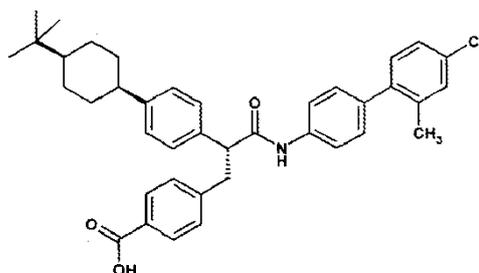
En base a la siguiente referencia y las referencias dentro del artículo, el *cis* se asignó como se ha descrito anteriormente. Garbisch, E.W.; Patterson, D. B., J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 3228.

Etapas 9: Éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-2-[4-(4-(cis)-terc-Butil-ciclohexil)-fenil]-2-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilcarbamóil)-etil]-benzoico



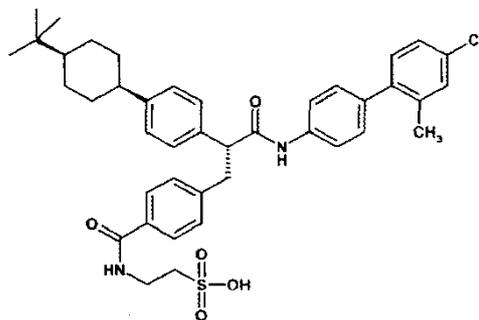
5 A éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-2-[4-(4-(cis)-terc-Butil-ciclohexil)-fenil]-2-carboxi-etil]-benzoico (300 mg) en diclorometano (10 ml) se le añadió una solución de cloruro de oxalilo en diclorometano (2,0 M, 0,54 ml) seguido de 2 gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se trató con 4'-Cloro-2'-metil-bifenil-4-amina (142 mg) y diisopropil etil amina (0,120 ml). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, el disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se trató con metanol. El precipitado de color blanco formado se lavó con metanol, se secó al vacío y se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 Etapa 10: Ácido 4-[(R)-2-[4-(4-(cis)-terc-Butil-ciclohexil)-fenil]-2-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-etil]-benzoico



15 Una solución de 431 mg de éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-2-[4-(4-(cis)-terc-Butil-ciclohexil)-fenil]-2-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-etil]-benzoico en diclorometano (10 ml) se trató con ácido trifluoroacético (2 ml) y se concentró con ácido clorhídrico acuoso (1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración dejó un residuo que se usó sin purificación adicional.

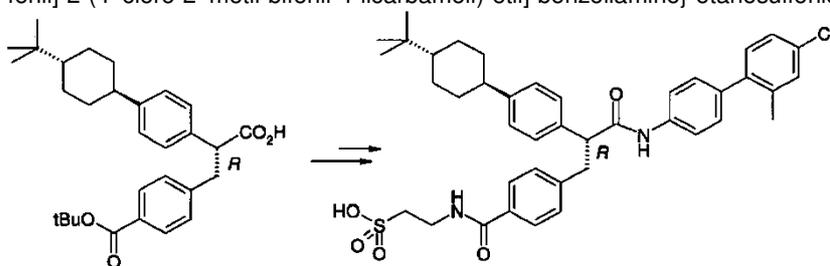
20 Etapa 11: Ácido 2-[4-[(R)-2-[4-(4-(cis)-terc-Butil-ciclohexil)-fenil]-2-(4'-cloro-2'-metilbifenil-4-ilcarbamoil)-etil]-benzoilamino]-etanosulfónico



25 Se recogió ácido (R)-4-[2-[4-(4-(cis)-terc-Butil-ciclohexil)-fenil]-2-(4'-cloro-2'-metilbifenil-4-ilcarbamoil)-etil]-benzoico (350 mg, 0,6 mmol) en 3 ml de DMF seguido de la adición de HOBt (133 mg, 0,9 mmol), EDCI (132 mg, 0,7 mmol), taurina (86 mg, 0,7 mmol) y base de Hunig (374 mg, 2,9 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y 10 ml de agua, se acidificó con HCl 2,4 N. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron a través de una frita y se concentraron a presión reducida para dar una espuma. El material se sometió a purificación por HPLC de fase inversa para dar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (150 mg, 36 %). ¹H RMN (CD₃OD): δ 0,89 (9H, s), 1,10-1,60 (6H, m), 1,80-1,90 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,32-2,53 (1H, m), 3,05-3,10 (4H, m), 3,47-3,55 (1H, dd), 3,77 (2H, t), 3,93-3,98 (1H, m), 7,09-7,47 (11H, m), 7,50 (2H, d), 7,70 (2H, d). Anál. calc. para C₄₂H₄₇ClN₂O₅S + NH₃ + 1,2 H₂O; C = 65,22; H = 7,13; N = 5,57. C Observado = 65,31; H = 7,00; N = 5,57.

Etapa 12. Ácido (R)-2-{4-[2-[4-(4-(trans)-terc-Butil-ciclohexil)-fenil]-2-(4'-cloro-2'-metilbifenil-4-ilcarbamoil)-etil]-benzoilamino}-etanosulfónico

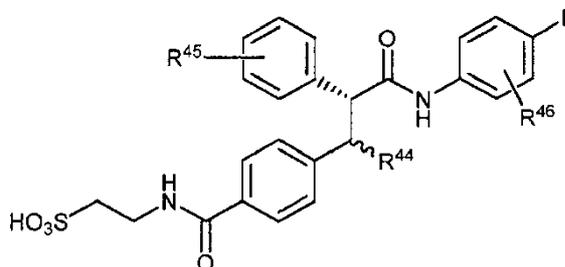
5 El isómero trans aislado de la etapa 8, éster terc-butílico del ácido (R)-4-{2-[4-(4-(trans)-terc-Butilciclohexil)-fenil]-2-carboxi-etil}-benzoico, se sometió a los procedimientos de las etapas 9-11 para dar ácido (R)-2-{4-[2-[4-(4-(trans)-terc-butil-ciclohexil)-fenil]-2-(4'-cloro-2'-metil-bifenil-4-ilcarbamoil)-etil]-benzoilamino}-etanosulfónico.



10 Los ejemplos que se han expuesto anteriormente se proporcionan para dar a los expertos en la materia una divulgación y descripción completa de cómo hacer y usar las realizaciones reivindicadas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



I,

5 en la que:

R⁴⁴ es H, CH₃ o CH₃CH₂;

R⁴⁵ es alquilo C₁₋₆, alquenilo, alcoxi, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₄₋₈, bicicloalquenilo C₄₋₈, arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, CF₃, F, CN u OCF₃;

10 L es fenilo, indenilo, benzoxazol-2-ilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₄₋₈ o bicicloalquenilo C₄₋₈, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CH₃, CF₃, OCF₃ o CN; y

15 R⁴⁶ representa uno o más sustituyentes seleccionados entre H, F, Cl, CH₃, CF₃, OCF₃ o CN;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, que tiene una pureza óptica de al menos el 95% del enantiómero R, en el que "enantiómero R" se refiere a la configuración R del carbono alifático que es *alfa* con respecto al grupo -C(O)NH-.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

20 R⁴⁴ es H, CH₃ o CH₃CH₂;

R⁴⁵ es alquilo C₁₋₆, alquenilo, alcoxi, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₄₋₈, bicicloalquenilo C₄₋₈, arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆, CF₃, F, CN u OCF₃;

25 L es fenilo, indenilo, benzoxazol-2-ilo o 4,4-dimetilciclohexenilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CH₃, CF₃, OCF₃ o CN; y

R⁴⁶ es H, F, Cl, CH₃, CF₃, OCF₃ o CN.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que L es fenilo, benzoxazol-2-ilo o 4,4-dimetilciclohexenilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CH₃, CF₃, OCF₃ o CN.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que L es 4-cloro-2-metilfenilo, 4-metil-2-benzoxazolilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2-benzoxazolilo, 4-cloro-3-metilfenilo o 4,4-dimetilciclohexenilo.

35 5. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R⁴⁴ es H o CH₃.

6. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R⁴⁵ está unido en la posición 3 (meta) o 4 (para).

40 7. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R⁴⁵ es alquenilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₄₋₈, bicicloalquenilo C₄₋₈ o fenilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁₋₆ o CF₃.

8. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R⁴⁵ está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre CH₃ y (CH₃)₃C-.

45 9. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R⁴⁵ se selecciona entre (CH₃)₃CCH=CH-, t-butil-cicloalquil-, dimetil-cicloalquil-, t-butil-cicloalquenil-, dimetil-cicloalquenil-, bicicloalquenil- o t-butil-fenil-.

50 10. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R⁴⁵ es *trans*-t-butilvinilo, *cis*-4-t-butilciclohexilo, *trans*-4-t-butilciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, ciclohex-1-enilo, (S)-4-t-butilciclohex-1-enilo, (R)-4-t-butilciclohex-1-enilo, 4,4-dimetilciclohex-1-enilo, 4,4-dietilciclohex-1-enilo, 4,4-dipropilciclohex-1-enilo, 4,4-dipropilciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexa-1,5-dienilo, (1R,4S)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]3-heptil-2-eno, (1R,4R)-1,7,7-trimetilbicyclo[2.2.1]2-heptil-2-eno, 2-metil-4-cloro-fenilo, 2,4,6-trimetilfenilo o 4-t-butilfenilo.

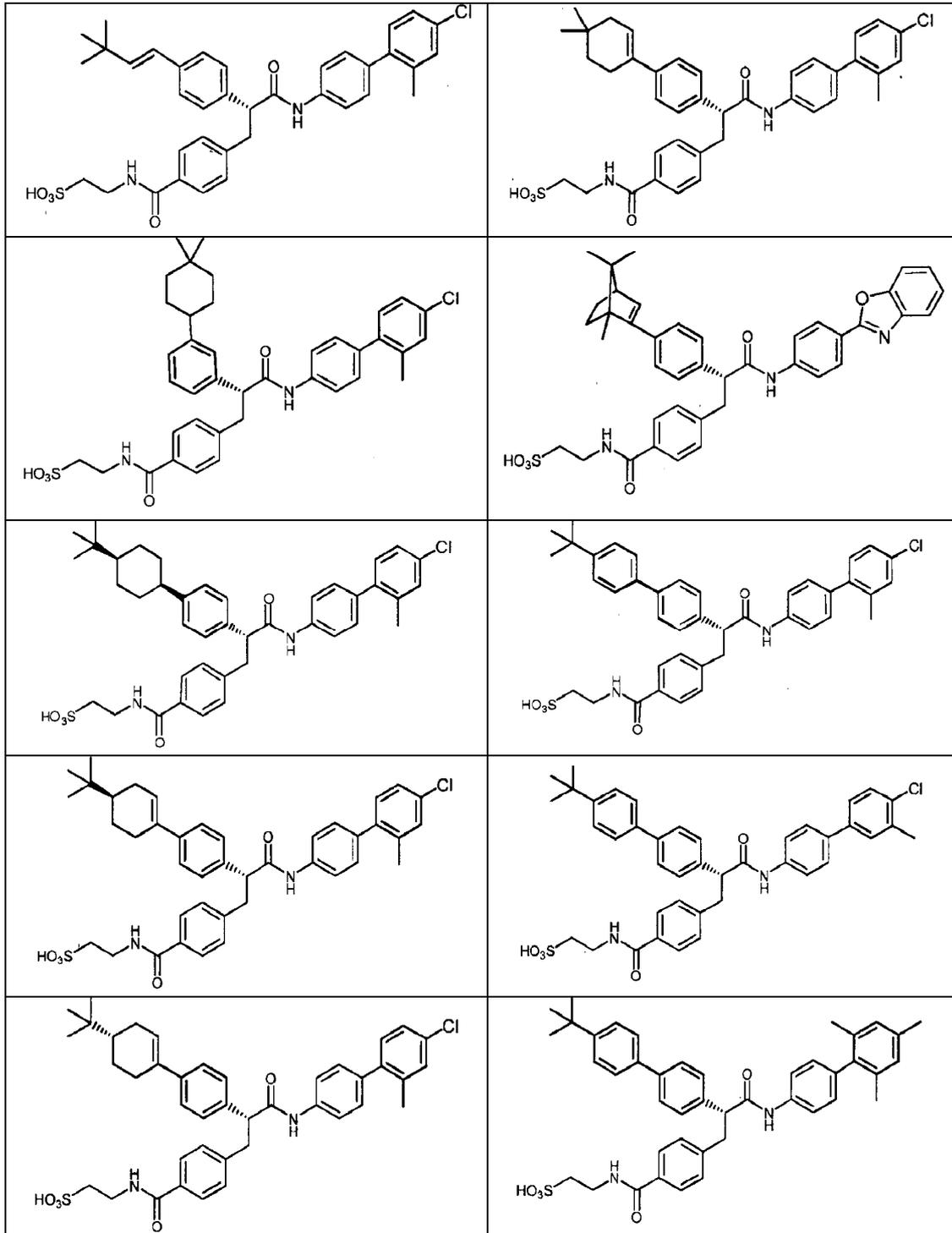
55 11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R⁴⁵ es *trans*-t-butilvinilo, *cis*-4-t-butilciclohexilo, *trans*-4-t-

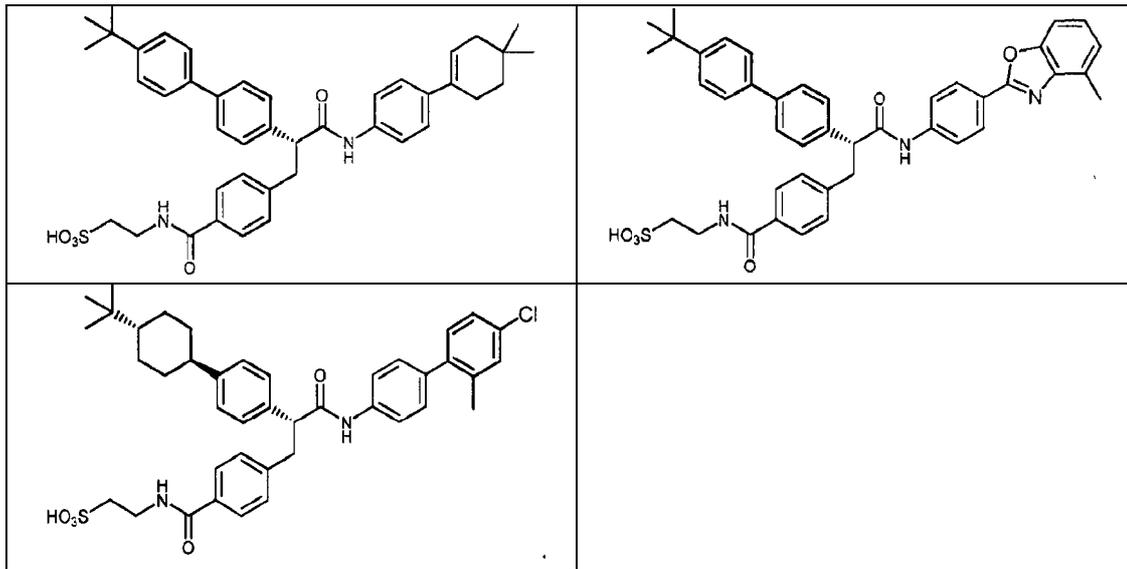
butilciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, (S)-4-t-butilciclohex-1-enilo, (R)-4-t-butilciclohex-1-enilo, 4,4-dimetilciclohex-1-enilo, (1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptil-2-eno o 4-t-butilfenilo.

5

12. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R⁴⁶ es H o CH₃.

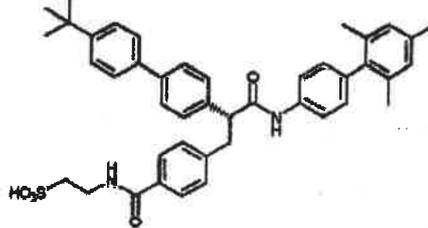
13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo





que tiene una pureza óptica de al menos el 95% del enantiómero R.

14. El compuesto de la reivindicación 1, siendo el compuesto



5

y presentando el compuesto una pureza óptica de al menos el 95% del enantiómero R.

15. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

10

16. El compuesto de la reivindicación 1, para su uso en un método para tratar, prevenir o aliviar una afección, trastorno o enfermedad seleccionada del grupo que consiste en prediabetes, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, resistencia a la insulina, hiperglucemia, obesidad, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, síndrome metabólico X, tolerancia a la glucosa alterada, aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias, diabetes gestacional, cetoacidosis, coma hiperosmolar no cetótico, hiperglucemia no cetótica, síndromes de resistencia a insulina, síndrome X, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperinsulinemia, hiperlipoproteinemia, dislipidemia, arteriosclerosis, glucagonomas, pancreatitis aguda, hipertensión, hipertrofia cardíaca, trastornos gastrointestinales, reestenosis vascular, pancreatitis, enfermedad neurodegenerativa, retinopatía, nefropatía, neuropatía, gluconeogénesis acelerada, producción de glucosa hepática excesiva, trastornos lipídicos y enfermedad cardiovascular.

15

20

17. El compuesto para su uso según la reivindicación 16, en el que la enfermedad es diabetes de tipo 2.