



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 337 596**

(51) Int. Cl.:

**C07C 323/60** (2006.01)

**C07C 235/42** (2006.01)

**C07D 213/62** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61K 31/197** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05757998 .9**

(96) Fecha de presentación : **08.06.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1758853**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **07.03.2007**

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

(30) Prioridad: **14.06.2004 US 579362 P**

(73) Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY  
Lilly Corporate Center  
Indianapolis, Indiana 46285, US**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**27.04.2010**

(72) Inventor/es: **Conner, Scott, Eugene;  
Zhu, Guoxin y  
Li, Jianke**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**27.04.2010**

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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

**DESCRIPCIÓN**

Antagonistas del receptor de glucagón, preparación y usos terapéuticos.

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

10 El glucagón es un agente hormonal clave que, en cooperación con la insulina, media en la regulación homeostática de la cantidad de glucosa en la sangre. Glucagón actúa principalmente estimulando algunas células (entre éstas son importantes las células del hígado) a liberar glucosa cuando disminuyen los niveles de glucosa en sangre. La acción del glucagón es opuesta a la de la insulina, que estimula a las células a capturar y almacenar glucosa cuando aumentan los niveles de glucosa en sangre. Glucagón e insulina son hormonas peptídicas. El glucagón se produce en las células de los islotes alfa del páncreas y la insulina se produce en las células de los islotes beta. El glucagón ejerce su acción uniéndose a y activando su receptor, que es un miembro de la rama Glucagón-Secretina de la familia del receptor acoplado a la proteína G 7-transmembrana. El receptor funciona activando el segundo sistema mensajero de la adenil ciclase dando como resultado un aumento en los niveles de AMPc. El receptor del glucagón, o las variantes del receptor que se producen naturalmente, puede poseer actividad constitutiva intrínseca, *in vitro*, así como *in vivo* (es decir, actividad en ausencia de un agonista). Los compuestos que actúan como agonistas inversos pueden inhibir esta actividad.

25 La diabetes mellitus es un trastorno común del metabolismo de la glucosa. La enfermedad se caracteriza por hiperglucemia y se puede clasificar como diabetes tipo 1, la forma dependiente de insulina, o diabetes tipo 2, que no es inherentemente dependiente de insulina. Los sujetos con diabetes tipo 1 son hiperglucémicos e hipoinsulinémicos, y el tratamiento convencional para esta forma de la enfermedad es proporcionar insulina. Sin embargo, el algunos pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2, los elevados niveles de glucagón absolutos o relativos han mostrado contribuir al estado hiperglucémico. En animales control sanos, así como en modelos animales de diabetes tipo 1 y tipo 2, la 30 eliminación del glucagón circulante con anticuerpos selectivos y específicos ha dado como resultado la reducción del nivel glucémico. Ratones con una delección homocigótica del receptor de glucagón presentan un aumento de la tolerancia a la glucosa. También, la inhibición de la expresión del receptor de glucagón usando oligonucleótidos de sentido contrario, mejora el síndrome diabético en ratones db/db. Estos estudios sugieren que la supresión de glucagón o una acción que antagonice el glucagón podría ser un adjunto útil al tratamiento convencional de hiperglucemia en 35 pacientes diabéticos. Se puede suprimir la acción de glucagón proporcionando un antagonista o un agonista inverso, es decir, sustancias que inhiban o eviten las respuestas constitutivas mediadas por el receptor de glucagón, inducidas por glucagón.

40 Varias publicaciones dan a conocer péptidos cuya acción se ha definido como antagonista de glucagón. Los antagonistas peptídicos de hormonas peptídicas son a menudo potentes, sin embargo, se sabe que no están generalmente disponibles oralmente debido a la degradación por enzimas fisiológicas y a la mala distribución *in vivo*. Por tanto, se prefieren generalmente antagonistas no peptídicos de hormonas peptídicas disponibles oralmente.

45 Han aparecido en los últimos años una serie de publicaciones que informan de agentes no peptídicos que actúan sobre el receptor de glucagón (véanse las patentes WO 03/048109 y WO 2004/002480). A pesar de los numerosos tratamientos de las enfermedades que implican a glucagón, las terapias actuales padecen de una o más inadecuaciones, que incluyen eficacia mala o incompleta, efectos secundarios inaceptables, y contraindicaciones para algunas poblaciones de pacientes. De esta manera, sigue existiendo una necesidad de un tratamiento mejorado que use agentes farmacéuticos alternativos o mejorados que modulen la actividad del receptor de glucagón y traten las enfermedades 50 que podrían beneficiarse de la modulación del receptor de glucagón. La presente invención proporciona tal contribución a la técnica basándose en el hallazgo de un novedoso tipo de compuesto que tiene una elevada afinidad, una actividad inhibidora selectiva y potente sobre el receptor de glucagón. La presente invención es distinta en las estructuras concretas y sus actividades.

55

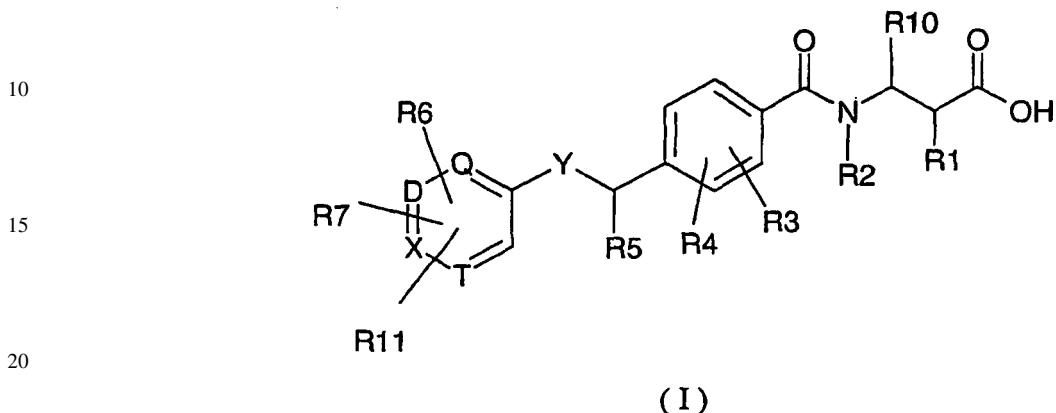
60

65

**Resumen de la invención**

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

5



25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la que:

Y es -O- ó -S-;

30 Q, D, X, y T representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales tal como se indica en el presente documento), o nitrógeno (opcionalmente sustituido con oxígeno),

con la condición de que no más de dos de Q, D, X, y T sean nitrógeno;

35 R1 es -H, -OH, o halógeno

R2 es -H o -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos)

40 R3 y R4 son independientemente-H, -halógeno, -CN, -OH, -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>);

45 R5 se selecciona entre el grupo constituido por -H, -(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alquilo (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), -arilo, -aril-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), -alquenilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -heterocicloalquilo, -aril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -heteroaril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquinilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -aril-alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), y -heteroaril-alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), y en el que -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), -arilo, -aril-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), -heterocicloalquilo, -alquenilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -aril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -heteroaril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquinilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -aril-alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -heteroaril-alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), están sustituidos cada uno opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre el grupo constituido por -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-COOR<sub>12</sub>, -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)R<sub>12</sub>, -COOR<sub>12</sub>, -OC(O)R<sub>12</sub>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, -N(R12)<sub>2</sub>, -NR<sub>12</sub>C(O)R<sub>12</sub>, -NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, -SR<sub>12</sub>, -S(O)R<sub>12</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, y -S(O)<sub>2</sub>N(R12)<sub>2</sub>;

55 R6 y R7 se seleccionan independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -H, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), terc-butoxiiminometilo, 1,3-dioxan-2-ilo, hidroximetilo, formilo, hidroxiiminometilo, morfolino-4-il-metilo, 4-metilpentiloxi, y pentiloxi;

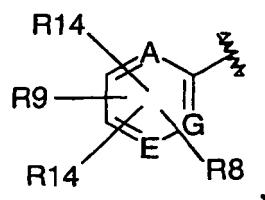
60 con la condición que cuando D sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a D, y con la condición que cuando T sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a T, y con la condición que cuando Q sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a Q, y con la condición que cuando X sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a X; en el que R6 o R7 pueden formar opcionalmente un anillo de seis miembros con los átomos a los cuales están unidos, y el anillo formado de esta manera puede contener opcionalmente hasta dos oxígenos, y además el anillo formado de esta manera puede estar sustituido opcionalmente con hasta cuatro halógenos;

# ES 2 337 596 T3

R8 y R9 se seleccionan independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -arilo, -aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -ariloxi, -C(O)R<sub>12</sub>, -C(O)OR<sub>12</sub>, -OC(O)R<sub>12</sub>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, -N(R12)<sub>2</sub>, -NR<sub>12</sub>C(O)R<sub>12</sub>, -NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, -SR<sub>12</sub>, -S(O)R<sub>12</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, -alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), y -S(O)<sub>2</sub>N(R12)<sub>2</sub>; y en el que -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>); -arilo, -aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -ariloxi, y -alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) están sustituidos cada uno opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)OR<sub>12</sub>, -alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -heterocicloalquilo, -C(O)R<sub>12</sub>, -C(O)OR<sub>12</sub>, -OC(O)R<sub>12</sub>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, -N(R12)<sub>2</sub>, -NR<sub>12</sub>C(O)R<sub>12</sub>, -NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, -SR<sub>12</sub>, -S(O)R<sub>12</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, y -S(O)<sub>2</sub>N(R12)<sub>2</sub>;

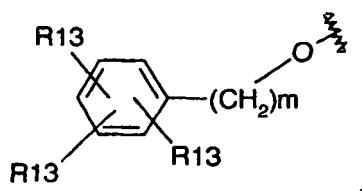
R10 se selecciona entre el grupo constituido por -H, halógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo, -arilo, -aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), -cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -aril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -heteroaril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), -cicloalquinilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -aril-alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), y -heteroaril-alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>);

R11 se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -H, -halógeno

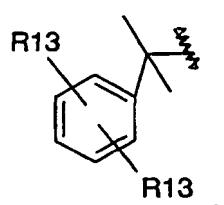


en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental, en el que A, G y E representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes óptimos tal como se indica en el presente documento) o nitrógeno, con la condición que no más de dos de A, G, y E sean nitrógeno;

con la condición sin embargo de que cuando A sea nitrógeno, entonces R8, R9, y R14 no estén unidos a A, y con la condición que cuando G sea nitrógeno, entonces R8, R9, y R14 no estén unidos a G, y con la condición que cuando E sea nitrógeno, entonces R8, R9, y R14 no estén unidos a E,



en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental, en el que m es un entero de 0, 1, 2, ó 3, y cuando m sea 0, entonces (CH<sub>2</sub>)m es un enlace, y



en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental, con la condición sin embargo de que cuando D sea nitrógeno, entonces R11 no esté unido a D y con la condición que cuando T sea nitrógeno, entonces R11 no esté unido a T, y con la condición que cuando Q sea nitrógeno, entonces R11 no esté unido a Q, y con la condición que cuando X sea nitrógeno, entonces R11 no esté unido a X;

R12 se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), y arilo;

R13 se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -hidrógeno, -halógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), fenilo, y -alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>); y

# ES 2 337 596 T3

R14 se selecciona independientemente en cada caso entre -H, halógeno, o -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

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

10 Debido a su interacción con el receptor de glucagón, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de un amplio conjunto de dolencias y trastornos en los que es beneficiosa una interacción con el receptor de glucagón. Estos trastornos y dolencias se definen en el presente documento como "trastornos metabólicos diabéticos y otros relacionados con el glucagón". Una persona experta en la técnica es capaz de identificar "trastornos metabólicos diabéticos y otros relacionados con el glucagón" por la implicación de la señalización mediada por el receptor de glucagón tanto en la patofisiología del trastorno, como en la respuesta homeostática al trastorno. De esta manera, los compuestos pueden encontrar uso, por ejemplo, para evitar, tratar, o aliviar, enfermedades o dolencias, o los síntomas o secuelas asociadas, del sistema endocrino, el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, el sistema cardiovascular, el sistema pulmonar, y el sistema gastrointestinal, reduciendo o eliminando a la vez uno o más de los efectos secundarios no deseados asociados con los tratamientos actuales. Los "trastornos metabólicos diabéticos y otros relacionados con el glucagón" incluyen, pero no se limitan a, diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, hiperglucemia, hiperinsulinemia, detención de las células beta, mejora de la función de las células beta restaurando en primer lugar la fase de respuesta, hiperglucemia prandial, prevención de la apoptosis, mejora la glucemia en ayunas (IFG), síndrome metabólico, hipoglucemia, hiper/hipocalcemia, normalización de los niveles de glucagón, mejora de la relación LDL/HDL, reducción de la ingesta entre comidas, trastornos de la alimentación, pérdida de peso, síndrome de ovarios poliquísticos (PCOS), obesidad como consecuencia de diabetes, diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), insulitis, trasplante de islotes, diabetes pediátrica, diabetes gestacional, complicaciones tardías diabéticas, micro/macroalbuminuria, nefropatía, retinopatía, neuropatía, úlceras del pie diabético, motilidad intestinal reducida debida a la administración de glucagón, síndrome del intestino corto, antidiarreico, aumento de la secreción gástrica, disminución del flujo sanguíneo, disfunción eréctil, glaucoma, estrés postquirúrgico, mejora de lesión en el tejido del órgano producida por reperfusión del flujo sanguíneo tras isquemia, lesión isquémica cardiaca, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, apoplejía, infarto de miocardio, arritmia, muerte prematura, antiapoptosis, cicatrización de la herida, tolerancia a la glucosa desequilibrada (IGT), síndromes de resistencia a la insulina, síndrome X, hiperlipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia, arteriosclerosis que incluye aterosclerosis, glucagonomas, 35 pancreatitis aguda, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, hipertrofia cardiaca, trastornos gastrointestinales, obesidad, diabetes como una consecuencia de obesidad, dislipidemia diabética, etc.

40 Adicionalmente, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales, y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable: para uso en la inhibición del receptor de glucagón; para uso en la inhibición de la respuesta celular mediada por un receptor de glucagón en un mamífero; para uso en la reducción del nivel glucémico en un mamífero, para uso en el tratamiento de una enfermedad producida por un exceso de glucagón, para uso en el tratamiento de trastornos metabólicos diabéticos y otros relacionados con glucagón en un mamífero; y para uso en el tratamiento de la diabetes, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, enfermedad cardiaca isquémica, apoplejía, 45 neuropatía, y cicatrización de heridas. Por tanto, los procedimientos de esta invención abarcan una administración profiláctica y terapéutica de un compuesto de Fórmula I.

50 La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticas para la fabricación de un medicamento para la inhibición del receptor de glucagón; para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la respuesta celular mediada por un receptor de glucagón en un mamífero; para la fabricación de un medicamento para reducir el nivel glucémico en un mamífero, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad producida por un exceso de glucagón; para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos metabólicos diabéticos y otros relacionados con glucagón en un mamífero; y para la fabricación de un medicamento para evitar o tratar la diabetes, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, enfermedad cardiaca isquémica, apoplejía, neuropatía, y cicatrización inapropiada de heridas.

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

65 El compuesto o sal de la presente invención proporciona además un agente diagnóstico para identificar pacientes que tienen un defecto en el receptor de glucagón, como terapia para aumentar las secreciones gástricas de ácido, y para invertir la hipomotilidad intestinal debida a la administración de glucagón. En otra forma de realización de la invención, se usan los presentes compuestos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cualquier dolencia y

enfermedad mediada por glucagón. En otra forma de realización de la invención, se usan los presentes compuestos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de hiperglucemia. En otra forma de realización adicional de la invención, se usan los presentes compuestos para la preparación de un medicamento para disminuir la glucosa en sangre en un mamífero. Los presentes compuestos son efectivos en la disminución de la glucosa en sangre, en ayunas y postprandial. En otra forma más de realización de la invención, se usan los presentes compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de IGT. En una forma de realización adicional de la invención, se usan los presentes compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 2. En otra forma de realización adicional de la invención, se usan los presentes compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso o la prevención de la progresión de IGT en la diabetes tipo 2. En otra forma de realización más adicional de la invención, se usan los presentes compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el retraso o la prevención de la progresión de la diabetes de tipo 2 que no requiere insulina a diabetes de tipo 2 que requiere insulina. En una forma de realización adicional de la presente invención, se usan los presentes compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 1. Dicho tratamiento se acompaña normalmente por terapia con insulina. En una forma de realización más adicional de la invención, se usan los presentes compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del metabolismo lípido. En otra forma de realización adicional, se usan los presentes compuestos para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una regulación del apetito trastorno de gasto de energía.

## 20 Descripción detallada de la invención

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

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

El término “antagonista del receptor de glucagón” significa un compuesto de la presente invención que tiene la capacidad de bloquear la producción de AMPc en respuesta al glucagón.

35 El término “agonista inverso del receptor de glucagón” significa un compuesto de la presente invención con la capacidad de inhibir la actividad constitutiva del receptor de glucagón.

El término antagonista o agonista inverso “selectivo” significa un compuesto que tiene mayor afinidad por el receptor de glucagón en comparación con la afinidad por el receptor de GLP-1.

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

El término “alquilo”, a no ser que se indique otra cosa, se refiere a los grupos alquilo de un número designado de átomos de carbono tanto de una configuración saturada lineal como ramificada. “Alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)” son uno a tres átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo y similares y sus formas ramificadas o isoméricas, y puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos o un número designado de sustituyentes como se muestra en las formas de realización enumeradas en el presente documento, “alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)” son uno a siete átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, y similares, y sus formas ramificadas o isoméricas, y puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos o un número designado de sustituyentes como se muestra en las formas de realización enumeradas en el presente documento, y “alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)” son uno a diez átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decilo, y similares, y sus formas ramificadas o isoméricas, y puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos o un número designado de sustituyentes como se muestra en las formas de realización enumeradas en el presente documento. “Alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)”, son uno a doce átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decilo, y similares, y sus formas ramificadas o isoméricas, y puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos o un número designado de sustituyentes como se muestra en las formas de realización enumeradas en el presente documento.

60 El término “cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)” se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado que contiene uno o más anillos de entre 3 a 12 átomos de carbono, normalmente 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con hasta tres halógenos. Los ejemplos de cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, y similares. ”Cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)” significa un anillo con tres a siete átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cicloheptilo, y similares, opcionalmente sustituido con hasta tres halógenos.

El término “alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)” representa un grupo alquilo de uno a siete átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, pentoxi, y similares, y puede estar

## ES 2 337 596 T3

opcionalmente sustituido con tres halógenos o un número designado de sustituyentes como se muestra en las formas de realización enumeradas en el presente documento.

- 5 Los términos “alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)”, “alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)”, “alquilenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)”, “alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)”, o “alquilenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)” significan cadenas de hidrocarburo del número indicado de átomos de carbono tanto de una configuración lineal como ramificada que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono que se puede presentar en cualquier punto a lo largo de la cadena, tales como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, vinilo, alquilo, 2-butenilo y similares, y pueden estar opcionalmente sustituidas con uno a tres halógenos o un número designado de sustituyentes como se muestra en las formas de realización enumeradas en el presente documento.

10 10 El término “cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)” se refiere a un carbociclo parcialmente saturado que contiene uno o más anillos de entre 3 a 12 átomos de carbono, normalmente 3 a 7 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con hasta tres halógenos.

15 15 El término “alquinilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)” significa una cadena de hidrocarburo de dos a doce átomos de carbono tanto de configuración lineal como ramificada y que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono, que se puede producir en cualquier punto a lo largo de la cadena. Ejemplo de alquinilo es acetileno. Alquinilo, tal como se define anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres halógenos o el número designado de sustituyentes como se muestra en las formas de realización enumeradas en el presente documento.

20 20 El término “cicloalquinilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)” se refiere a un carbociclo que contiene uno o más anillos de entre 3 a 12 átomos de carbono, normalmente 3 a 7 átomos de carbono, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono que se puede producir en cualquier punto a lo largo de la cadena o anillo, opcionalmente sustituido con hasta tres halógenos. Cicloalquinilo, tal como se define anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con el número designado de sustituyentes como se muestra en las formas de realización enumeradas en el presente documento.

25 30 El término “arilo” incluye sistemas de anillo aromático carbocíclico (por ejemplo, fenilo), sistemas de anillo aromático policíclico fusionado (por ejemplo, naftilo y antraceno), y sistemas de anillo aromático fusionado con sistemas de anillo no aromático carbocíclico (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo). “Arilo” tal como se define anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes como se muestra en las formas de realización enumeradas en el presente documento.

35 El término “ariloxi” se refiere a un grupo arilo que está unido a la molécula parental a través de un puente de oxígeno.

35 40 El término grupo “heteroarilo”, tal como se usa en el presente documento, es un sistema de anillo de arilo que tiene al menos un heteroátomo tal como nitrógeno, azufre, u oxígeno, e incluye anillos aromáticos monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos de 5 a 14 átomos de carbono que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por O, N, y S. El “heteroarilo” tal como se define anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes como se muestra en las formas de realización enumeradas en el presente documento. Los ejemplos de heteroarilo son, pero no se limitan a, furanilo, indolilo, tienilo(denominado también en el presente documento como “tiofenilo”) tiazolilo, imidazolilo, isoxazoilo, oxazoilo, pirazoilo, pirrolilo, pirazinilo, piridilo, pirimidilo, pirimidinilo y purinilo, cinnolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, quinolina, isoxazolilo, isoquinolina, y similares.

45 45 El término “arilalquilo” se refiere a un grupo arilo que está unido a la molécula parental a través de un resto alquilo, y “arilalquilo” puede estar además opcionalmente sustituido con un número designado de sustituyentes como se muestra en las formas de realización enumeradas en el presente documento.

50 50 El término “heterocicloalquilo” se refiere a un anillo no aromático que contiene uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre e incluye un anillo no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 14 átomos de carbono que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N, o S.

55 60 El término “opcionalmente sustituido”, o “sustituyentes opcionales”, tal como se usa en el presente documento, significa que los grupos en cuestión son tanto no sustituidos como sustituidos con uno o más de los sustituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión se sustituyen con uno o más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Además, cuando se usan los términos “independientemente”, “son independientemente”, y “seleccionado independientemente entre” significa que los grupos en cuestión pueden ser iguales o diferentes. Algunos de los términos definidos en el presente documento pueden aparecer más de una vez en las fórmulas estructurales, y tras dicha aparición, deberá definirse cada término independientemente del otro.

65 El término “paciente” incluye animales humanos y no humanos tales como animales de compañía (perros y gatos y similares) y animales de ganadería. Los animales de ganadería son animales criados para la producción de alimentos. Los rumiantes o animales que “regurgitan” tales como vacas, toros, novillas, novillos, ovejas, búfalos, bisontes, cabras y antílopes son ejemplos de ganadería. Otros ejemplos de ganadería incluyen cerdos y aviares (aves de corral) tales como pollos, patos, pavos y gansos. Otros ejemplos más de ganadería incluyen peces, marisco y crustáceos criados en acuicultura. Están incluidos también los animales exóticos usados en producción de alimentos tales como caimanes,

# ES 2 337 596 T3

búfalo asiático y ratites (por ejemplo, emu, ñandú o avestruces). El paciente que se va a tratar es preferiblemente un mamífero, en concreto, un ser humano.

El término “respuesta celular mediada por un receptor de glucagón” incluye diversas respuestas de células de mamífero a la estimulación de glucagón o a la actividad del receptor de glucagón. Por ejemplo “respuestas celulares mediadas por el receptor de glucagón”, incluye, pero no se limita a, liberación de glucosa desde el hígado, u otras células, en respuesta a la estimulación de glucagón o a la actividad del receptor de glucagón. Una persona normalmente experta en la técnica puede identificar fácilmente otras respuestas celulares mediadas por la actividad del receptor de glucagón, por ejemplo, observando un cambio en el criterio de valoración celular sensible tras poner en contacto la célula con una dosis efectiva de glucagón.

Los términos “tratamiento”, “que trata” y “tratar”, tal como se usa en el presente documento, incluyen sus significados generalmente aceptados, es decir, la gestión y el cuidado de un paciente con el fin de evitar, impedir, restringir, aliviar, mejorar, ralentizar, detener, retrasar, o invertir la progresión o gravedad de una enfermedad, trastorno, o dolencia patológica, descrita en el presente documento, incluyendo el alivio o mejora de los síntomas o complicaciones, o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno, o dolencia.

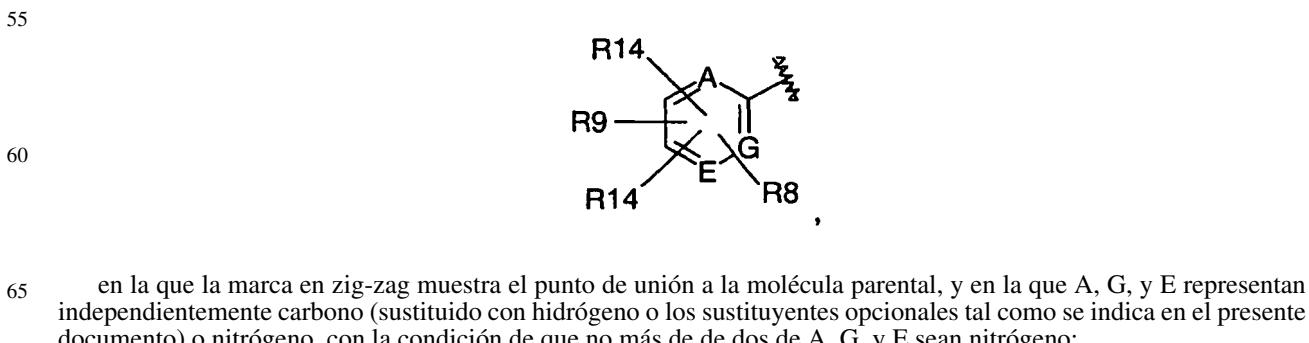
“Composición” significa una composición farmacéutica y se pretende que abarque un producto farmacéutico que comprenda el(s) ingrediente(s) activo(s) incluyendo el(s) compuesto(s) de Fórmula I, y el(s) ingrediente(s) activo(s) que componen el vehículo. De acuerdo con esto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mediante premezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término “disolvente adecuado” se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes, inerte en el curso de la reacción que solubiliza suficientemente los reactivos para dar como resultado un medio dentro del cual efectuar la reacción deseada.

El término “forma farmacéutica monodosis” significa unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros animales no humanos, conteniendo cada unidad una cantidad preterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo farmacéutico adecuado.

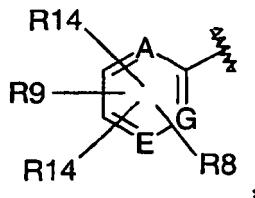
En una forma de realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I tal como se describe en detalle en el presente documento. Aunque todos los compuestos de la invención son útiles, algunos de los compuestos son particularmente interesantes y se prefieren. El siguiente listado muestra los diversos grupos de compuestos preferidos. Debe entenderse que se pueden combinar cada uno de los listados con otros listados para crear grupos adicionales de formas de realización preferidas.

1. en el que Y es -O-,
2. en el que Y es -S-,
3. en el que D, Q, X, y T son carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes optionales tal como se indica en el presente documento),
4. en el que R1, R2, R3, R4 y R10 son hidrógeno,
5. en el que X es carbono y R11 está unido a X,
6. en el que D es carbono y R11 está unido a D,
7. en el que X es carbono y R11 está unido a X y R11 es

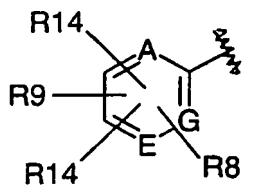


ES 2 337 596 T3

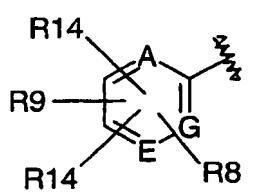
8. en el que X es carbono y R11 está unido a X y R11 es



9. en el que X es carbono y R11 está unido a X y R11 es



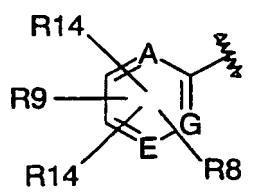
10. en el que X es carbono y R11 está unido a X y R11 es



en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental, y en la que A, G, y E son carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales tal como se indica en el presente documento),

50

11. en el que X es carbono y R11 está unido a X y R11 es



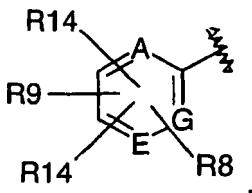
en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental, y en la que A, G, y E son carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales tal como se indica en el presente documento), y R8 y R9 se seleccionan independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitrógeno, -halo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -arilo, -aril-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>alquilo, -heteroarilo, -heteroaril(-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)alquilo, -ariloxi, -(C(O)R12, -(C(O)OR12, -OC(O)R12, -OS(O)<sub>2</sub>R12, -N(R12)<sub>2</sub>, -NR12C(O)R12, -NR12SO<sub>2</sub>R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)<sub>2</sub>R12, y -S(O)<sub>2</sub>N(R12)<sub>2</sub>,

# ES 2 337 596 T3

12. en el que X es carbono y R11 está unido a X y R11 es

5

10



en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental, y en la que A, G, y E son carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales tal como se indica en el presente documento), y R8 y R9 se seleccionan independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (sustituido opcionalmente con 1 a 3 halógenos), -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), y -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),

20 13. en el que uno de D, X, Q o T sea nitrógeno,

14. en el que D sea nitrógeno,

15. en el que X sea nitrógeno,

25 16. en el que Q sea nitrógeno,

17. en el que T sea nitrógeno,

30 18. en el que dos de D, X, Q y T sean nitrógeno,

19. en el que D y T sean nitrógeno,

20. en el que Q y X sean nitrógeno,

35 21. en el que R1 es hidrógeno,

22. en el que R1 es -OH,

40 23. en el que R2 es halógeno,

24. en el que R2 es hidrógeno,

25. en el que R2 es -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

45 26. en el que R3 es hidrógeno,

27. en el que R3 es halógeno,

50 28. en el que R4 es hidrógeno,

29. en el que R4 es halógeno,

30. en el que R3 se selecciona entre el grupo constituido por -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), y -alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>),

55 31. en el que R4 se selecciona entre el grupo constituido por -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), y -alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>),

60 32. R5 se selecciona entre el grupo constituido por -H, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -arilo, -aril-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), -alquenilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -heterocicloalquilo, -aril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -heteroaril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquinilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -aril-alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), y -heteroaril-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-alquinilo,

65 33. R5 se selecciona entre el grupo constituido por -H, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -alquenilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -heterocicloalquilo, -alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), y -cicloalquinilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>),

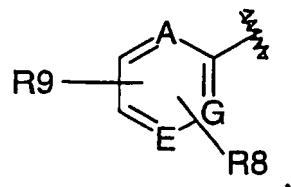
# ES 2 337 596 T3

34. R5 se selecciona entre el grupo constituido por -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), y -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>),
35. en el que R6 y R7 son metilo,
36. en el que R6 y R7 forman un anillo de seis miembros con los átomos a los que están unidos, y el anillo así formado puede opcionalmente contener hasta dos oxígenos, y además el anillo así formado puede estar opcionalmente sustituido con hasta cuatro halógenos,
37. en el que R8 está unido en la posición para y es tercbutilo o trifluorometilo,
38. R10 se selecciona entre el grupo constituido por -H, halógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -alquenilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquinilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -aril-alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), y -heteroaryl-alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)),
39. R10 se selecciona entre el grupo constituido por -H, halógeno, o -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).
- Otra forma de realización es un compuesto de Fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la que Y es -O- ó -S-;
- Q, D, X, y T representan carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos entre Q, D, X, y T sean nitrógeno;
- R1 es -H, -OH, o -halógeno;
- R2 es -H o -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);
- R3 y R4 se seleccionan independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -H, -halógeno, -CN, -OH, -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>); R5 se selecciona entre el grupo constituido por -H, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -arilo, -aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -alquenilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -(cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)), -heterocicloalquilo, -aril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -heteroaril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -(cicloalquinilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquinilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -aril-alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), y -heteroaril-(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)-alquinilo, y en los que -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -arilo, -aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -heterocicloalquilo, -alquenilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -aril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -heteroaril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquinilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -aril-alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), y -heteroaril-alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), están cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo constituido por -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-COOR<sub>12</sub>, -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -ariloxi, -arilo, -aril-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-alquilo, -heteroarilo, -heterocicloalquilo, -(C(O)R<sub>12</sub>), -(COOR<sub>12</sub>), -OC(O)R<sub>12</sub>, -OS(O)R<sub>12</sub>, -N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>12</sub>C(O)R<sub>12</sub>, -NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, -SR<sub>12</sub>, -S(O)R<sub>12</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, y -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>;
- R6 y R7 se seleccionan independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -H, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), y -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), con la condición de que sin embargo cuando D sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando T sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a T, y con la condición de que cuando Q sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a Q, y con la condición de que cuando X sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a X;
- pudiendo R6 y R7 formar opcionalmente un anillo de seis miembros con los átomos a los que están unidos, y el anillo así formado puede opcionalmente contener hasta dos oxígenos, y además el anillo así formado puede estar opcionalmente sustituido con hasta cuatro halógenos;
- R8 y R9 se seleccionan independientemente en cada caso entre el grupo constituido por-hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -arilo, -aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -heteroarilo, -heteroaril-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-alquilo, -ariloxi, -(C(O)R<sub>12</sub>), -(COOR<sub>12</sub>), -OC(O)R<sub>12</sub>, -OS(O)R<sub>12</sub>, -N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>12</sub>C(O)R<sub>12</sub>, -NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, -SR<sub>12</sub>, -S(O)R<sub>12</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, y -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>; y en la que -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -arilo, -aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -ariloxi, sustituidos cada uno opcionalmente con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por-hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-COOR<sub>12</sub>, -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -ariloxi, -arilo, -aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -heteroarilo, -heterocicloalquilo, -(C(O)R<sub>12</sub>), -(COOR<sub>12</sub>), -OC(O)R<sub>12</sub>, -OS(O)R<sub>12</sub>, -N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>12</sub>C(O)R<sub>12</sub>, -NR<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, -SR<sub>12</sub>, -S(O)R<sub>12</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>, y -S(O)<sub>2</sub>N(R<sub>12</sub>)<sub>2</sub>;
- R10 se selecciona entre el grupo constituido por -H, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -cicloalquilo, -arilo, -aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquenilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -aril-alquenilo

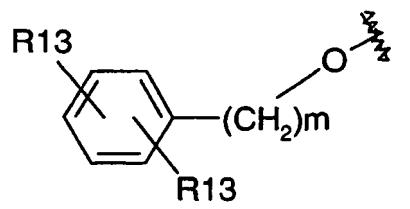
ES 2 337 596 T3

(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -heteroaril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquinilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -aril-alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), y-heteroaril-alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), y en la que -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -cicloalquilo, -arilo, -aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquenilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -aril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -heteroaril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquinilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -aril-alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), y-heteroaril-alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), están cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre el grupo constituido por -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-COOR12, -alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -ariloxi, -arilo, -aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -heteroarilo, -heterocicloalquilo, -(C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -OS(O)<sub>2</sub>R12, -N(R12)<sub>2</sub>, -NR12C(O)R12, -NR12SO<sub>2</sub>R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)<sub>2</sub>R12, y -S(O)<sub>2</sub>N(R12)<sub>2</sub>;

R11 se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -H,



en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental, en la que A, G, y E representan independientemente carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G, y E sean nitrógeno; con la condición de que sin embargo cuando A sea nitrógeno, entonces R8 o R9 no estén unidos a A, y con la condición de que cuando G sea nitrógeno, entonces R8 o R9 no estén unidos a G, y con la condición de que cuando E sea nitrógeno, entonces R8 o R9 no estén unidos a E;



en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental, en la que m es un entero de 0, 1, 2, ó 3, y cuando m sea 0 m es un enlace, con la condición de que sin embargo cuando D sea nitrógeno, entonces R11 no esté unido a D, y con la condición de que cuando T sea nitrógeno, entonces R11 no esté unido a T, y con la condición de que cuando Q sea nitrógeno, entonces R11 no esté unido a Q, y con la condición de que cuando X sea nitrógeno, entonces R11 no esté unido a X;

R12 se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), y -arilo,

R13 se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -hidrógeno, -halógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), y -alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>).

Otra realización preferida es un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

Y es -O- ó -S-;

Q, D, X, y T representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales tal como se indica en el presente documento) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, D, X, y T sean nitrógeno;

R1 es -H, -OH, o -halógeno;

R2 es -H o -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R3 y R4 son independientemente -H, -halógeno, -CN, -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>);

# ES 2 337 596 T3

5 R5 se selecciona entre el grupo constituido por -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), -alquenilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -heterocicloalquilo, -alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), y -cicloalquinilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), y en la que -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), -heterocicloalquilo, -alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), y -cicloalquinilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), están cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

10 R6 y R7 se seleccionan independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -H, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), terc-butoxiiminometilo, 1,3-dioxan-2-ilo, hidroximetilo, formilo, hidroxiiminometilo, morfilino-4-il-metilo, 4-metilpentiloxi, y pentiloxi;

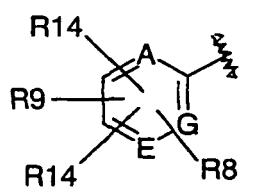
15 con la condición de que sin embargo cuando D sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando T sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a T, y con la condición de que cuando Q sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a Q, y con la condición de que cuando X sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a X;

20 en la que R6 y R7 pueden formar opcionalmente un anillo de seis miembros con los átomos a los que están unidos, y el anillo así formado puede opcionalmente contener hasta dos oxígenos, y además el anillo así formado puede estar opcionalmente sustituido con hasta cuatro halógenos;

25 R8 y R9 se seleccionan independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)R12, -(C(O)OR12, -OC(O)R12, -OS(O)R12, -N(R12)<sub>2</sub>, -NR12C(O)R12, -NR12SO<sub>2</sub>R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)<sub>2</sub>R12, -alquenilo O(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), y -S(O)<sub>2</sub>N(R12)<sub>2</sub>; y estando -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), y -O-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por-hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, y -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>);

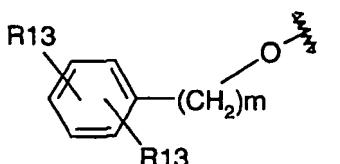
30 R10 se selecciona entre el grupo constituido por -H, halógeno, y -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

35 R11 se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -H, -halógeno,



en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental, en la que A, G, y E representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales tal como se indica en el presente documento) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G, y E sean nitrógeno;

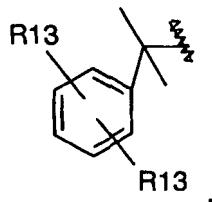
50 con la condición de que sin embargo cuando A sea nitrógeno, entonces R8, R9, y R14 no estén unidos a A, y con la condición de que cuando G sea nitrógeno, entonces R8, R9, y R14 no estén unidos a G, y con la condición de que cuando E sea nitrógeno, entonces R8, R9, y R14 no estén unidos a E,



# ES 2 337 596 T3

en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental, en la que m es un entero de 0, 1, 2, ó 3, y cuando m sea 0 entonces  $(CH_2)_m$  es un enlace, y

5



10

15

20

en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental, con la condición de que sin embargo cuando D sea nitrógeno, entonces R11 no esté unido a D, y con la condición de que cuando T sea nitrógeno, entonces R11 no esté unido a T, y con la condición de que cuando Q sea nitrógeno, entonces R11 no esté unido a Q, y con la condición de que cuando X sea nitrógeno, entonces R11 no esté unido a X;

25

R12 se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -hidrógeno, y -alquilo( $C_1-C_7$ ) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

30

R13 se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -hidrógeno, -halógeno, -alquilo( $C_1-C_7$ ) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), fenilo, y -alquenilo( $C_2-C_7$ ); y

R14 es independientemente en cada caso -H, halógeno, o -alquilo( $C_1-C_7$ ) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

35

Otra realización preferida es un compuesto de Fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

40

Y es -O- ó -S-;

Q, D, X, y T representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales tal como se indica en el presente documento);

45

R1 es -H, -OH, o -halógeno;

R2 es -H;

R3 y R4 son independientemente -H, -halógeno, o -alquilo( $C_1-C_7$ ) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

50

R5 se selecciona entre el grupo constituido por -alquilo( $C_1-C_{12}$ ) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), y -cicloalquilo( $C_3-C_{12}$ ) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

55

R6 y R7 se seleccionan independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -H, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi( $C_1-C_7$ ), -alquenilo( $C_2-C_7$ ), -alquilo( $C_1-C_{10}$ ) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo( $C_3-C_{12}$ ), terc-butoxiiminometilo, 1,3-dioxan-2-ilo, hidroximetilo, formilo, hidroxiiminometilo, morfolino-4-il-metilo, 4-metilpentiloxi, y pentiloxi;

con la condición de que sin embargo cuando D sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando T sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a T, y

60

con la condición de que cuando Q sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a Q, y con la condición de que cuando X sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a X;

65

R8 y R9 se seleccionan independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -hidrógeno, -halógeno, -alquilo( $C_1-C_7$ ) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alcoxi( $C_1-C_7$ ), -cicloalquilo( $C_3-C_7$ ), -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -OS(O)R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)R12, y -O-alquenilo( $C_2-C_7$ );

R10 es-H;

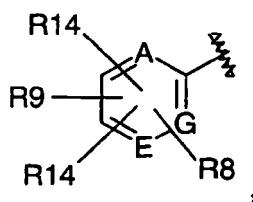
70

# ES 2 337 596 T3

R11 se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -H, -halógeno, y

5

10



15

en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental, en la que A, G, y E representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales tal como se indica en el presente documento),

20

con la condición de que sin embargo cuando A sea nitrógeno, entonces R8, R9, y R14 no estén unidos a A, y con la condición de que cuando G sea nitrógeno, entonces R8, R9, y R14 no estén unidos a G, y con la condición de que cuando E sea nitrógeno, entonces R8, R9, y R14 no estén unidos a E;

25

R12 se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -hidrógeno, y -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

30

R13 se selecciona independientemente en cada caso entre el grupo constituido por -hidrógeno, -halógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), y -alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>); y

R14 es independientemente en cada caso -H, halógeno, o -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

35

40

Tal como se usa en el presente documento, el término "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tiene diferentes estructuras tridimensionales denominadas configuraciones. Tal como se usa en el presente documento, el término enantiómero se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas no son imágenes especulares superponibles entre sí. El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al cual están unidos cuatro grupos diferentes. Tal como se usa en el presente documento, el término "diastereómeros" se refiere a estereoisómeros que no son enantiómeros. Adicionalmente, dos diastereómeros que tienen una configuración que se diferencia únicamente por un centro quiral se denominan en el presente documento como "epímeros". Los términos "racemato", "mezcla racémica" o "modificación racémica" se refieren a una mezcla de partes iguales de enantiómeros.

45

50

Los compuestos de la presente invención pueden ser quirales, y se pretende que cualquier enantiómero, tanto puro, como parcialmente purificado, como las mezclas racémicas, estén incluidos dentro del alcance de la invención. Además, cuando un doble enlace o un sistema de anillo completa o parcialmente saturado o más de un centro de asimetría o un enlace con rotabilidad restringida están presentes en la molécula, se pueden formar diastereómeros. Se pretende que cualquier diastereómero, como diastereómero separado, puro o parcialmente purificado o sus mezclas esté incluido dentro del alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que cualquier forma tautomérica que los compuestos sean capaces de formar esté incluida dentro del alcance de la presente invención. De esta manera, tal como sabe una persona experta en la técnica, algunos arilos pueden existir en formas tautoméricas. La invención incluye también tautómeros, enantiómeros y otros estereoisómeros de los compuestos de Fórmula I. Se contempla que dichas variaciones estén incluidas dentro del alcance de la invención.

55

60

Los términos "R" y "S" se usan en el presente documento como se usan comúnmente en la química orgánica para denotar la configuración específica de un centro quiral. El término "R" (rectus) se refiere a esta configuración de un centro quiral con una relación horaria de prioridades de grupo (del primero al segundo) cuando se visualiza a lo largo del enlace hacia el grupo de menor prioridad. El término "S" (sinister) se refiere a esta configuración de un centro quiral con una relación antihoraria de prioridades de grupo (del primero al segundo) cuando se visualiza a lo largo del enlace hacia el grupo de menos prioridad. La prioridad de grupos se basa en su número atómico (en orden de número atómico decreciente). Una lista parcial de prioridades y una discusión de la estereoquímica están contenidas en "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J. H. Fletcher, y col., eds., 1974) en las páginas 103-120.

65

La designación "►" se refiere a un enlace que sobresale hacia delante del plano de la página. La designación "....." se refiere a un enlace que sobresale hacia atrás del plano de la página. La designación "~~~~" se refiere a un enlace en el que la estereoquímica no está definida.

# ES 2 337 596 T3

Los compuestos de Fórmula I, cuando existen como una mezcla diastereomérica, se pueden separar en parejas diastereoméricas de enantiómeros, mediante por ejemplo, cristalización fraccionada a partir de un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol o acetato de etilo o una mezcla de los mismos. La pareja de enantiómeros obtenida de esta manera se puede separar en estereoisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo, mediante el uso 5 de un ácido ópticamente activo como agente de resolución. Alternativamente, se puede obtener cualquier enantiómero de un compuesto de Fórmula I mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración conocida o mediante síntesis enantioselectiva.

El término “enriquecimiento enantiomérico” tal como se usa en el presente documento se refiere al aumento en la 10 cantidad de un enantiómero en comparación con el otro. Un procedimiento conveniente de expresar el enriquecimiento enantiomérico conseguido es el concepto de exceso enantiomérico o “ee”, que se calcula usando la siguiente ecuación:

15

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

en la que  $E^1$  es la cantidad del primer enantiómero y  $E^2$  es la cantidad del segundo enantiómero. De esta manera, 20 si la relación inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como está presente en una mezcla racémica, y se consigue un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una relación final de 70:30, el ee con respecto al primer enantiómero es de 40%. Sin embargo, si la relación final es 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es de 80%. Se prefiere un ee de más del 90%, es más preferido un ee del 95%, y es más especialmente preferido un ee de más del 99%. Una persona normalmente experta en la técnica determina fácilmente el enriquecimiento enantiomérico usando 25 técnicas y procedimientos normalizados, tales como cromatografía de gases o líquida de alto rendimiento con una columna quiral. La elección de la columna quiral apropiada, el eluyente y las condiciones necesarias para efectuar la separación de la pareja enantiomérica está claramente dentro de los conocimientos de una persona normalmente experta en la técnica. Adicionalmente, una persona normalmente experta en la técnica puede preparar los estereoisómeros y 30 enantiómeros específicos de los compuestos de Fórmula I, utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos, tales como los descritos por J. Jacques, y col., “Enantiomers, Racemates, and Resolutions,” John Wiley and Sons, Inc., 1981, y E. L. Eliel y S. H. Wilen, “Stereochemistry of Organic Compounds,” (Wiley-Interscience 1994), y la Solicitud de Patente Europea Nº. EP-A-838448, publicada el 29 de Abril de 1998. Los ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o cromatografía quiral. A no ser que se indique otra cosa, un compuesto que se indica como 35 el “isómero 1” será el primer isómero eluido procedente de la columna de separación quiral y el “isómero 2” será el segundo.

En general, el término “farmacéutico”, cuando se usa como adjetivo, significa sustancialmente no tóxico para los organismos vivos. Por ejemplo, el término “sal farmacéutica” tal como se usa en el presente documento, se refiere a las sales de los compuestos de Fórmula I, que son sustancialmente no tóxicas para los organismos vivos. Véanse, 40 *por ejemplo*, Berge, S.M, Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. La presente invención abarca también las sales farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos. Dichas sales incluyen las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, las sales metálicas farmacéuticamente 45 aceptables, las sales de amonio y alquiladas de amonio. También comprendidas entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se encuentra cualquier hidrato que los presentes compuestos sean capaces de formar. Además, las sales farmacéuticamente aceptables comprenden sales de aminoácidos básicos tales como lisina, arginina y ornitina. Las sales farmacéuticas típicas incluyen las sales preparadas mediante reacción de los compuestos de 50 Fórmula I con un ácido o base inorgánica u orgánica. Se conocen dichas sales como sales de adición de ácido o adición de base. Estas sales farmacéuticas tienen frecuentemente potenciadas las características de solubilidad en comparación con el compuesto del cual se derivan, y de esta manera son a menudo más adecuadas para formulación como líquidos o emulsiones.

El término “sal de adición de ácido” se refiere a una sal de un compuesto de Fórmula I, preparada mediante reacción de un compuesto de Fórmula I con un ácido mineral u orgánico. Para la exemplificación de las sales farmacéuticas de adición de ácido véanse, *por ejemplo*, Berge, S.M, Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. Debido a que los compuestos de esta invención pueden ser de naturaleza básica, reaccionan de acuerdo con esto con 55 cualquier número de ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición de ácido farmacéuticas.

Se pueden obtener sales de adición de ácido como productos directos de la síntesis del compuesto. Como alternativa, se puede disolver la base libre en un disolvente adecuado que contenga el ácido apropiado, y aislar la sal evaporando el disolvente o separando de otra manera la sal y el disolvente.

Los ácidos comúnmente empleados para formar sales de adición de ácido son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido *p*-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido acético y similares. Las sales de adición de ácido preferidas son las formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido 60 bromhídrico, y ácido sulfúrico y las formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico, ácido tartárico, y ácido metanosulfónico. Los ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables son por tanto el sulfato, pirosulfato, bi-

sulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, 5 fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato,  $\beta$ -hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y similares.

El técnico experto apreciará que algunos compuestos de Fórmula I pueden ser de naturaleza ácida y reaccionar de acuerdo con esto con cualquiera de numerosas bases inorgánicas y orgánicas para formar sales de adición de base farmacéuticas. El término “sal de adición de base” se refiere a una sal de un compuesto de Fórmula I, preparada mediante reacción de un compuesto de Fórmula I con una base mineral u orgánica. Para la exemplificación de una sal de adición de base farmacéutica, véanse, *por ejemplo*, Berge, S.M., Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., *J. Pharm. Sci.*, 66:1, 10 1977. Las bases comúnmente empleadas para formar sales de adición de base farmacéuticas son bases inorgánicas, tales como hidróxidos de amonio o metales alcalinos o alcalinotérreos, carbonatos, bicarbonatos y similares. Dichas 15 bases útiles en la preparación de las sales de esta invención incluyen de esta manera hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de calcio, y similares. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticas son las sales de amonio, litio, potasio, sodio, calcio, magnesio, metilamino, dietilamino, etilendiamino, ciclohexilamino, y etanolamino, y similares de un compuesto de Fórmula I. La sal de potasio y sodio son formas particularmente 20 preferidas. La presente invención contempla también sales de adición de base farmacéuticas de los compuestos de Fórmula I.

Las sales farmacéuticas de la invención se forman normalmente haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula I, con una cantidad equimolar o en exceso de ácido o base. Los reactivos se combinan generalmente en un disolvente 25 mutuo tal como dietíleter, tetrahidrofurano, metanol, etanol, isopropanol, benceno, y similares para las sales de adición de ácido, o agua, un alcohol o un disolvente clorado tal como diclorometano para las sales de adición de base. Las sales normalmente se separan de la solución por precipitación en aproximadamente de una hora a aproximadamente diez días y se pueden aislar mediante filtración u otros procedimientos convencionales. Se contemplan en la presente 30 invención todas las sales farmacéuticamente aceptables. El compuesto o la sal de la presente invención pueden formar un solvato con disolventes de bajo peso molecular. Se contempla también que dichos solvatos estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

La invención abarca también los profármacos de los presentes compuestos, que tras su administración experimentan conversión química mediante procedimientos metabólicos antes de convertirse en sustancias farmacológicamente activas. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los presentes compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en un compuesto de la presente invención. Se describen, por ejemplo, en “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 los procedimientos convencionales para la selección y la preparación de los derivados de profármacos adecuados.

40 En un aspecto adicional de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una o más sustancias activas adicionales en cualquier relación adecuada. Se pueden seleccionar, por ejemplo, dichas sustancias activas adicionales a partir de antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, agentes para el tratamiento de complicaciones resultantes de o asociadas con diabetes y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos resultantes de o asociados con obesidad. Los listados siguientes muestran diversos grupos de combinaciones. Debe entenderse que cada uno de los agentes nombrados se puede combinar con otros agentes nombrados para 45 crear combinaciones adicionales.

De esta manera, en una forma de realización adicional de la invención, se pueden administrar los presentes compuestos en combinación con uno o más antidiabéticos.

50 Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen insulina, análogos y derivados de insulina tales como los que se dan a conocer en el documento 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo insulina humana N<sup>ε</sup>B<sup>29</sup>-tetradecanoil des (B30), los documentos EP 214 826 y EP 705 275 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo, insulina humana Asp<sup>B28</sup>, el documento US 5.504.188 (Eli Lilly), por ejemplo, insulina humana Lys<sup>B28</sup> Pro<sup>B29</sup>, el documento EP 368 187 (Aventis), 55 por ejemplo, Lantus®, que se incorporan todos en el presente documento por referencia, GLP-1 y los derivados de GLP-1 tales como los que se dan a conocer en el documento WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), que se incorpora en el presente documento por referencia, así como los agentes hipoglucémicos oralmente activos.

Los agentes hipoglucémicos oralmente activos comprenden imidazolinas, sulfonureas, biguanidas, meglitinidas; 60 oxadiazolidinodionas, tiazolidinodionas, sensibilizantes de la insulina, secretagogos de la insulina, tales como glibenpirida, inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células  $\beta$ , por ejemplo, aperturizantes del canal de potasio tales como los que se dan a conocer en los documentos WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S), que se incorporan en el presente documento por referencia, o mitiglinida, o un bloqueante del canal de potasio, tal como BTS-67582, nateglinida, antagonistas de glucagón tales como los que se dan a conocer en los documentos WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), que se incorporan en el presente documento por referencia, antagonistas de GLP-1, inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV), inhibidores de la PTPasa (proteína tirosina fosfatasa), inhibidores de las enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o la glicogenolisis, moduladores de la

# ES 2 337 596 T3

captación de glucosa, activadores de la glucoquinasa (GK) tales como los que se dan a conocer en los documentos WO 00/58293, WO 01/44216, WO 01/83465, WO 01/83478, WO 01/85706, WO 01/85707, y WO 02/08209 (Hoffmann-La Roche) o los que se dan a conocer en los documentos WO 03/00262, WO 03/00267 y WO 03/15774 (AstraZeneca), que se incorporan en el presente documento por referencia, inhibidores de la GSK-3 (glicógeno sintasa quinasa-3, compuestos que modifican el metabolismo lípido tales como agentes antilipidémicos tales como inhibidores de la HMG CoA (estatinas), compuestos que disminuyen la ingesta de alimentos, ligandos PPAR (receptor activado por el proliferador de peroxisomas) que incluyen los subtipos PPAR-alfa, PPAR-gamma y PPAR-delta, y agonistas de RXR (receptor X retinoide), tales como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.

10 En otra forma de realización, los presentes compuestos se administran en combinación con insulina o un análogo o derivado de insulina, tal como insulina humana N<sup>e</sup>B<sup>29</sup>-tetradecanoil des (B30), insulina humana Asp<sup>B28</sup>, insulina humana Lys<sup>B28</sup> Pro<sup>B29</sup>, Lantus®, o una mezcla-preparación que comprende una o más de éstas.

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

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

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

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

30 En otra forma más de realización de la invención, se pueden administrar los presentes compuestos en combinación con un sensibilizante de la insulina, por ejemplo, tal como GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 o los compuestos que se dan a conocer en los documentos WO99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193 tales como ragagliptazar (NN 622 o (-)DRF 2725) (Dr. Reddy's Research Foundation) y los documentos WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 63196, 35 WO 00/63209, WO 00/63190 y WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S), que se incorporan en el presente documento por referencia.

40 En una forma de realización adicional, los presentes compuestos se administran en combinación con un inhibidor de la α-glucosidasa, por ejemplo, voglibosa, emiglitato, miglitol o acarbosa.

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

45 En otra forma adicional de realización de la invención, los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con nateglinida.

En otra forma más de realización de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un agente antilipidémico o agente antihiperlipidémico, por ejemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, probucol, dextrotiroxina, fenofibrato o atorvastina.

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

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

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

65 Se pueden seleccionar dichos agentes entre el grupo constituido por agonistas de CART (transcripto regulado por cocaína anfetamina), antagonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas de MC4 (melanocortina 4), agonistas de MC3 (melanocortina 3), antagonistas de la orexina, agonistas de TNF (factor de necrosis tumoral), agonistas de CFR (factor de liberación de la corticotropina), antagonistas de CRF BP (proteína de unión al factor de liberación de la corticotropina), agonistas de la urocortina, agonistas β3 adrenérgicos tales como CL-316243, agonistas CL-

## ES 2 337 596 T3

316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 o AZ-40140, agonistas de MSH (hormona estimulante de los melanocitos), antagonistas de MCH (hormona concentradora de melanocitos, agonistas de CCK (colecistocinina), inhibidores de la recaptación de la serotonina tales como fluoxetina, seroxat o citalopram, inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina, mezcla de serotonina y compuestos noradrenérgicos, agonistas 5HT (serotonina), 5 agonistas de la bombesina, antagonistas de la galanina, hormona del crecimiento, factores de crecimiento tales como prolactina o lactógeno placental, compuestos que liberan la hormona de crecimiento, agonistas de TRH (hormona que libera la tireotropina), moduladores de UCP 2 ó 3 (proteína 2 ó 3 desacopladora), agonistas de la leptina, agonistas DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de la lipasa/amilasa, moduladores de PPAR (receptor activado por el 10 proliferador de peroxisomas), moduladores de RXR (receptor X retinoide), agonistas TR  $\beta$ , inhibidores de AGRP (proteína relacionada con Agouti), antagonistas de la histamina H3, antagonistas opioides (tales como naltrexona), exendina-4, GLP-1 y factor neurotrófico ciliar (tal como axoquina), antagonista del receptor cannabinoide, por ejemplo CB-1 (tal como rimonabant). En otra forma de realización, el agente antiobesidad es dexanfetamina o anfetamina. En otra forma de realización, el agente antiobesidad es leptina. En otra forma de realización el agente antiobesidad es fenfluramina o exfenfluramina. En otra forma más de realización el agente antiobesidad es sibutramina. En una forma 15 de realización adicional, el agente antiobesidad es orlistat. En otra forma de realización, el agente antiobesidad es mazindol o fentermina. En otra forma más de realización el agente antiobesidad es fendimetrazina, dietilpropion, fluoxetina, bupropion, topiramato o ecopipam.

Además, se pueden administrar los presentes compuestos en combinación con uno o más agentes antihipertensivos. Los ejemplos de agentes antihipertensivos son  $\beta$  bloqueantes tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de SCE (enzima que convierte la angiotensina) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril, bloqueantes del canal de calcio tales como nifedipino, felodipino, nicardipino, isradipino, nimodipino, diltiazem y verapamilo, y  $\alpha$ -bloqueantes tales como doxazosina, urapidilo, prazosina y terazosina. Se puede hacer referencia adicional a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th 25 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Se pueden administrar los compuestos de la presente invención en combinación con inhibidores de FAS.

Se pueden administrar también los compuestos de la presente invención en combinación con desacopladores químicos, inhibidor de la lipasa sensible a hormona, imidazolinas, inhibidores de la 11- $\beta$ -hidroxiesteroid deshidrogenasa, activador de la lipasa de la lipoproteína, activadores de ANPK, fármacos inmunosupresores, nicotinamida, ASIS, antiandrógenos o inhibidores de la carboxipeptidasa.

Debería entenderse que cualquier combinación adecuada de los compuestos de acuerdo con la invención con dieta y/o ejercicio, uno o más de los compuestos anteriormente mencionados y opcionalmente una o más de otras sustancias activas se consideran que están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Una persona normalmente experta en la técnica puede preparar los compuestos de Fórmula I siguiendo una variedad de procedimientos, algunos de los cuales se ilustran en los procedimientos y esquemas que se muestran a continuación. El orden concreto de los pasos requeridos para producir los compuestos de Fórmula I es dependiente del compuesto concreto que se está sintetizando, el compuesto de partida, y la labilidad relativa de los restos sustituidos. Los reactivos o materiales de partida están fácilmente disponibles para una persona experta en la técnica, y en el caso de que no se encuentren comercialmente disponibles, una persona normalmente experta en la técnica los sintetiza fácilmente siguiendo procedimientos normalizados comúnmente empleados en la técnica, junto con los diversos 45 procedimientos y esquemas que se muestran a continuación.

Se proporcionan los siguientes Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos para aclarar mejor la práctica de la presente invención y no debería interpretarse de ninguna manera que son para limitar el alcance de la misma. Las personas expertas en la técnica reconocerán que se pueden hacer diversas modificaciones no apartándose a la vez del espíritu y alcance de la invención. Todas las publicaciones mencionadas en la memoria son indicativas del nivel de las 50 personas expertas en la técnica a las cuales esta invención pertenece.

Se puede determinar el tiempo óptimo para llevar a cabo las reacciones de los Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos vigilando el progreso de la reacción mediante técnicas cromatográficas convencionales, Además, se prefiere llevar a cabo las reacciones de la invención en una atmósfera inerte, tal como por ejemplo, argón, o, particularmente, nitrógeno. La elección del disolvente no es generalmente crítica siempre que el disolvente empleado sea inerte para la reacción en curso y solubilice suficientemente los reactivos para efectuar la reacción deseada. Los compuestos se aislan y purifican preferiblemente antes de su uso en las reacciones posteriores. Algunos compuestos pueden separarse por cristalización de la solución de reacción durante su formación y a continuación 60 recogerse mediante filtración, o se puede retirar el disolvente de la reacción mediante extracción, evaporación, o decantación. Se pueden purificar además los intermedios y productos finales de Fórmula I, si se desea, mediante técnicas comunes tales como recristalización o cromatografía sobre soportes sólidos tales como gel de sílice o alúmina.

El técnico experto apreciará que no todos los sustituyentes son compatibles con todas las condiciones de reacción. Estos compuestos se pueden proteger o modificarse en un punto conveniente en la síntesis mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

# ES 2 337 596 T3

Los términos y abreviaturas usados en los presentes Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos tienen sus significados normales a no ser que se designe otra cosa. Por ejemplo, tal como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados indicados: "eq" se refiere a equivalentes; "N" se refiere a normal o normalidad, "M" se refiere a molar o molaridad; "g" se refiere a gramo o gramos, "mg" se refiere a miligramos; "l" se refiere a litros; "ml" se refiere a mililitros; " $\mu\text{l}$ " se refiere a microlitros; "mol" se refiere a moles; "mmol" se refiere a milimoles; "psi" se refiere a libras por pulgada cuadrada; "min" se refiere a minutos; "h" o "hr" se refiere a horas; "C" se refiere a grados Celsius; "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento; " $R_f$ " se refiere a factor de retención; " $R_t$ " se refiere a tiempo de retención; " $\delta$ " se refiere a partes por millón campo abajo del tetrametilsilano; "MS" se refiere a espectrometría de masas, indica la Masa Observada [M+H] a no ser que se indique otra cosa. "MS(FD)" se refiere a espectrometría de masas con desorción de campo, "MS(IS)" se refiere a espectrometría de masas con pulverización de iones, "MS(FIA)" se refiere a espectrometría de masas con análisis por inyección de flujo, "MS(FAB)" se refiere a espectrometría de masas con bombardeo rápido de átomos, "MS(EI)" se refiere a espectrometría de masas mediante impacto de electrones, "EM (ES)" se refiere a espectrometría de masas con pulverización de electrones, "UV" se refiere a espectrometría ultravioleta, "RMN  $^1\text{H}$ " se refiere a espectrometría de resonancia magnética nuclear de protones. Adicionalmente, "IR" se refiere a espectrometría de infrarrojos, y las absorciones máximas relacionadas para los espectros IR son sólo las de interés y no todas las máximas observadas. "RT" se refiere a temperatura ambiente. "DEAD" se refiere a azodicarbonato de dietilo "PPh<sub>3</sub>" se refiere a trifenilfosfina. "ADDP" se refiere a 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina. "PPBu<sub>3</sub>" se refiere a tributilfosfina. "OTF" se refiere a triflato. "LAH" se refiere a hidruro de aluminio litio. "DIBAL-H" se refiere a hidruro de diisobutilaluminio. "KOtBu" se refiere a t-butóxido de potasio. "THF" se refiere a tetrahidrofurano. "TBP" se refiere a tributilfosfina. "EDCI" se refiere a clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiama. "DMAP" se refiere a dimetilaminopiridina. "HNMe(OMe)" se refiere a N,N,dimetilhidroxiamina. "CDMT" se refiere a 2-cloro-4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazina. "NMM" se refiere a N-metil morfolina. "DCM" se refiere a diclorometano. "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido. "ET<sub>3</sub>N" se refiere a trietilamina. "DMF" se refiere a dimetilformamida. "Et" en una formula se refiere a etilo, por ejemplo Et<sub>2</sub>O se refiere a dietileter, y EtOAc se refiere a acetato de etilo. "Py-BOP" se refiere a hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio. "Me" se refiere a metilo como en MeOH que es metanol. "Pd/C" se refiere a paladio al 10% sobre carbón. A no ser que se indique otra cosa, isómero 1 se refiere al primer isómero que se va a eluir en una separación quiral en un espectrómetro Perkin Elmer 781. Se registraron los espectros de RMN  $^1\text{H}$  en un espectrómetro Varian de 400 MHz a temperatura ambiente. Se informó de los datos como sigue: desplazamiento químico en ppm a partir de un patrón interno de tetrametilsilano en la escala  $\delta$ , multiplicidad (b = amplio, s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, qn = quintuplete y m = multiplete), integración, constante de acoplamiento (Hz) y asignación. Se registraron los RMN  $^{13}\text{C}$  en un espectrómetro Varian de 400 MHz a temperatura ambiente. Se informó de desplazamientos químicos en ppm a partir del tetrametilsilano en la escala  $\delta$  con la resonancia del disolvente empleada como patrón interno (CDCl<sub>3</sub> a 77,0 ppm y DMSO-d<sub>6</sub> a 39,5 ppm). Los análisis de la combustión se llevaron a cabo en el Eli Lilly & Company Microanalytical Laboratory. Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron en los espectrómetros VG ZAB 3F o VG 70 SE. La cromatografía en capa fina analítica se llevó a cabo en placas EM Reagent 60-F de gel de sílice de 0,25 mm. La visualización se llevó a cabo con luz UV.

## 40 Esquemas generales

Los compuestos de la presente invención se han formado como se describe específicamente en los ejemplos. Adicionalmente, muchos compuestos se prepararon de manera más general usando a) la alquilación de un alcohol, fenol o tiofenol con un haluro, b) un protocolo de Mitsunobo (O. Mitsunobu, 1981 Synthesis, p1); c) y otros procedimientos que conocen los técnicos expertos. Pueden ser también efectivos procedimientos de síntesis alternativos y conocidos por los técnicos expertos. A no ser que se indique otra cosa, todas las variables, tales como Y', R1' a R15', etc., son como se define para las variables análogas (R1 a R15, etc.) en el resumen de la invención, y de otra manera tal como se define en el presente documento.

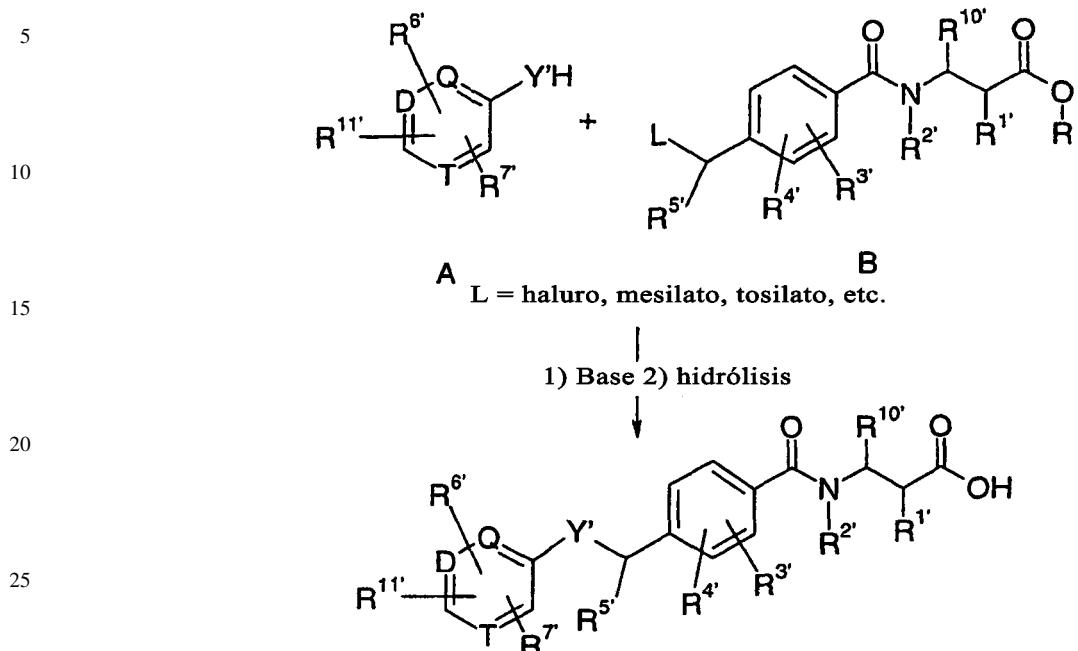
50 Por ejemplo, se alquiló un intermediario de tipo A con un agente alquilante B en presencia de una base (por ejemplo, NaH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, etc.). La hidrólisis en presencia de disoluciones acuosas de NaOH o LiOH proporcionó el producto ácido.

55

60

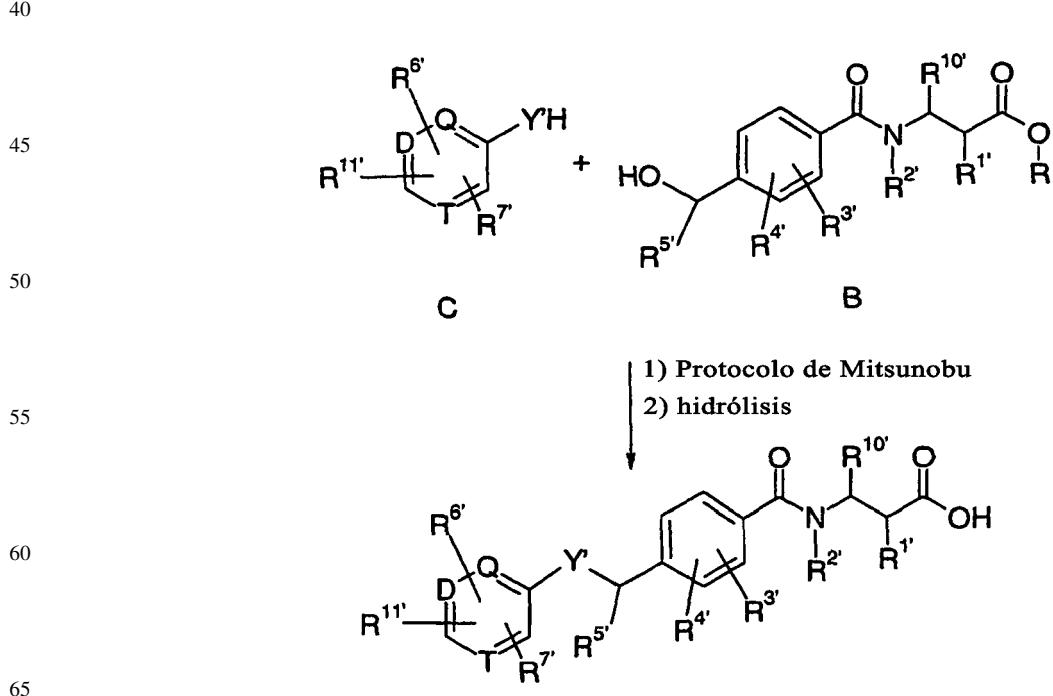
65

### Esquema 1



Alternativamente, se acopló un intermedio de tipo A con un alcohol C bajo las condiciones de la reacción de Mitsunobu (DEAD/PPH<sub>3</sub>, ADDP/PBu<sub>3</sub>, etc.). La hidrólisis en presencia de disoluciones acuosas de NaOH o LiOH proporcionó el producto ácido:

## Esquema 2



ES 2 337 596 T3

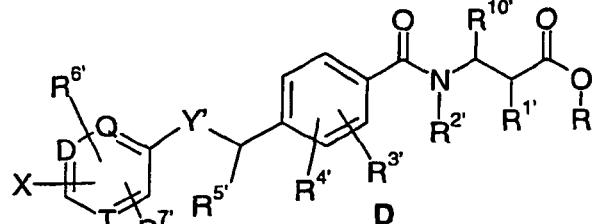
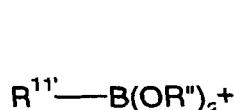
Se puede alterar la secuencia sintética bajo ciertas circunstancias, en las que un intermedio de tipo D se acopla con un ácido o éster aril borónico bajo las condiciones de la reacción de Suzuki (catalizador de Pd, base). La hidrólisis en presencia de disoluciones acuosas de NaOH o LiOH proporcionó el producto ácido:

5

Esquema 3

10

15



20

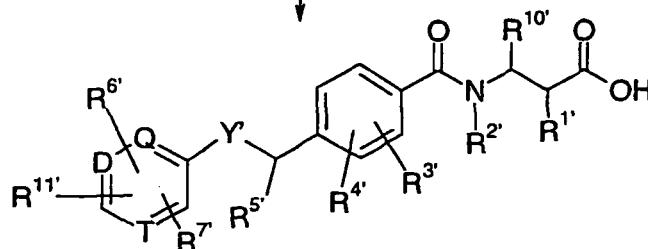
25

30

35

$X = Cl, Br, I, OTf$  etc.

1) Acoplamiento de Suzuki  
2) hidrólisis

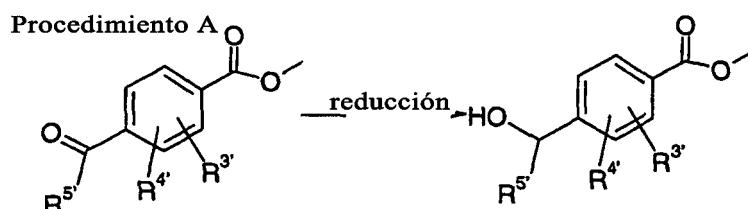


40 Se pueden preparar los intermedios A y C del alcohol mediante A) reducción de la cetona con o sin auxiliar quiral o B) alquilación del aldehído con un reactivo organometálico, por ejemplo, un reactivo de Grignard.

45

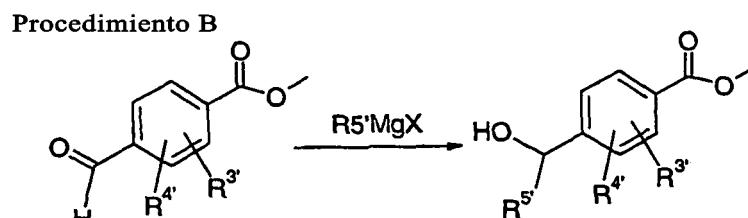
Esquema 4

50



55

60

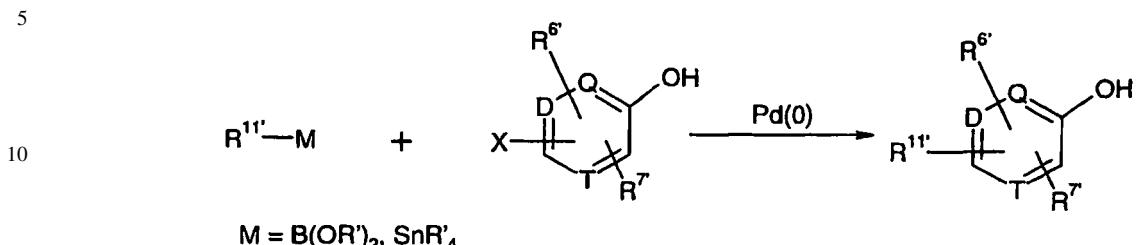


65

# ES 2 337 596 T3

Se pueden preparar los análogos de biaryl fenol mediante reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio:

Esquema 5



15 Se prepararon los productos enantioméricos purificados tanto mediante A) cromatografía quiral como B) acoplamiento de Mitsunobu entre un fenol o tiofenol y un alcohol quiral que se puede preparar usando los procedimientos conocidos en la técnica.

20 **Preparaciones y ejemplos**

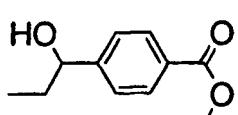
25 Los ejemplos proporcionados en el presente documento son ilustrativos de la invención reivindicada en el presente documento y no se pretende que limiten el alcance de la invención reivindicada de manera alguna. Los nombres de las preparaciones y los ejemplos se han derivado usando ChemDraw.

25 Los espectros infrarrojos se registraron en un espectrómetro Perkin Elmer 781. Los espectros de RMN  $^1H$  se registraron en un espectrómetro Varian de 400 MHz a temperatura ambiente. Los datos se recogen como sigue: desplazamiento químico en ppm desde el patrón interno de tetrametilsilano en la escala, multiplicidad (b = amplio, s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, qn = quintuplete y m = multiplete), integración, constante de acoplamiento (Hz) y asignación. Los espectros de RMN  $^{13}C$  se registraron en un espectrómetro Varian de 400 MHz a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se dan en ppm desde el tetrametilsilano en la escala con el disolvente empleado como patrón interno ( $CDCl_3$  a 77,0 ppm y  $DMSO-d_6$  a 39,5 ppm). Los análisis de combustión se realizaron por Eli Lilly & Company Microanalytical Laboratory. Los espectros de masa de alta resolución se obtuvieron en espectrómetros VG ZAB 3F o VG 70 SE. La cromatografía en capa fina se realizó con EM Reagent en placas 30 60-F de gel de sílice de 0,25 mm. La visualización se realizó con luz UV.

35

**Preparación 1**

40 **Éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-propil)-benzoico racémico**

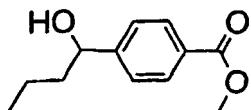


50 A una solución del éster metílico del ácido 4-formil-benzoico (3,0 g, 18,3 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se añadió bromuro de etil-magnesio (2M, 10 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se detuvo rápidamente con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró para dar el compuesto del título como un aceite incoloro: 2,2 g (62%).

55 Los siguientes compuestos se realizaron de manera similar:

**Preparación 2**

60 **Éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-butil)-benzoico racémico**



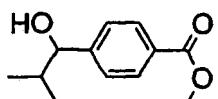
# ES 2 337 596 T3

Este compuesto se fabricó a partir de éster metílico del ácido 4-formil-benzoico y cloruro de n-propilmagnesio siguiendo el procedimiento general ejemplificado en la Preparación 1.

## 5 Preparación 3

*Éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-benzoico racémico*

10



15

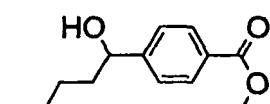
Este compuesto se fabricó a partir de éster metílico del ácido 4-formil-benzoico y cloruro de isopropilmagnesio siguiendo el procedimiento general ejemplificado en la Preparación 1.

20

## Preparación 4

*Éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-pentil)-benzoico racémico*

25



30

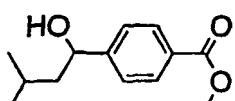
Este compuesto se fabricó a partir de éster metílico del ácido 4-formil-benzoico y cloruro de n-butilmagnesio siguiendo el procedimiento general ejemplificado en la Preparación 1.

35

## Preparación 5

*Éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico racémico*

40



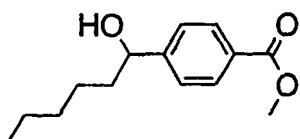
45

Este compuesto se fabricó a partir de éster metílico del ácido 4-formil-benzoico y cloruro de isobutilmagnesio siguiendo el procedimiento general ejemplificado en la Preparación 1.

## Preparación 6

55 *Éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-hexil)-benzoico racémico*

60



65

Este compuesto se fabricó a partir de éster metílico del ácido 4-formil-benzoico y cloruro de n-pentilmagnesio siguiendo el procedimiento general ejemplificado en la Preparación 1.

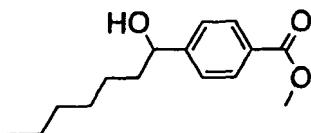
# ES 2 337 596 T3

## Preparación 7

### *Éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico racémico*

5

10

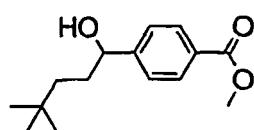


Este compuesto se fabricó a partir de éster metílico del ácido 4-formil-benzoico y cloruro de n-hexilmagnesio siguiendo el procedimiento general de la Preparación 1.

## Preparación 8

### *Éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoico racémico*

25



30

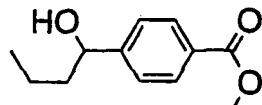
Este compuesto se fabricó a partir de éster metílico del ácido 4-formil-benzoico y bromuro de 4,4-dimetilpentil-magnesio siguiendo el procedimiento general de la Preparación 1.

## Preparación 9

### *Éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-butil)-benzoico racémico*

40

45



## Paso A

### *Éster metílico del ácido N-metoxi-N-metil-tereftalámico*

50

A una solución del monometil éster del ácido tereftálico (5,4 g, 30 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazina (7,9 g, 45 mmol) en THF (300 ml) se añadió N-metil morfolina (4,95 ml, 45 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más N-metil morfolina (4,95 ml, 45 mmol), seguido por la adición de O, N-dimetil-hidroxilamina (sal de clorhidrato) (3,51 g, 45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) dando el compuesto del título (6,8 g).

## Paso B

60

### *Éster metílico del ácido 4-butiril-benzoico*

A una solución del éster metílico del ácido N-metoxi-N-metil-tereftalámico (4,56 g, 20,4 mmol) en THF (100 ml) se añadió Pr MgCl (2,0M, 30,6 mmol) a 0°C, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante la noche, se detuvo rápidamente mediante disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice dio el compuesto del título (1 g, 23,7%).

# ES 2 337 596 T3

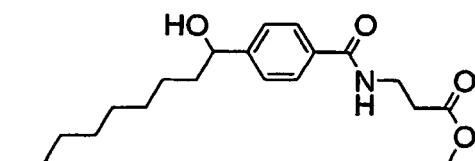
## Paso C

### *Éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-butil)-benzoico racémico*

5 A una solución del éster metílico del ácido 4-butiril-benzoico (400 mg, 1,94 mmol) en etanol (5 ml) y THF (4 ml) se añadió borohidruro de sodio (110 mg, 2,9 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se detuvo rápidamente mediante ácido acético (0,5 ml) y agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio. La concentración y  
10 la cromatografía en columna de gel de sílice dieron el compuesto del título (370 mg).

## Preparación 10

### *Éster metílico del ácido 3-[4-(1-hidroxi-nonil)-benzoilamino]-propiónico racémico*



25

## Paso A

### *Éster metílico del ácido 3-(4-formil-benzoilamino)-propiónico*

30 Ácido 4-formil-benzoico, CDMT, y 4-metilmorfolina se combinaron en DCM anhidro bajo nitrógeno. La reacción se dejó agitando bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La amina se añadió a continuación a la mezcla de reacción, y se dejó agitando a temperatura ambiente. Se añadió algo de agua (<10% en volumen) para mejorar la solubilidad. La reacción se controló mediante HPLC, y tras el agotamiento del ácido, la reacción se diluyó con DCM. La reacción se diluyó con agua y se lavó con HCl 1 N. Tras acidificación, precipitó un sólido blanco de la  
35 mezcla bifásica. El sólido se aisló por filtración y se secó a vacío para dar el compuesto del título.

## Paso B

### *Éster metílico del ácido 3-[4-(1-hidroxi-nonil)-benzoilamino]-propiónico racémico*

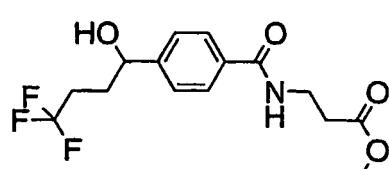
40 A una solución del éster metílico del ácido 3-(4-formil-benzoilamino)-propiónico (1,2 g, 5 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se añadió bromuro de metilmagnesio (2 M, 1,1 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se detuvo rápidamente con cloruro de amonio diluido, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró para dar el compuesto del título como un aceite incoloro: 270 mg (15%).

50 El siguiente compuesto se fabricó de una forma sustancialmente similar:

## Preparación 11

### *Éster metílico del ácido 3-[4-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxi-butil)-benzoilamino]-propiónico racémico*

55



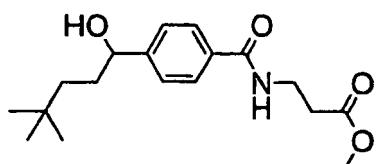
65 Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en la Preparación 10 usando bromuro de 3,3,3-trifluoropropilmagnesio.

## Preparación 12

*Éster metílico del ácido 3-[4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoilamino]-propiónico racémico*

5

10



Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en la Preparación 10 usando bromuro de 2,2-dimetilbutilmagnesio.

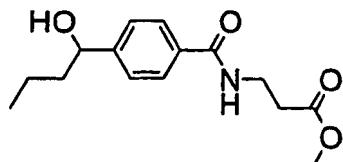
## Preparación 13

20

*Éster metílico del ácido 3-[4-(1-hidroxi-butil)-benzoilamino]-propiónico racémico*

25

30



Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en la Preparación 10 usando bromuro de n-propilmagnesio.

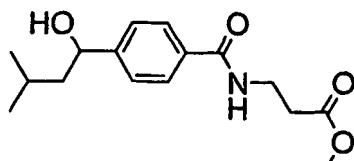
35

## Preparación 14

*Éster metílico del ácido 3-[4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoilamino]-propiónico racémico*

40

45



50

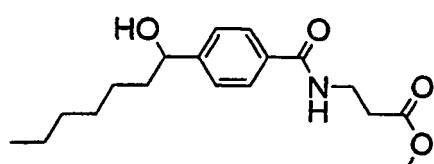
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en la Preparación 10 usando bromuro de isobutil magnesio como reactivo.

## Preparación 15

55

*Éster metílico del ácido 3-[4-(1-hidroxi-heptil)-benzoilamino]-propiónico racémico*

60



65

Este compuesto se fabrica mediante los procedimientos generales que se han mostrado en la Preparación 10 usando bromuro de hexil magnesio como reactivo.

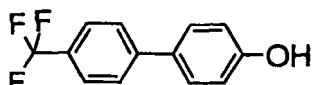
# ES 2 337 596 T3

## Preparación 16

### *4'-trifluorometil-bifenil-4-ol*

5

10



15 4-bromofenol (5 g, 28,9 mmol), ácido 4-trifluorometil fenil borónico (6,59 g, 34,7 mmol), carbonato de potasio (12 g, 86,7 mmol) y acetato de paladio (0,324 g, 1,445 mmol) se pusieron en agua (50 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche al aire libre. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo con acetato de etilo(3 x 200 ml).

15 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, HCl 1 N, agua, salmuera, se secaron ( $MgSO_4$ ), se concentraron y cromatografiaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco (6,0 g, 87%).

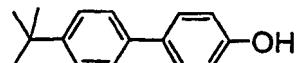
20 El siguiente compuesto se fabricó de una forma sustancialmente similar:

## Preparación 17

### *4'-terc-butil-bifenil-4-ol*

25

30



Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en la Preparación 16 usando ácido 4-terc-butil fenil borónico como reactivo.

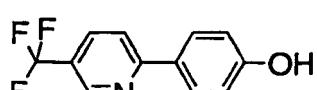
35

## Preparación 18

### *4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenol*

40

45



## Paso A

50

### *2-(4-benciloxi-fenil)-5-trifluorometil-piridina.*

Una mezcla de 2-cloro-5-trifluorometilpiridina (1,81 g, 10 mmol), ácido 4-benciloxifenil borónico (2,74 g, 12 mmol) y CsF (5,32 g, 35 mmol) en dioxano (40 ml) se desgasificó y llenó con nitrógeno. Se añadió  $PdCl_2$  (dppf) (200 mg) bajo nitrógeno, la mezcla de reacción se calentó a 105°C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo(100 ml), se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título (2,55 g, 77,4%).

60

## Paso B

### *4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenol*

65

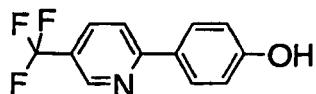
A una solución de la 2-(4-benciloxi-fenil)-5-trifluorometil-piridina (2,55 g) en etanol (100 ml) y THF (25 ml) se añadió Pd/C (5%, 0,253 g), la mezcla se agitó bajo 60 psi ( $4,137 \times 10^5$  N/m<sup>2</sup>) de hidrógeno durante la noche. El catalizador se eliminó por filtración, la concentración del filtrado dio el compuesto del título (1,25 g, 67,5%).

## Preparación 19

Éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-benzoico racémico

5

10



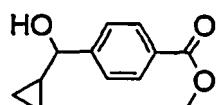
Este compuesto se fabricó a partir de éster metílico del ácido 4-formil-benzoico y bromuro de 3,3-dimetil-butano-magnesio siguiendo el procedimiento general ejemplificado en la Preparación 1.

15

## Preparación 20

20 Éster metílico del ácido 4-(ciclopropil-hidroxi-metil)-benzoico racémico

25



30 Este compuesto se fabricó a partir de éster metílico del ácido 4-formil-benzoico y bromuro de ciclopropil magnesio siguiendo el procedimiento general ejemplificado en la Preparación 1.

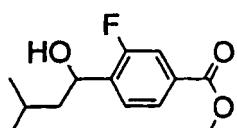
35

## Preparación 21

Éster metílico del ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico racémico

40

45



Este compuesto se fabricó a partir del éster metílico del ácido 3-fluoro-4-formil-benzoico y bromuro de isobutil-magnesio siguiendo el procedimiento general ejemplificado en la Preparación 1.

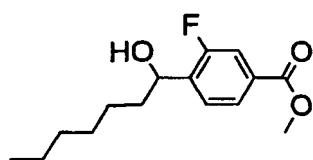
50

## Preparación 22

Éster metílico del ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico racémico

55

60



65 Este compuesto se fabricó a partir del éster metílico del ácido 3-fluoro-4-formil-benzoico y bromuro de hexilmagnesio siguiendo el procedimiento general ejemplificado en la Preparación 1.

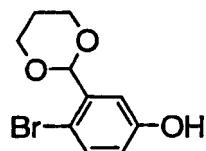
# ES 2 337 596 T3

Preparación 23

*4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenol*

5

10



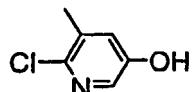
15 A la disolución de 2-bromo-5-metoxi-benzaldehido (10 g, 46,5 mmol) a -78°C se añadió  $\text{BBR}_3$  (25 g, 93,75 mmol) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Tras 2h, la reacción se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , se concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna para dar 3,6 g de 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehido. A la disolución de 2-bromo-  
20 5-hidroxi-benzaldehido (1,45 g, 7,2 mmol) en benceno (30 ml) y THF (6 ml) se añadió 1,3-propanodiol (2,74 g, 36 mmol) y  $\text{TsOH}$  (37 mg, 0,22 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante 24. Tras enfriar, se evaporó el solvente. El residuo se cargó sobre sílice y se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (2,3 g) como un aceite marrón.

25 Preparación 24

*6-cloro-5-metil-piridin-3-ol*

30

35

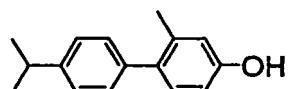


40 2-cloro-3-metil-5-nitro-piridina (2 g, 11,6 mmol) y  $\text{SnCl}_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$  (7,86 g, 34,8 mmol) se sometieron a reflujo en MeOH durante la noche. Tras enfriar, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se concentró y purificó mediante cromatografía en columna para dar 6-cloro-5-metil-piridin-3-ilamina (1,7 g). A la disolución de 6-cloro-5-metil-piridin-3-ilamina (1,7 g, 11,6 mmol) en  $\text{HCl}$  1N se añadió la disolución de  $\text{NaNO}_2$  (960 mg, 13,92 mmol) en agua (10 ml) lentamente a 0°C. Tras la adición, la solución se agitó durante 20 min y a continuación se calentó a 90°C durante 30 min. La solución se enfrió, se detuvo con  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , se extrajo con éter, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , y se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto del título (560 mg)  
45 como un sólido amarillo.

Preparación 25

50 *4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-ol*

55



60

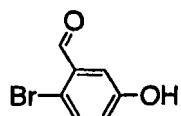
4-bromo-3-metilfenol (1,87 g, 10 mmol), ácido 4-isopropil fenil borónico (2,0 g, 12 mmol), carbonato de potasio (4,1 g, 30 mmol) y acetato de paladio (0,112 g, 0,5 mmol) se pusieron en agua (100 ml). Y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche al aire libre. La mezcla se filtró a través de celite y se extrajo con acetato de etilo(3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua,  $\text{HCl}$  1 N, agua, salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se concentraron y se cromatografiaron para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,9 g).

# ES 2 337 596 T3

## Preparación 26

### *2-bromo-5-hidroxi-benzaldehido*

5



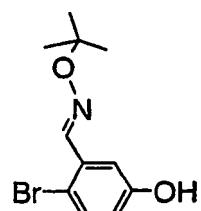
10

A 2-bromo-5-metoxi-benzaldehido (10 g, 31,25 mmol) en diclorometano (30 ml) a -78°C se añadió BBR<sub>3</sub> (25 g, 93,75 mmol) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Tras 2h, la reacción se detuvo con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron y se purificaron mediante 15 cromatografía en columna para dar 3,6 g del compuesto del título.

## Preparación 27

### *2-bromo-5-hidroxi-benzaldehido O-terc-butil-oxima*

25



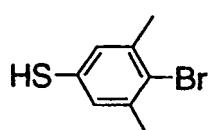
30

A la disolución de 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehido (402 mg, 2 mmol) en metanol (10 ml) se añadió clorhidrato de O-terc-butil-hidroxilamina (125 mg, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se evaporó para dar el 35 compuesto del título (360 mg) como un aceite incoloro.

## Preparación 28

### *4-bromo-3,5-dimetil-bencenotiol*

45



## 50 Paso A

### *O-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil) éster del ácido dimetil-tiocarbámico*

Se disolvió 4-bromo-3,5-dimetil-fenol (10,0 g, 50,01 mmol) en dioxano seco (200 ml) y se combinó con 4-dimethylamino piridina (1,0 g, 5,2 mmol), trietilamina (12,77 ml, 100,1 mmol), y cloruro de dimetilamino-tiocarbamoilo (7,69 g, 62,51 mmol). La reacción se calentó a refljo bajo nitrógeno. La reacción se controló mediante TLC hasta que se consumió todo el fenol, aproximadamente 20 h. Tres enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml). Se añadió agua (75 ml) y se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó con salmuera (75 ml) a continuación se secó con sulfato de sodio anhídrico. El solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante 55 chromatografía en columna, (6,4 g o rendimiento del 55%).

60

## Paso B

### *S-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil) éster del ácido dimetil-tiocarbámico*

Se diluyó O-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil) éster del ácido dimetil-tiocarbámico (6,4 g, 22,3 mmol) con 50 ml de tetradecano y se calentó a refljo bajo nitrógeno. La reacción se controló mediante TLC hasta que la conversión fue

## ES 2 337 596 T3

completa, aproximadamente 20 h. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y a continuación se introdujo en una columna de gel de sílice y se purificó usando cromatografía instantánea en columna, dando 5,78 g, o 90% del producto objetivo.

5

### Paso C

#### *4-bromo-3,5-dimetil-bencenotiol*

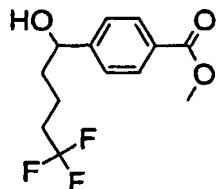
10 Se diluyó S-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil) éster del ácido dimetil-tiocarbámico (5,78 g, 20,14 mmol) con metanol (50 ml) y se añadió metóxido de sodio (4,75 ml de 4,25 M en metanol, 20,14 mmol). La reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno y se vigiló mediante TLC. Tras conversión completa, 20 horas, la reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (7,5 ml) y se diluyó con acetato de etilo (150 ml). Las dos 15 fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (75 ml), y a continuación salmuera (75 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró y a continuación salmuera. El compuesto del título se purificó usando cromatografía instantánea en columna, dando 4,0 g, o 92%.

Preparación 29

20

#### *Éster metílico del ácido (R,S) 4-(5,5,5-trifluoro-1-hidroxi-pentil)-benzoico*

25



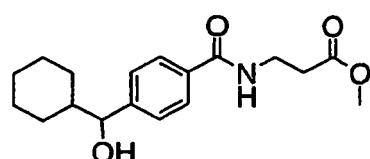
30

Este compuesto se fabricó siguiendo el procedimiento general ejemplificado en la Preparación 1 usando éster metílico del ácido 4-formil-benzoico y 1,1,1-trifluoro-butano-4-bromuro de magnesio.

35

#### *Éster metílico del ácido (R,S) 3-[4-(Ciclohexil-hidroxi-metil)-benzoilamino]-propiónico*

40



45

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en la Preparación 10 usando éster metílico del ácido 3-(4-formil-benzoilamino)-propiónico y bromuro de ciclohexilmagnesio.

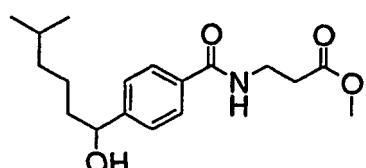
50

Preparación 31

55

#### *Éster metílico del ácido (R,S) 3-[4-(1-hidroxi-5-metil-hexil)-benzoilamino]-propiónico*

60



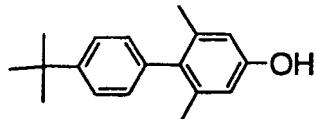
65

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en la Preparación 10 usando éster metílico del ácido 3-(4-formil-benzoilamino)-propiónico y bromuro de 4-metilpentano-1-magnesio.

## Preparación 32

*4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol*

5



10

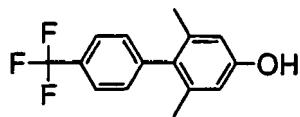
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en la Preparación 16 usando 4-bromo-3,5-dimetil-fenol y ácido 4-terc-butil fenil borónico como reactivos.

15

## Preparación 33

*2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol*

20



25

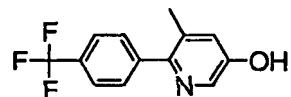
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en la Preparación 16 usando 4-bromo-3,5-dimetil-fenol y ácido 4-trifluorometil fenil borónico como reactivos.

30

## Preparación 34

*5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ol*

35



40

## Paso A

*3-metil-5-nitro-2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina*

45

A una solución del 2-cloro-3-metil-5-nitro-piridina (5,0 g, 28,73 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió tetraquis trifenilfosfina paladio (1,66 g, 1,44 mmol), ácido 4-trifluorometil-fenil borónico (10,92 g, 57,46 mmol), y fluoruro de potasio (3,34 g, 57,46 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno tres veces y se calentó a refluo bajo nitrógeno. Durante el refluo, (25 ml) se añadió agua a la reacción y la reacción se mantuvo a refluo bajo nitrógeno. La reacción se controló mediante HPLC, y tras finalizar, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió Celite, seguido por agua. Esta mezcla a continuación se filtró a través de una almohadilla de Celite. La solución se vertió en un embudo de decantación y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (5,6 g, 19,71 mmol).

55

## Paso B

*5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilamina*

60

A una solución de la 3-metil-5-nitro-2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina (3,5 g, 10,56 mmol) en etanol (50 ml) se añadió paladio (10%) sobre carbón (0,700 g, 20% en peso). La reacción se llevó hasta 15 psi ( $1,034 \times 10^5$  N/m<sup>2</sup>) bajo atmósfera de hidrógeno y se dejó agitando durante 4 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió Celite, seguido por agua. Esta mezcla a continuación se filtró a través de un lecho corto de celite. La solución se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se vertió en un embudo de decantación y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto se usó directamente en el siguiente paso (2,74 g, 10,87 mmol).

# ES 2 337 596 T3

## Paso C

### *5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ol*

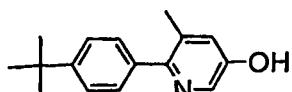
5 Se suspendió 5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilamina (2,74 g, 10,87 mmol) en ácido clorhídrico (21,74 ml, 5N) y la solución se enfrió hasta -15°C en un baño hielo/salmuera. Se añadió lentamente a la mezcla nitrato de sodio (0,9 g, 13,04 mmol) en agua (10 ml). La reacción se dejó agitando a -15°C durante diez minutos tras finalizar la adición. Se añadió lentamente a la mezcla ácido hexafluorofosfórico (5 ml, 21,74 mmol de una disolución al 60% en peso en agua). La suspensión resultante se filtró, se lavó con agua fría, metanol, y dietil éter, y se secó a vacío. Este sólido se añadió en pequeñas porciones a un matraz de fondo redondo que contenía ácido acético (10 ml) a 105°C. Esta solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se trató a continuación con hidróxido de sodio (25 ml, 5N) durante 30 min. El pH de esta disolución se ajustó a 6 con ácido clorhídrico, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y a continuación se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (2,2 g, 8,69 mmol).

15

## Preparación 35

### *6-(4-terc-butil-fenil)-5-metil-piridin-3-ol*

20



25

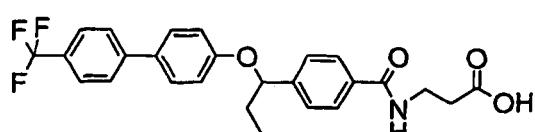
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en la Preparación 16 usando 2-cloro-3-metil-5-nitro-piridina y ácido 4-t-butil fenil borónico.

30

## Ejemplo 1

### *Ácido 3-[4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-propil]-benzoilamino]-propiónico racémico*

35



## Paso A

45

### *Ácido 4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-propil]-benzoico*

A una solución del éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-propil)-benzoico (300 mg, 1,55 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 585 mg, 2,32 mmol) a 0°C, seguido por la adición de tributilfosfina (0,58 ml, 2,32 mmol) y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol (442 mg, 1,86 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se cargó sobre gel de sílice, se eluyó con hexanos con un gradiente desde acetato de etilo al 0% hasta acetato de etilo al 50% dando éster metílico del ácido 4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-propil]-benzoico. El producto éster se recogió en etanol (2 ml), se trató con hidróxido de sodio (5N acuoso, 1 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se acidificó con HCl 5 N (1,1 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron y se concentraron dando ácido 4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-propil]-benzoico (570 mg).

## Paso B

60

### *3-(4-[1-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi)-benzoilamino)-propionato de metilo racémico*

A una mezcla de ácido 4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-propil]-benzoico (270 mg, 0,68 mmol) en cloruro de metileno (7 ml) se añadieron trietilamina (0,28 ml, 2,03 mmol), DMAP (5,0 mg), éster metílico del ácido 3-amino-propiónico (141 mg, 1,01 mmol) y EDCI (389 mg, 2,03 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se cargó en gel de sílice, se eluyó con hexanos con un gradiente desde el 0% de acetato de etilo hasta el 100% de acetato de etilo dando éster metílico del ácido 3-[4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-propil]-benzoilamino]-propiónico (215 mg).

## Paso C

*Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxipropil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

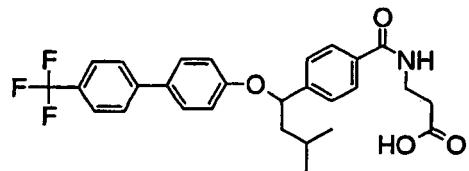
5 A una mezcla de éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico (60 mg, 0,12 mmol) en metanol (2 ml) se añadió hidróxido de sodio (5 N acuoso, 0,5 ml) y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y acidificó mediante HCl 5 N (0,5 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio. La concentración dio el compuesto del título (54 mg). MS (ES): 472,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 2

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

20



25

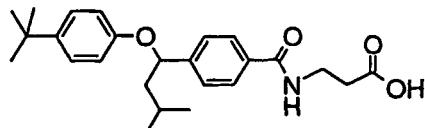
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metilbutil)-benzoico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 500,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30

## Ejemplo 3

35 *Ácido 3-{4-[1-(4-terc-butil-fenoxy)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

40



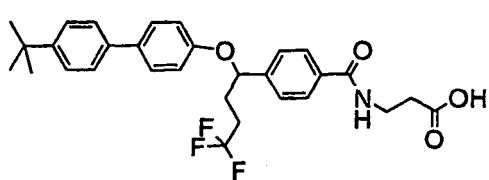
45

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metilbutil)-benzoico y 4-tert-butyl-fenol como materiales de partida. MS (ES): 412,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## 50 Ejemplo 4

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

55



65

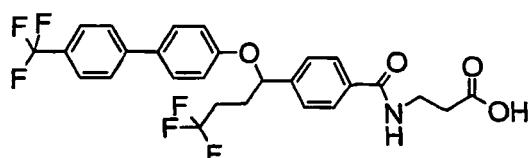
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-4,4,4-trifluorobutil)-benzoico y 4'-tert-butyl-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 526,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 5

*Ácido 3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5

10

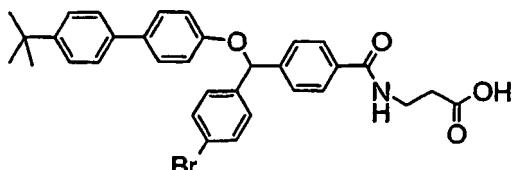


Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-4,4,4-trifluorobutil)-benzoico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 538,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 6

*Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenil)-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

25



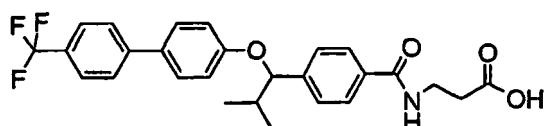
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-1-(4-bromofenil)-metil)-benzoico y 4'-t-butil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 585,0.

## Ejemplo 7

*Ácido 3-{4-[2-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

40

45



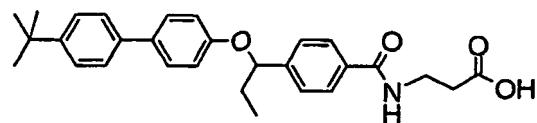
50

## Ejemplo 8

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

55

60



65

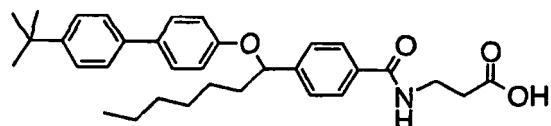
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-propil)-benzoico y 4'-terc-butyl-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 458,3 [M-H]<sup>-</sup>.

ES 2 337 596 T3

Ejemplo 9

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5



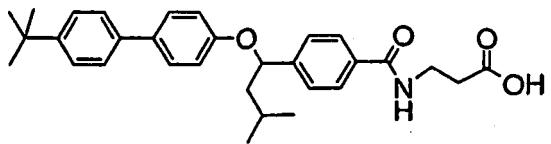
10

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4'-terc-butil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 516,3  
15 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 10

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

25



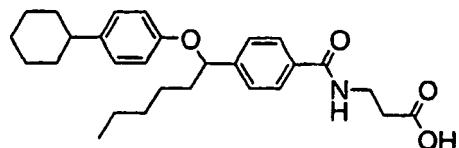
30

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metilbutil)-benzoico y 4'-t-butil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 488,3  
[M+H]<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 11

*Ácido 3-(4-[1-(4-cianohexil-fenoxy)-hexil]-benzoilamino)-propiónico racémico*

40



45

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando 4-(1-hidroxihexil)-benzoico éster metílico del ácido y 4-ciclohexilfenol como materiales de partida. MS (ES): 452,3 [M+H]<sup>+</sup>.

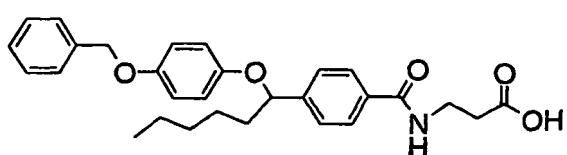
50

Ejemplo 12

*Ácido 3-{4-[1-(4-benciloxi-fenoxy)-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

55

60



65

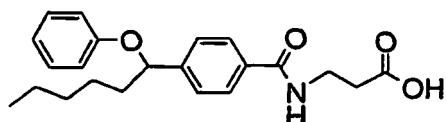
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-hexil)-benzoico y 4-benciloxifeno como materiales de partida. MS (ES): 476,2 [M+H]<sup>+</sup>.

ES 2 337 596 T3

Ejemplo 13

*Ácido 3-[4-(1-Fenoxi-hexil)-benzoilamino]-propiónico racémico*

5



10

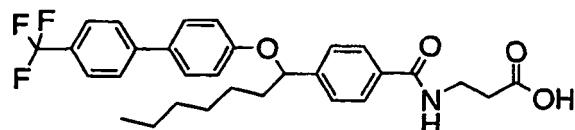
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-hexil)-benzoico y fenol como materiales de partida. MS (ES): 370,3 [M+H]<sup>+</sup>.

15

Ejemplo 14

*Ácido 3-[4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino]-propiónico racémico*

20



25

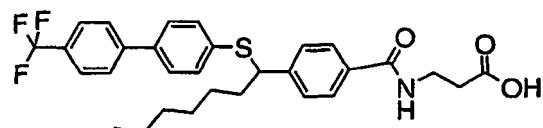
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 528,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 15

35

*Ácido 3-[4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino]-propiónico racémico*

40



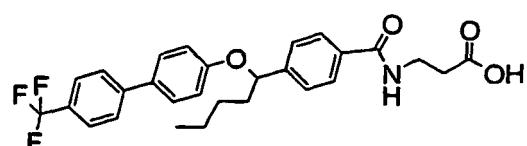
45

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-mercaptol como materiales de partida. MS (ES): 542,2 [M-H]<sup>-</sup>.

Ejemplo 16

*Ácido 3-[4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino]-propiónico racémico*

55



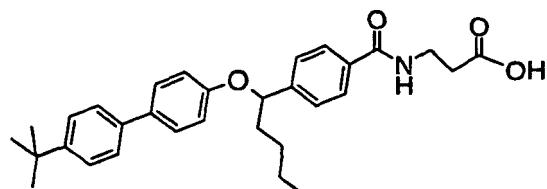
60

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-pentil)-benzoico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 498,2 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 17

Ácido 3-{1-[4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico

5



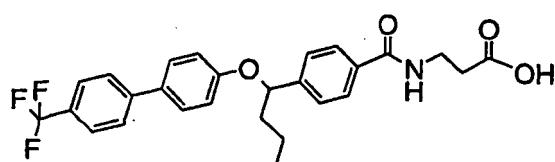
10

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-pentil)-benzoico y 4'-t-butil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 486,3 [M-H]<sup>-</sup>.  
15

## Ejemplo 18

20 Ácido 3-{1-[4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico

25



30

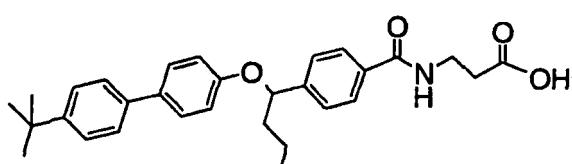
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-butil)-benzoico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 486,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 35 Ejemplo 19

Ácido 3-14-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico

40

45



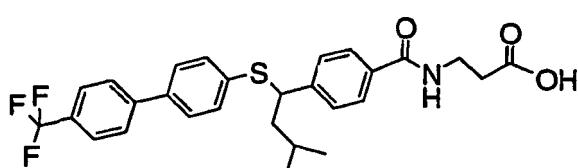
50

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-butil)-benzoico y 4'-terc-butil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 475,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 20

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

60



65

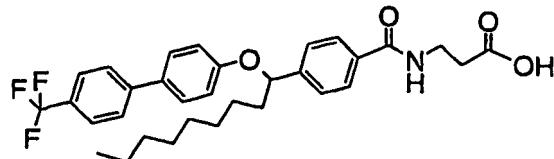
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metilbutil)-benzoico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-mercaptol como materiales de partida. MS (ES): 515,3 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 21

Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-nonil]-benzoilamino}-propiónico racémico

5

10



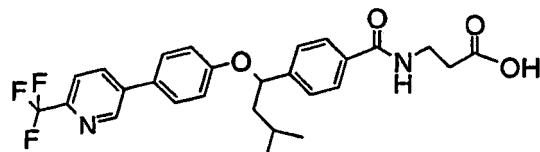
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 éster metílico del ácido usando 4-(1-hidroxi-nonil)-benzoico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-mercaptol como materiales de partida. MS (ES): 554,2 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 22

Ácido 3-(4-{3-metil-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico

20

25



30

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metilbutil)-benzoico y 4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-fenol como materiales de partida. MS (ES): 500,3 [M-H]<sup>-</sup>.

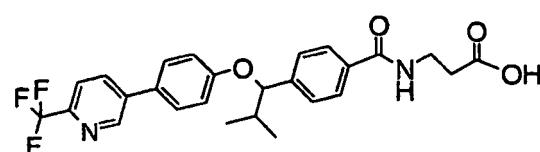
35

## Ejemplo 23

Ácido 3-(4-{2-metil-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-fenoxi]-propil}-benzoilamino)-propiónico racémico

40

45



Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-2-metilpropil)-benzoico y 4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-fenol como materiales de partida. MS (ES): 487,3 [M+H]<sup>+</sup>.

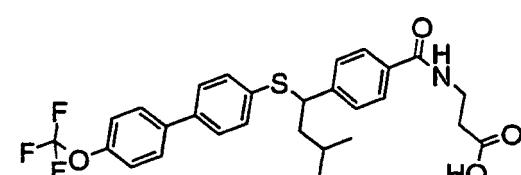
## Ejemplo 24

55

Ácido 3-(4-{1-[4'-trifluorometoxi-bifenil-4-il]sulfanil}-3-metil-butil)-benzoilamino)-propiónico racémico

60

65



# ES 2 337 596 T3

## Paso A

### *4-[1-(4-bromo-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoico ácido*

5 A una solución del éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico (1240 mg, 5,59 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 2114 mg, 8,38 mmol) a 0°C, seguido por las adiciones de tributilfosfina (2,09 ml, 8,38 mmol) y 4-bromo-tiofenol (1267 mg, 6,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se cargó sobre gel de sílice, se eluyó con hexanos con un gradiente desde acetato de etilo al 0% hasta acetato de etilo al 50% dando éster metílico del ácido 4-[1-(4-bromo-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoico. 393 mg del producto de éster se capturaron en etanol (2 ml), se trataron con hidróxido de sodio (5N acuoso, 1 ml) durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se acidificó con HCl 5 N (1,1. ml), se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron y se concentraron dando 4-[1-(4-bromo-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoico ácido (379 mg).

10

15

## Paso B

### *Éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

20 A una mezcla de ácido 4-[1-(4-bromo-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoico (379 mg, 1 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se añadieron trietyl amina (0,42 ml, 3 mmol), DMAP (5,0 mg), éster metílico del ácido 3-amino-propiónico (209 mg, 1,5 mmol) y EDCI (577 mg, 3,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se cargó en gel de sílice, se eluyó con hexanos con un gradiente desde el 0% de acetato de etilo hasta el 100% de acetato de etilo dando 3-{4-[1-(4-bromo-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico éster metílico del ácido (350 mg).

25

## Paso C

30 *Éster metílico del ácido 3-{4-[3-metil-1-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

35 Éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico (350 mg, 0,75 mmol), carbonato de potasio (311 mg, 2,25 mmol), ácido 4-trifluorometoxilfenil borónico (311 mg, 1,5 mmol) y tetraquis-(trifénilfosfina)paladio (87 mg, 0,075 mmol) se pusieron en un matraz. Una vez la reacción se hubo purgado con N<sub>2</sub> varias veces, se añadió THF/H<sub>2</sub>O (20 ml/5 ml). La solución resultante se mantuvo a reflujo durante la noche, se cargó en gel de sílice, se eluyó con hexano y acetato de etilo para dar éster metílico del ácido 3-{4-[3-metil-1-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-benzoilamino}-propiónico (294 mg) como un sólido amarillo.

40

## Paso D

### *Ácido 3-(4-[1-[4'-(1-fluoro-etoxy)-bifenil-4-ilsulfanil]-3-metil-butil]-benzoilamino)-propiónico racémico*

45 A una mezcla de éster metílico del ácido 3-{4-[3-metil-1-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-benzoilamino}-propiónico (20 mg) en metanol (2 ml) se añadió hidróxido de sodio (5 N acuoso, 0,5 ml) y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y acidificó mediante HCl 5 N (0,5 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio. La concentración dio el compuesto del título (18 mg). MS (ES): 531,2 [M-H]<sup>-</sup>.

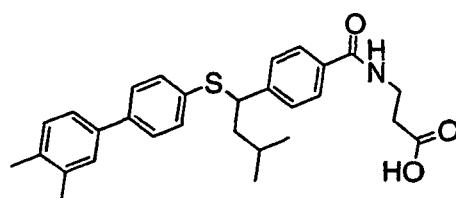
50

Los siguientes compuestos se fabricaron de una manera esencialmente similar:

55 Ejemplo 25

### *Ácido 3-{4-[1-(3',4'-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

60



65

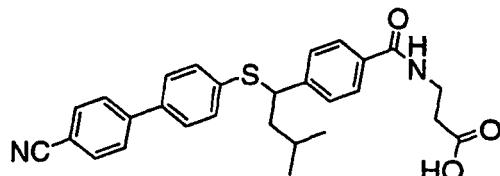
## ES 2 337 596 T3

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando ácido 3,4-dimetilfenil borónico como material de partida en el paso C. MS (ES): 477,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### 5 Ejemplo 26

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

10



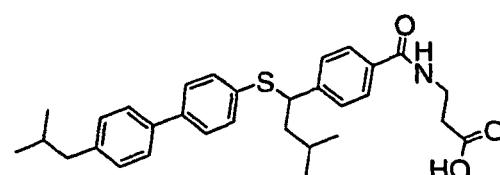
15

20 Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando ácido 4-cianofenil borónico como material de partida en el paso C. MS (ES): 472,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### 25 Ejemplo 27

*Ácido 3-{4-[1-(4'-Isobutil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

30



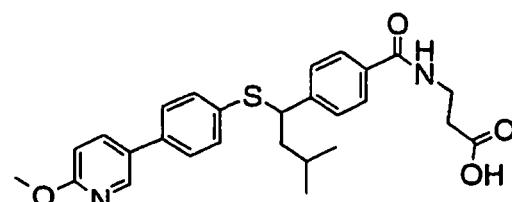
35

40 Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando ácido 4-isobutilfenil borónico en el paso C. MS (ES): 505,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 28

45 *Ácido 3-(4-[1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-3-metil-butil]-benzoilamino)-propiónico racémico*

50



55

60 Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando ácido 4-metoxi-piridin-3-il borónico como material de partida en el paso C. MS (ES): 480,2 [M+H]<sup>+</sup>.

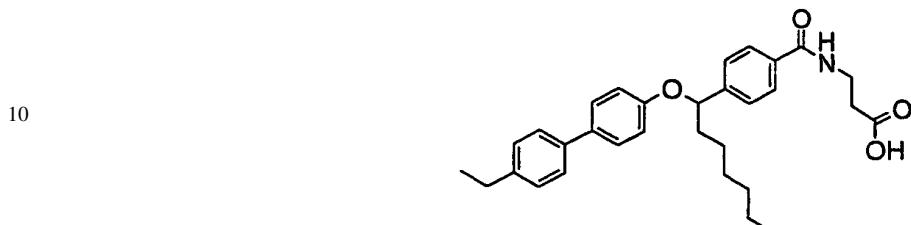
65

# ES 2 337 596 T3

## Ejemplo 29

*Ácido 3-{1-[4'-etil-bifenil-4-iloxi]-heptil}-benzoilamino}-propiónico racémico*

5



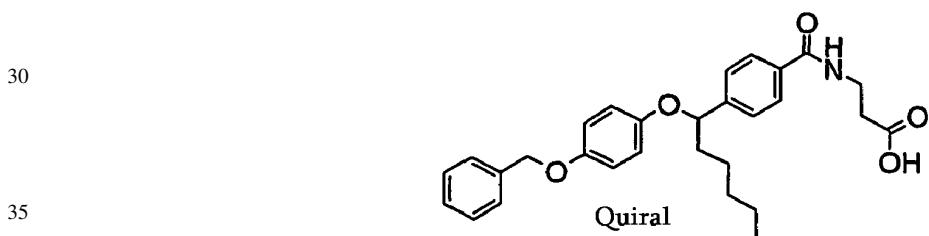
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromofenol como reactivos en el paso A y ácido 4-etilfenil borónico en el paso C. MS (ES): 488,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20

## Ejemplo 30

*Ácido 3-{1-(4-benciloxi-fenoxy)-hexil}-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

25



40 *Separación quiral:* El éster metílico del ácido 3-{1-(4-benciloxi-fenoxy)-hexil}-benzoilamino}-propiónico racémico se resolvió en una columna Chiraldak AD (4,6 x 150 mm). Se eluyó con alcohol de isopropiloheptano (30/70) y las fracciones se concentraron para dar un enantiómero éster purificado (isómero 1, 100% ee). La hidrólisis del enantiómero purificado del éster proporcionó el compuesto del título del título como un sólido blanco. MS (ES): 476,3 [M+H]<sup>+</sup>.

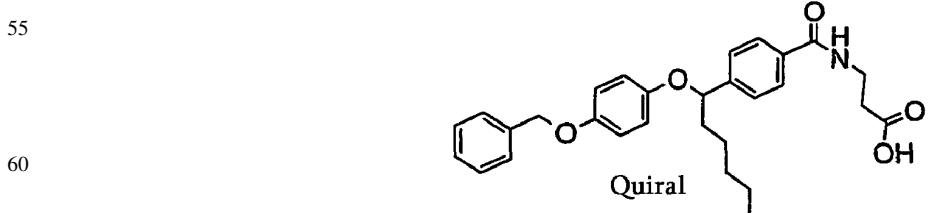
45

Los siguientes compuestos enantiómicamente purificados se obtuvieron mediante una separación quiral sustancialmente similar usando una columna Chiraldak AD (4,6 x 150 mm) o Chiralcel OJ (4,6 x 250 mm):

50

*Ácido 3-(1-(4-benciloxi-fenoxy)-hexil)-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

55



65 Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{1-(4-benciloxi-fenoxy)-hexil}-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD (4,6 x 150 mm). MS (ES): 476,3. [M+H]<sup>+</sup>.

# ES 2 337 596 T3

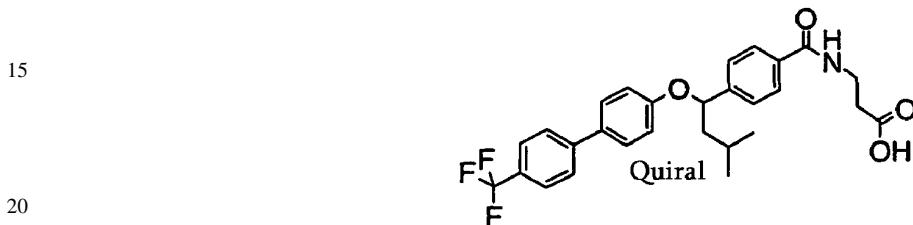
Ejemplo 32

*Ácido 3-{4-[3-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

5 y

Ejemplo 33

10 *Ácido 3-{4-[3-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*



25 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[3-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 500,3 [M+H]<sup>+</sup>. Isómero 2 MS (ES): 500,3 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 34

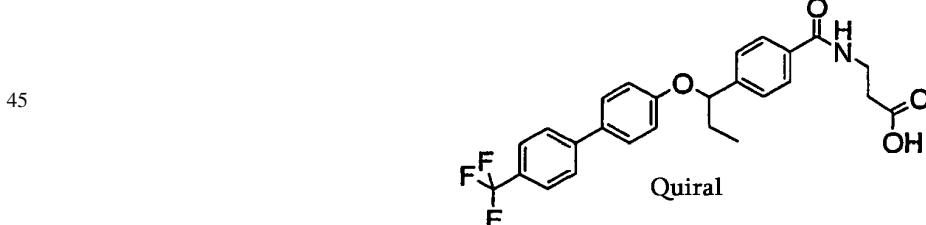
*Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

35 y

Ejemplo 35

*Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

40



55 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 470,2 [M-H]<sup>-</sup>. Isómero 2 MS (ES): 470,2 [M-H]<sup>-</sup>.

60

65

ES 2 337 596 T3

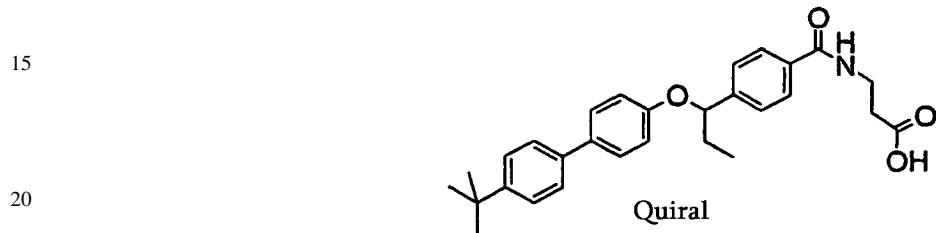
Ejemplo 36

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

5 y

Ejemplo 37

10 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



25 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD (4,6 x 150 mm).

30 Isómero 1 MS (ES): 458,3 [M-H]<sup>-</sup>. Isómero 2 MS (ES): 458,3 [M-H]<sup>-</sup>.

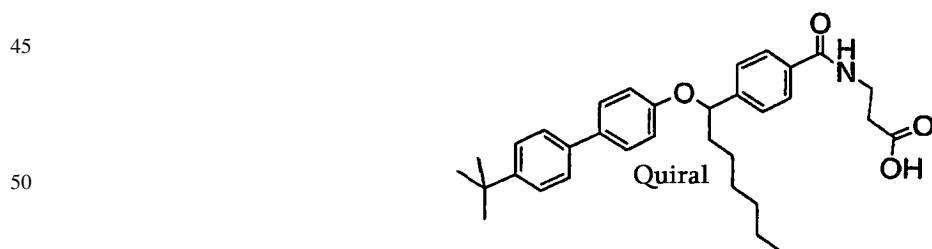
Ejemplo 38

35 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

y

Ejemplo 39

40 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



55 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 516,3 [M+H]<sup>+</sup>. Isómero 2 MS (ES): 516,3 [M+H]<sup>+</sup>.

60

65

ES 2 337 596 T3

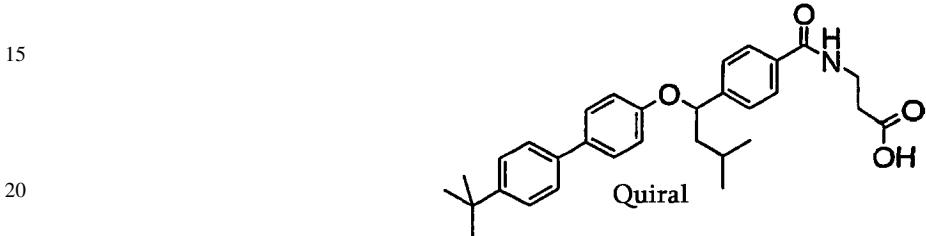
Ejemplo 40

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

5 y

Ejemplo 41

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



25 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 488,3 [M+H]<sup>+</sup>. Isómero 2 MS (ES): 488,3 [M+H]<sup>+</sup>.

30

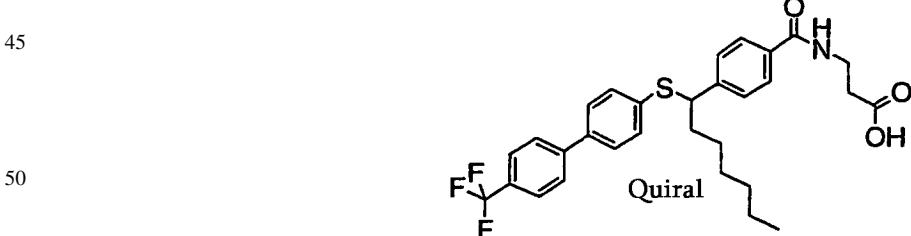
Ejemplo 42

*Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

35 y

Ejemplo 43

40 *Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*



55 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el racémico 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico éster metílico del ácido en una columna Chiralcel OD (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 543,2 [M-H]<sup>-</sup>. Isómero 2 MS (ES): 543,2 [M-H]<sup>-</sup>.

60

65

# ES 2 337 596 T3

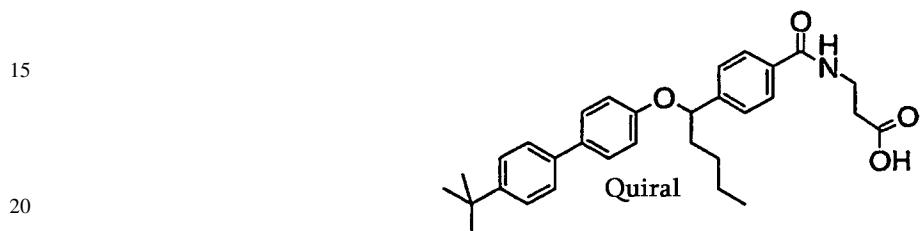
Ejemplo 44

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

5 y

Ejemplo 45

10 *Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*



25 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 489,44 [M+H]<sup>+</sup>. Isómero 2 MS (ES): 489,44 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 46

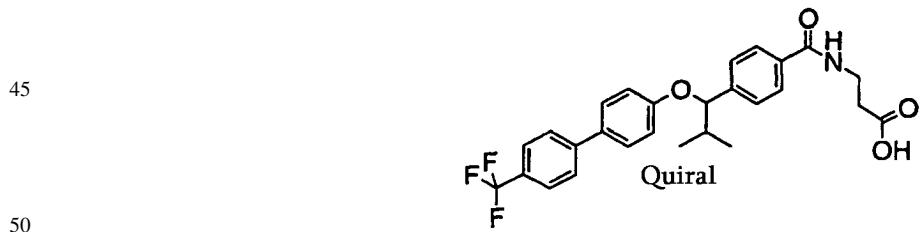
*Ácido 3-{4-[2-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

35 y

Ejemplo 47

*Ácido 3-{4-[2-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

40



55 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[2-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 486,2 [M+H]<sup>+</sup>, Isómero 2 MS (ES): 486,2 [M+H]<sup>+</sup>.

60

65

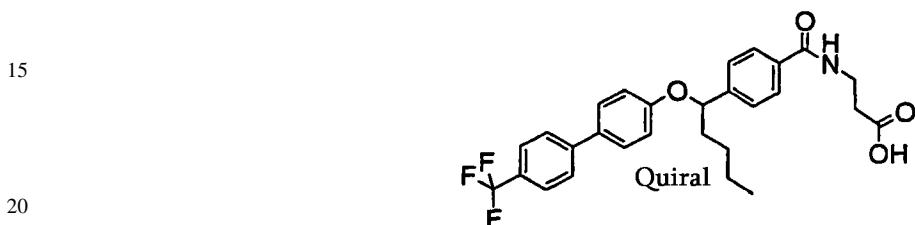
Ejemplo 48

*Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

5 y

Ejemplo 49

10 *Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*



25 Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralcel OJ (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 501,2 [M+H]<sup>+</sup>. Isómero 2 MS (ES): 501,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 50

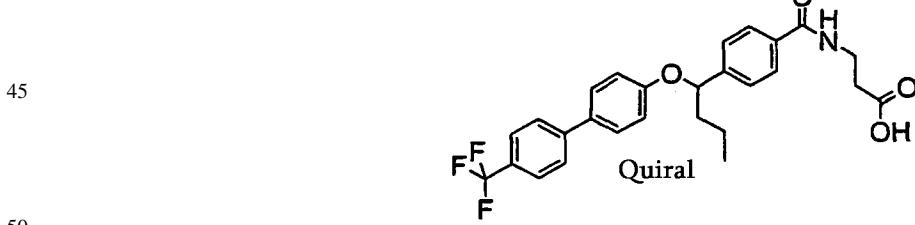
*Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

35 y

Ejemplo 51

*Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

40



55 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralcel OJ (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 486,2 [M+H]<sup>+</sup>. Isómero 2 MS (ES): 486,2 [M+H]<sup>+</sup>.

60

65

Ejemplo 52

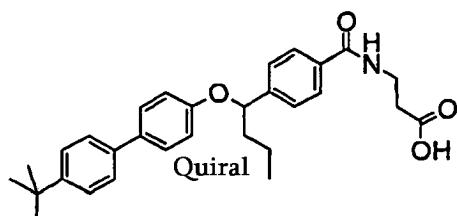
Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

5 y

Ejemplo 53

10 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2

15



20

25 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 475,2 [M+1]<sup>+</sup>. Isómero 2 MS (ES): 475,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 54

Ácido 3-(4-[1-[4'-(1-fluoro-1-metil-etyl)-bifenil-4-ilsulfanil]-3-metil-butil]-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1

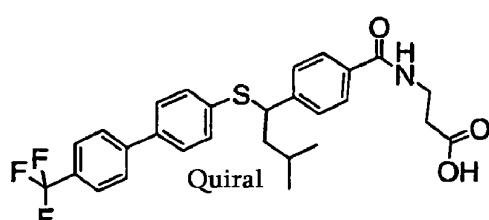
35 y

Ejemplo 55

Ácido 3-(4-[1-[4'-(1-fluoro-1-metil-etyl)-bifenil-4-ilsulfanil]-3-metil-butil]-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2

40

45



50

55 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-(4-[1-[4'-(1-fluoro-1-metil-etyl)-bifenil-4-ilsulfanil]-3-metil-butil]-benzoilamino)-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 517,3 [M+H]<sup>+</sup>. Isómero 2 MS (ES): 517,3 [M+H]<sup>+</sup>.

60

65

# ES 2 337 596 T3

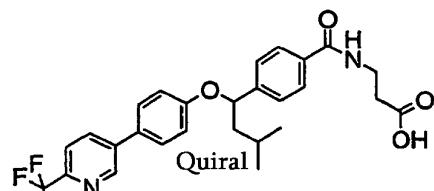
Ejemplo 56

*Ácido 3-(4-{3-metil-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1*

5 y

Ejemplo 57

10 *Ácido 3-(4-{3-metil-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2*



25 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-(4-{3-metil-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 501,2 [M+H]<sup>+</sup>. Isómero 2 MS (ES): 501,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 58

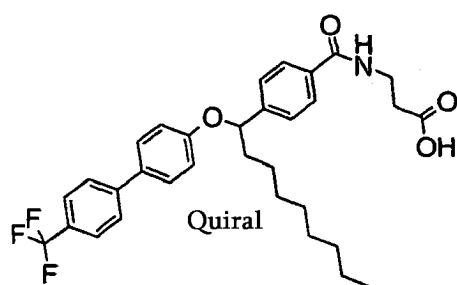
*Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-nonil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

35 y

Ejemplo 59

*Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-nonil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

40



55 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-nonil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 554,2 [M-H]<sup>-</sup>. Isómero 2 MS (ES): 554,2 [M-H]<sup>-</sup>.

60

65

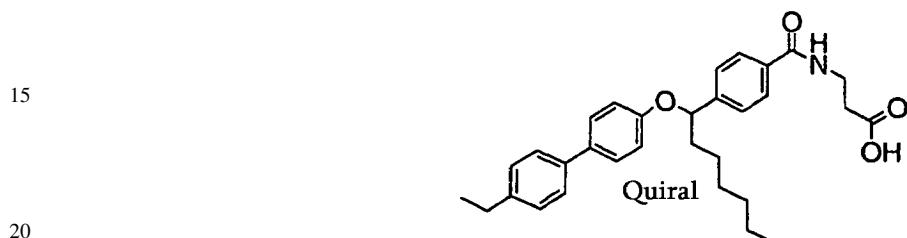
Ejemplo 60

Ácido 3-{4-[1-(4'-etil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

5 y

Ejemplo 61

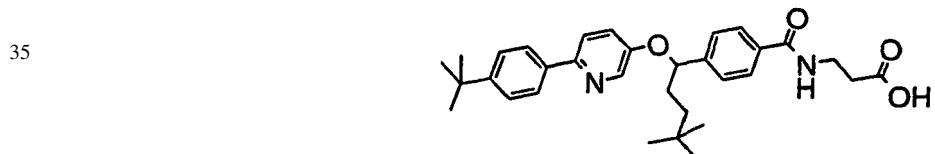
10 Ácido 3-{4-[1-(4'-etil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-etil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldpak AD (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 488,3 [M+H]<sup>+</sup>. Isómero 2 MS (ES): 488,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 62

30 Ácido 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4-dimetil-pentil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1



Paso A

Éster metílico del ácido 3-(4-Formil-benzoilamino)-propiónico

45 Ácido 4-formil-benzoico (20 g, 133 mmol), CDMT (24 g, 137 mmol), y 4-metilmorfolina (15,4 ml, 140 mmol) se combinaron en diclorometano anhidro (DCM) (300 ml) bajo nitrógeno. La reacción se dejó agitando bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió a continuación clorhidrato del éster metílico de beta-alanina (20,4 g, 147 mmol) a la mezcla de reacción, seguido por 4-metilmorfolina (15,4 ml, 140 mmol), y se dejó agitando a temperatura ambiente. Se añadió algo de agua (<10% en volumen) para mejorar la solubilidad. La reacción se controló mediante HPLC, y tras el agotamiento del ácido, la reacción se diluyó con DCM. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con HCl 1 N. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, seguido por secado con sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró y se concentró y se purificó adicionalmente usando cromatografía instantánea en columna (30 g, 128 mmol).

55

Paso B

Éster metílico del ácido 3-[4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoilamino]-propiónico

60 Una solución de éster metílico del ácido 3-(4-formil-benzoilamino)-propiónico (4,8 g, 20,43 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (THF) (75 ml) y se enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno. Se añadió a continuación bromuro de 2,2-dimetil-butil magnesio (16,3 ml, disolución 1,5 M en THF, 24,5 mmol) lentamente a la solución usando un embudo de adición. La reacción se dejó agitando a 0°C durante 1 hora y se retiró el baño de hielo. La reacción se controló mediante TLC o HPLC para determinar el agotamiento del aldehído. La reacción se volvió a enfriar a 0°C y se añadió disolución de ácido clorhídrico 1,0 N en gotas para detener la reacción. Los sólidos se disolvieron con suficiente agua y la solución se diluyó con éter. Las dos fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El alcohol (1,6 g, 4,98 mmol) se purificó mediante cromatografía en columna.

## Paso C

*Éster metílico del ácido 3-[4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino]-propiónico*

5 Se combinaron éster metílico del ácido 3-[4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoilamino]-propiónico (546 mg, 1,7 mmol) y 6-cloro-piridin-3-ol (270 mg, 2,09 mmol) en tolueno anhidro (10 ml), se desgasificó, se llenó con nitrógeno por 3 veces, y se enfrió en un baño de hielo de hielo. Se añadió a la mezcla de reacción tributilfosfina (TBP) (630 uL, 2,55 mmol) bajo nitrógeno a 0°C, seguido por la adición de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (ADDP) (643 mg, 2,55 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche, la mezcla se 10 cargó sobre una columna de gel de sílice. La cromatografía dio el compuesto del título (722 mg, 1,67 mmol).

## Paso D

*Éster metílico del ácido 3-(4-[1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino)-propiónico*

15 A una solución del éster metílico del ácido 3-[4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino]-propiónico (84 mg, 0,19 mmol) en tolueno:agua (1:1) (2 ml) se añadió tetraquis trifenilfosfina paladio (22,47 mg, 0,1 mol%), ácido 4-terc-butilfenilborónico (58 mg, 0,39 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 20 refluxo y se añadió fluoruro de potasio (23 mg, 0,39 mmol). La reacción se controló mediante HPLC, y tras finalizar, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo y a continuación se añadió Celite, seguido por agua. Esta mezcla se filtró a continuación a través de una almohadilla de Celite. La solución se separó en 25 un embudo de decantación y la capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 0,1N, agua, y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El éster metílico del ácido 5-(4-[1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4-dimetil-pentil]-fenil)-5-oxo-pentanoico (80 mg, 0,15 mmol) se purificó mediante cromatografía instantánea en columna.

## 30 Paso E

*Separación quiral*

35 El éster metílico del ácido 3-(4-[1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4-dimetilpentil]-fenil)-5-oxo-pentanoico racémico se resolvió en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm). Se eluyó con alcohol de isopropilo/heptano (30/70) y las fracciones se concentraron para dar un enantiómero éster purificado (isómero 1, 98,6% ee).

## 40 Paso F

*Ácido 3-(4-[1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino)-propiónico*

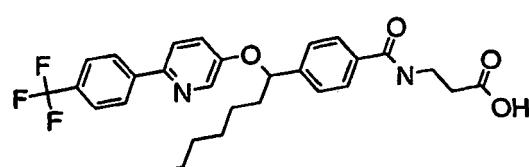
45 El éster metílico del ácido 3-(4-[1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino)-propiónico (isómero 1, 80 mg, 0,15 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) y se añadió disolución de hidróxido de sodio (5 M, 1,0 ml, 5 mmol). La reacción se controló mediante HPLC, y tras conversión completa, la reacción se neutralizó con HCl 5N, se diluyó con dietil éter y agua. Las dos fases se separaron, y la capa orgánica se lavó, se secó y se concentró. El compuesto del título se usó sin purificación adicional. MS (ES): 515,2 [M-H]<sup>-</sup>, la estructura también se confirmó mediante RMN de protón.

50

## Ejemplo 63

*Ácido 3-(4-[1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-heptil]-benzoilamino)-propiónico*

55



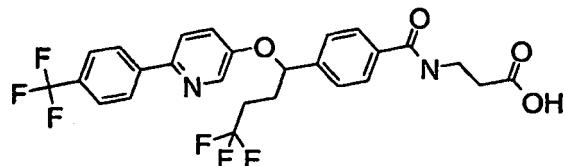
60 65 Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 62 usando cloruro de pentilmagnesio en el paso B y ácido 4-trifluorometil fenil borónico en el paso D como materiales de partida, sin separación quiral en el paso E. MS (ES): 527,3 [M-H]<sup>-</sup>, la estructura también se confirmó mediante RMN de protón.

## Ejemplo 64

Ácido 3-(4-{4,4,4-tifluoro-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico

5

10



15

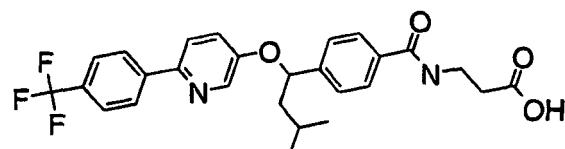
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 62 usando bromuro de 3,3,3-trifluoropropilmagnesio en el paso B y ácido 4-trifluorometil fenil borónico en el paso D como materiales de partida, sin separación quiral en el paso E. MS (ES): 539,2 [M-H]<sup>-</sup>, la estructura también se confirmó mediante RMN de protón.

20

## Ejemplo 65

Ácido 3-(4-{3-metil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico

30



35

40

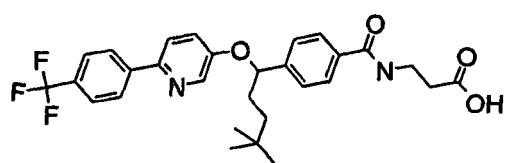
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 62 usando cloruro de isobutilmagnesio en el paso B y ácido 4-trifluorometil fenil borónico en el paso D como materiales de partida, y sin separación quiral en el paso E. MS (ES): 499,3 [M-H]<sup>-</sup>, la estructura también se confirmó mediante RMN de protón.

## Ejemplo 66

45

Ácido 3-(4-{4,4-dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico racémico

50



55

60

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 62 usando bromuro de 3,3-dimetilbutil magnesio en el paso B y ácido 4-trifluorometil fenil borónico en el paso D como materiales de partida sin separación quiral en el paso E. MS (ES): 527,2 [M-H]<sup>-</sup>, la estructura también se confirmó mediante RMN de protón.

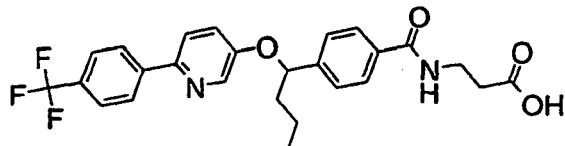
65

## Ejemplo 67

*Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico racémico*

5

10



Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 62 usando cloruro de pentilmagnesio en el paso B y ácido 4-trifluorometil fenil borónico en el paso D como materiales de partida sin separación quiral en el paso E. MS (ES): 485,2 [M-H]<sup>-</sup>, la estructura también se confirmó mediante RMN de protón.

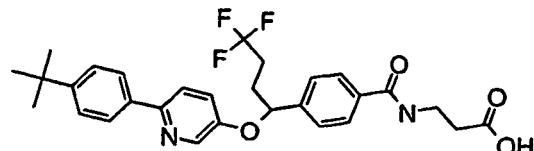
20

## Ejemplo 68

*Ácido 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4,4-trifluoro-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico*

25

30



Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 62 usando cloruro de 3,3,3-trifluoropropilmagnesio en el paso B y ácido 4-terc-butilfenil borónico en el paso D como materiales de partida. MS (ES): 527,3 [M-H]<sup>-</sup>, la estructura también se confirmó mediante RMN de protón.

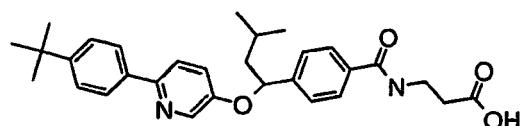
40

## Ejemplo 69

*Ácido 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico*

45

50



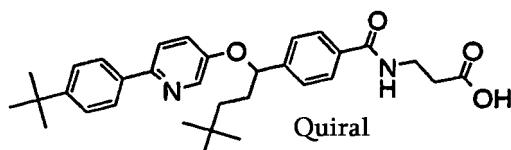
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 62 usando cloruro de isobutilmagnesio en el paso B y ácido 4-terc-butilfenil borónico en el paso D como materiales de partida. MS (ES): 487,3 [M-H]<sup>-</sup>, la estructura también se confirmó mediante RMN de protón.

55

## Ejemplo 70

*Ácido 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4-dimetil-pentil}-benzoilamino)-propiónico, enantiómero 2*

65



## ES 2 337 596 T3

El éster metílico del ácido racémico 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4-dimetilpentil}-benzoilamino)-propiónico (80 mg, 0,15 mmol) se resolvió en una columna Chiralpak AD-H (0,46 x 15 cm) con un caudal de 0,6 ml/min. y detección a 260 nm. La elución con alcohol de isopropilo en heptano y las fracciones se concentraron para dar un enantiómero éster purificado (isómero 2, 99,9% ee). La hidrólisis del enantiómero del éster proporcionó el compuesto del título del título como un sólido blanco. MS (ES): 517,3 [M+H]<sup>+</sup>, 515,2 [M-H]<sup>-</sup>, la estructura también se confirmó mediante RMN de protón.

10 Ejemplo 71

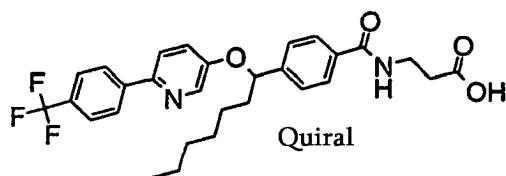
Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1

y

15 Ejemplo 72

Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2

20



30

Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 70 resolviendo el éster metílico del ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm) con un caudal de 0,6 ml/min. y detección a 260 nm. Elución con acetonitrilo en alcohol 3A (isómero 2, 99,9% ee). Isómero 1 MS (ES): 527,2 [M-H]<sup>-</sup>, la estructura también se confirmó mediante RMN de protón; Isómero 2 MS (ES): 527,2 [M-H]<sup>-</sup>, la estructura también se confirmó mediante RMN de protón.

40 Ejemplo 73

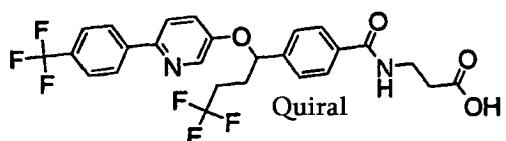
Ácido 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1

y

45 Ejemplo 74

Ácido 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2

50



60 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 70 resolviendo el éster metílico del ácido 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm) con un caudal de 0,6 ml/min. y detección a 260 nm. Elución con acetonitrilo en alcohol 3A (isómero 2, 99,8% ee). Isómero 1 MS (ES): 539,2 [M-H]<sup>-</sup>, la estructura también se confirmó mediante RMN de protón; Isómero 2 MS (ES): 539,2 [M-H]<sup>-</sup>, la estructura también se confirmó mediante RMN de protón.

65

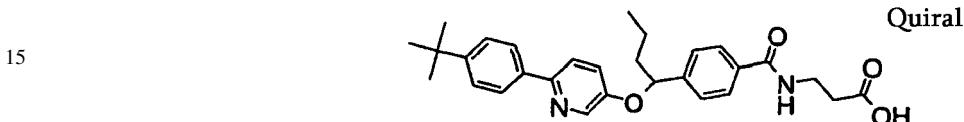
## Ejemplo 75

*Ácido 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1*

5 y

## Ejemplo 76

10 *Ácido 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2*

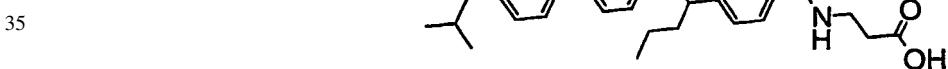


20 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 70 resolviendo el racémico 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico éster metílico del ácido en una columna Chiralpak AD-H (0,46 x 15 cm) con un caudal de 0,6 ml/min. y detección a 260 nm. Se eluyó con alcohol de isopropilo en heptano (isómero 2, >99% ee). MS (ES): 473,2 [M-H]<sup>-</sup>, la estructura también se confirmó mediante RMN de protón; MS (ES): 473,2 [M-H]<sup>-</sup>, la estructura también se confirmó mediante RMN de protón.

25

## Ejemplo 77

30 *Ácido 3-(4-{1-[6-(4-Isobutil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico*

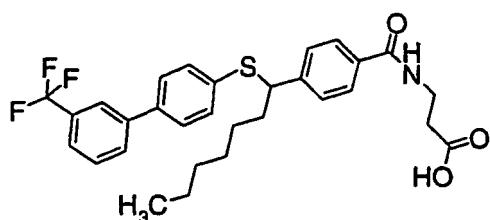


40 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 62 usando cloruro de propilmagnesio en el paso B y ácido 4-isobufenil borónico en el paso D como materiales de partida, sin separación quiral en el paso E. MS (ES): 473,4 [M-H]<sup>-</sup>, la estructura también se confirmó mediante RMN de protón.

## Ejemplo 78

*Ácido 3-{4-[1-(3'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

50



60 Paso A

*Ácido 4-[1-(4-bromo-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoico*

65 A una solución del éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-heptil)-benzoico (1760 mg, 7,04 mmol) en tolueno (70 ml) se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 2664 mg, 10,56 mmol) a 0°C, seguido por las adiciones de tributilfosfina (2,63 ml, 8,38 mmol) y 4-bromo-bencenotiol (1597 mg, 8,45 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se cargó sobre gel de sílice, se eluyó con hexanos

## ES 2 337 596 T3

con un gradiente desde acetato de etilo al 0% hasta acetato de etilo al 50% dando éster metílico del ácido 4-[1-(4-bromo-fenilsulfanil)-heptil]-benzoico. 1700 mg del producto de éster se capturaron en etanol (5 ml), se trataron con hidróxido de sodio (5N acuoso, 2 ml) durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se acidificó con HCl 5 N (2 ml), y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron y se concentraron dando 4-[1-(4-bromo-fenilsulfanil)-3-metil-heptil]-benzoico ácido (1700 mg).

### Paso B

10      *Éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenilsulfanil)-3-metil-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

A una mezcla de ácido 4-[1-(4-bromo-fenilsulfanil)-3-metil-heptil]-benzoico (1700 mg, 4,18 mmol) en cloruro de metileno (42 ml) se añadieron trietyl amina (1,75 ml, 12,53 mmol), DMAP (5,0 mg), éster metílico del ácido 3-amino-propiónico (875 mg, 6,27 mmol) y EDCI (2408 mg, 12,53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se cargó en gel de sílice, se eluyó con hexanos con un gradiente desde el 0% de acetato de etilo hasta el 100% de acetato de etilo dando éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenilsulfanil)-3-metil-heptil]-benzoilamino}-propiónico (1,640 mg).

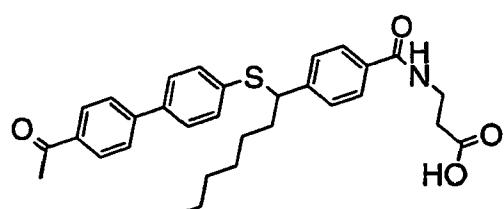
20      **Paso C**

*Ácido 3-{4-[3-metil-1-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

25      Éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenilsulfanil)-3-metil-heptil]-benzoilamino}-propiónico (100 mg, 0,2 mmol), carbonato de potasio (83 mg, 0,6 mmol), ácido 3-trifluorometoxifénil borónico (76 mg, 0,4 mmol) y tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (23 mg, 0,02 mmol) se pusieron en un matraz. Una vez la reacción se hubo purgado con N<sub>2</sub> varias veces, se añadió THF/H<sub>2</sub>O (20 ml/ 5 ml). La solución resultante se mantuvo a reflujo durante la noche, se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se acidificó con 1 N HCl (0,6 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron y se purificaron con HPLC en fase invertida para dar el compuesto del título (58 mg). MS (ES): 544,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 79

35      *Ácido 3-{4-[1-(4'-acetil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

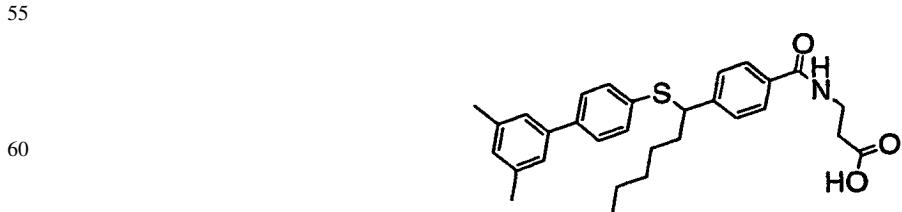


Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 78 ácido usando 4-acetilfenil borónico como reactivo en el paso C. MS (ES): 518,3 [M+H]<sup>+</sup>.

50      Ejemplo 80

*Ácido racémico 3-{4-[1-(3',4'-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico*

55



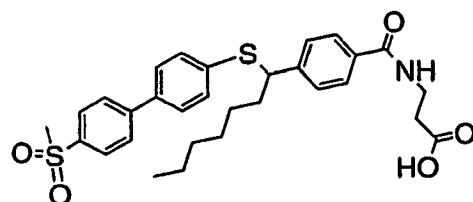
65      Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 78 usando ácido 3,4-dimetilfenil borónico como reactivo en el paso C. MS (ES): 504,3 [M+H]<sup>+</sup>.

ES 2 337 596 T3

Ejemplo 81

Ácido 3-{4-[1-(4'-metilsulfonil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico

5



Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 78 usando ácido 4-metilsulfonilfenil borónico como reactivo en el paso C. MS (ES): 554,3 [M+H]<sup>+</sup>.

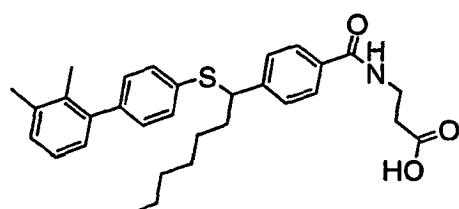
20

Ejemplo 82

Ácido 3-{4-[1-(2',3'-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico

25

30



Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 78 usando ácido 2,3-dimetilfenil borónico como reactivo en el paso C. MS (ES): 504,2 [M+H]<sup>+</sup>.

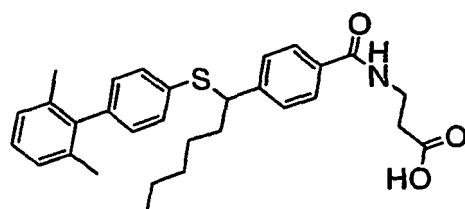
40

Ejemplo 83

Ácido 3-{4-[1-(2',6'-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico

45

50



Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 78 usando ácido 2,6-dimetilfenil borónico como reactivo en el paso C. MS (ES): 504,2 [M+H]<sup>+</sup>.

65

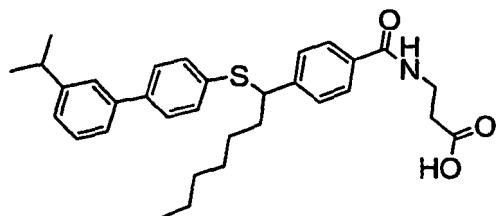
## Ejemplo 84

Ácido 3-{4-[1-(3'-isopropil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico

5

10

15



Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 78 usando ácido 3-isopropilfenil borónico como reactivo en el paso C. MS (ES): 518,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20

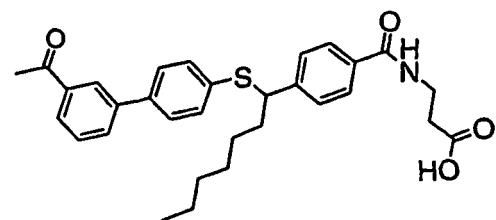
## Ejemplo 85

Ácido 3-{4-[1-(3'-acetil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico

25

30

35



Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 78 usando ácido 3-acetilfenil borónico como reactivo en el paso C. MS (ES): 518,3 [M+H]<sup>+</sup>.

40

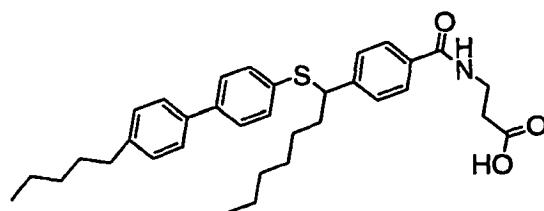
## Ejemplo 86

Ácido 3-{4-[1-(4'-pentil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico

45

50

55



Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 78 usando ácido 4-pentilfenil borónico como reactivo en el paso C. MS (ES): 546,3 [M+H]<sup>+</sup>.

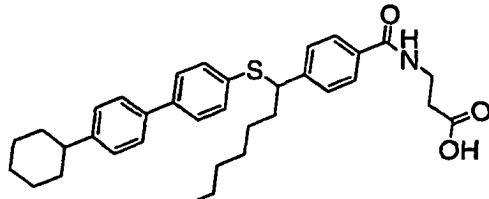
65

ES 2 337 596 T3

Ejemplo 87

*Ácido 3-{4-[1-(4'-ciclohexil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5



10

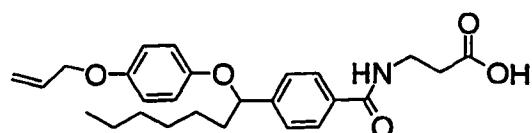
Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 78 usando ácido 4-ciclohexil-fenil borónico como reactivo en el paso C. MS (ES): 558,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Ejemplo 88

*Ácido 3-{4-[1-(4-aliloxi-fenoxy)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

25



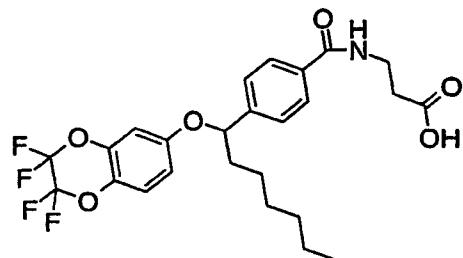
30

35 Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-aliloxi-fenol como reactivos en el paso A. MS (ES): 438,3 [M-H]<sup>-</sup>.

Ejemplo 89

*Ácido 3-{4-[1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

40



45

50 Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ol como reactivos en el paso A. MS (ES): 514,2 [M+H]<sup>+</sup>.

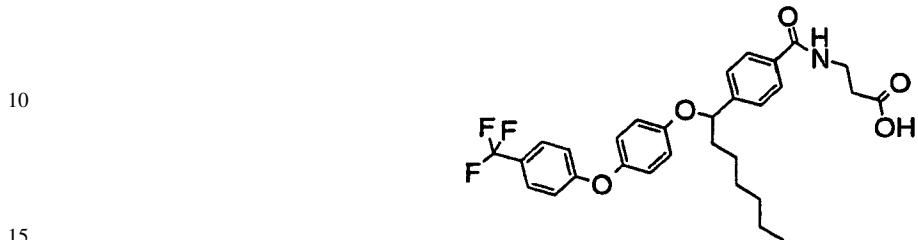
55

60

## Ejemplo 90

Ácido 3-{4-[1-[4-(4-trifluorometil-fenoxy)-fenoxy]-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico

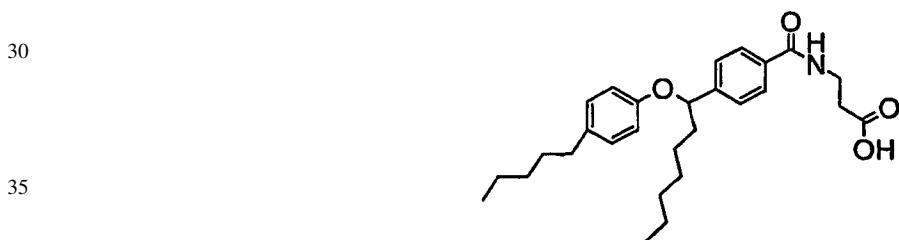
5



Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-(4-trifluorometil-fenoxy)-fenol como reactivos en el paso A. MS (ES): 544,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 91

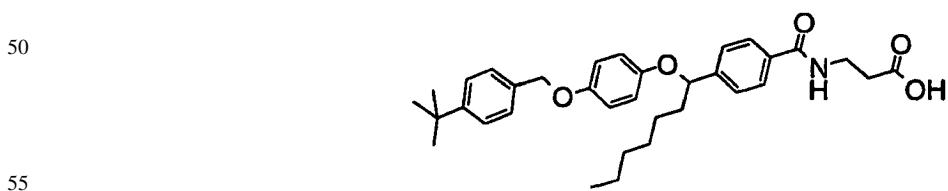
25 Ácido 3-{4-[1-(4-pentil-fenoxy)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico



40 Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 1 usando éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-pentilfenol como reactivos en el paso A. MS (ES): 454,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 92

45 Ácido 3-{4-[1-[4-(4-terc-butil-benciloxi)-fenoxy]-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico



## Paso 1

60 Se combinaron éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-aliloxi-fenoxy)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico (1,59 g, 3,51 mmol) y trifenil-fosfina tetraquis paladio (203 mg, 0,18 mmol) con tetrahidrofurano anhídrico (10 ml) en un matraz de fondo redondo bajo nitrógeno. Se añadió dietil amina (712 µl, 7,02 mmol) y la reacción se dejó agitando bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La reacción se controló mediante HPLC, y tras conversión completa, la reacción se detuvo con agua. La reacción se diluyó con dietil éter y se lavó con HCl 1 N, agua, y salmuera. La capa etérica se secó con sulfato de sodio anhídrico y se concentró. El éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-aliloxi-fenoxy)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico (1,47 g, 3,50 mmol) se obtuvo puro tras cromatografía en columna.

# ES 2 337 596 T3

## Paso 2

Al éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-hidroxi-fenoxy)-heptil]-benzoilamino}-propiónico (70 mg, 0,17 mmol) en dimiel formamida anhidra (1,0 ml) se añadió carbonato de cesio (110 mg, 0,34 mmol) en una porción. La mezcla se dejó agitar bajo nitrógeno a temperatura ambiente y se añadió bromuro de 4-terc-butil-bencilo. La reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante varias horas y se vigiló mediante HPLC. Tras el agotamiento del material de partida, la reacción se detuvo cuidadosamente con agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó, se secó, y se concentró. El éster metílico del ácido 3-(4-{1-[4-(4-terc-butil-benciloxi)-fenoxy]-heptil}-benzoilamino)-propiónico se purificó mediante cromatografía en columna.

10

## Paso 3

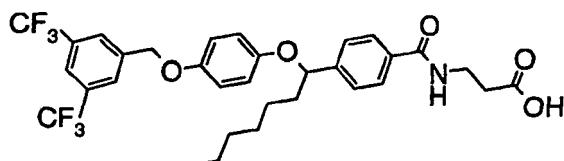
El éster metílico del ácido 3-(4-{1-[4-(4-terc-butil-benciloxi)-fenoxy]-heptil}-benzoilamino)-propiónico se disolvió en THF (1,0 ml) y se añadió NaOH 5N (1,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno y se vigiló mediante HPLC. Y tras conversión completa, la reacción se neutralizó con 5N HCl (1,0 ml), se diluyó con dietil éter y agua. Las dos fases se separaron y la capa orgánica se lavó, se secó, y se concentró para dar el compuesto del título (80 mg, 0,15 mmol). MS (ES): 544,2 [M-H]<sup>-</sup>.

20

## Ejemplo 93

### *Ácido 3-(4-{1-[4-(3,5-bistrifluorometil-benciloxi)-fenoxy]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico*

25



30

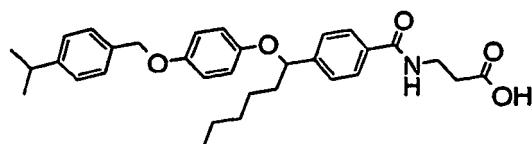
Este compuesto se fabricó de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 92 usando bromuro de 3,5-bistrifluorometil-bencilo MS (ES): 624,2 [M-H]<sup>-</sup>.

35

## Ejemplo 94

### *Ácido 3-(4-{1-[4-(4-isopropil-benciloxi)-fenoxy]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico*

40



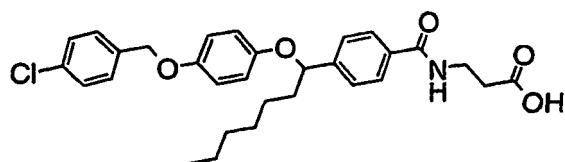
45

Este compuesto se fabricó de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 92 usando bromuro de 4-isopropilbencilo MS (ES): 530,2 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 95

### *Ácido 3-(4-{1-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenoxy]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico*

60



65

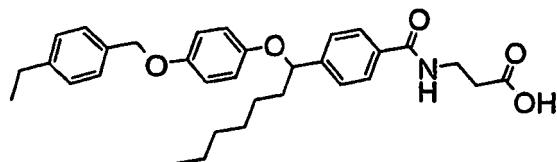
Este compuesto se fabricó de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 92 usando bromuro de 4-clorobencilo MS (ES): 522,2 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 96

Ácido 3-(1-[4-(4-etil-benciloxi)-fenoxi]-heptil)-benzoilamino)-propiónico racémico

5

10

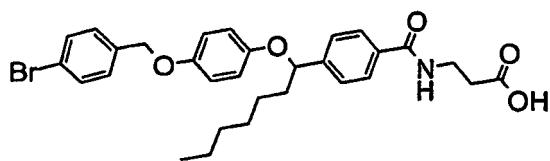


Este compuesto se fabricó de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 92 usando bromuro de 4-etilbencilo MS (ES): 516,3 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 97

20 Ácido 3-(1-[4-(4-bromo-benciloxi)-fenoxi]-heptil)-benzoilamino)-propiónico racémico

25



30 Este compuesto se fabricó de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 92 usando bromuro de 4-bromo-bencilo. MS (ES): 566,2 [M-H]<sup>-</sup>.

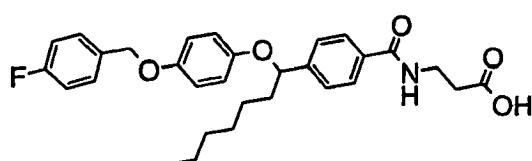
## Ejemplo 98

35

Ácido 3-(1-[4-(4-fluoro-benciloxi)-fenoxi]-heptil)-benzoilamino)-propiónico racémico

40

45



Este compuesto se fabricó de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 92 usando bromuro de 4-fluorobencilo. MS (ES): 506,2 [M-H]<sup>-</sup>.

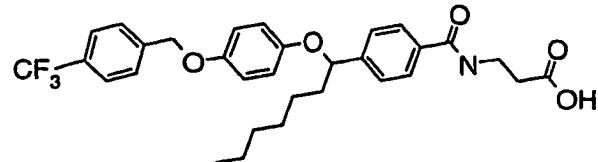
## Ejemplo 99

50

Ácido 3-(1-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenoxi]-heptil)-benzoilamino)-propiónico racémico

55

60



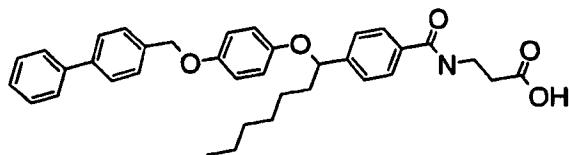
Este compuesto se fabricó de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 92 usando bromuro de 4-trifluorometilbencilo. MS (ES): 556,3 [M-H]<sup>-</sup>.

ES 2 337 596 T3

Ejemplo 100

*Ácido 3-(1-[4-(4-fenil-benciloxi)-fenoxi]-heptil)-benzoilamino)-propiónico racémico*

5



10

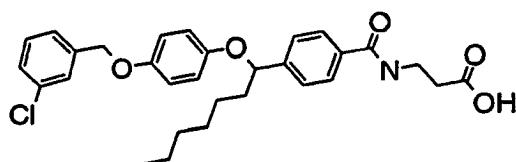
Este compuesto se fabricó de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 92 usando bromuro de 4-fenilbencilo. MS (ES): 564,3 [M-H]<sup>-</sup>.

15

Ejemplo 101

*Ácido 3-(1-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenoxi]-heptil)-benzoilamino)-propiónico racémico*

25



30

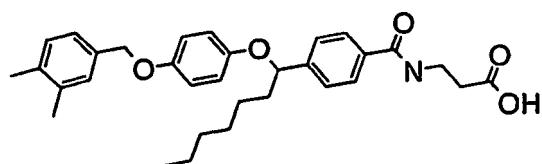
Este compuesto se fabricó de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 92 usando 3-clorobencilio bromuro de. MS (ES): 522,2 [M-H]<sup>-</sup>.

Ejemplo 102

35

*Ácido 3-(1-[4-(3,4-dimetil-benciloxi)-fenoxi]-heptil)-benzoilamino)-propiónico racémico*

40



45

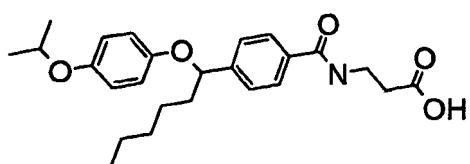
Este compuesto se fabricó de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 92 usando 3,4-dimetilbencilio bromuro de como reactivo. MS (ES): 516,3 [M-H]<sup>-</sup>.

50

Ejemplo 103

*Ácido 3-(1-[4-(4-isopropoxifenoxy)-fenoxi]-heptil)-benzoilamino)-propiónico racémico*

55



60

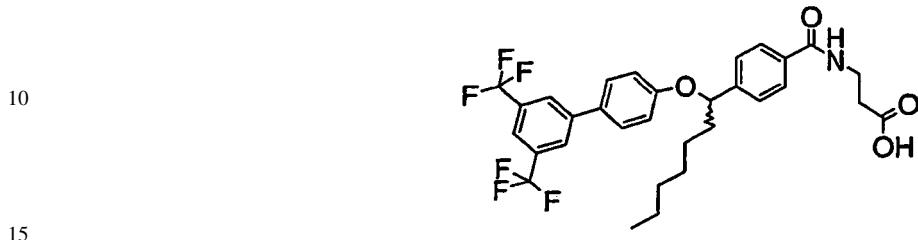
Este compuesto se fabricó de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 92 usando 4-yoduro de isopropilo. MS (ES): 440,2 [M-H]<sup>-</sup>.

65

## Ejemplo 104

Ácido 3-{4-[1-(3',5'-bistrifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico

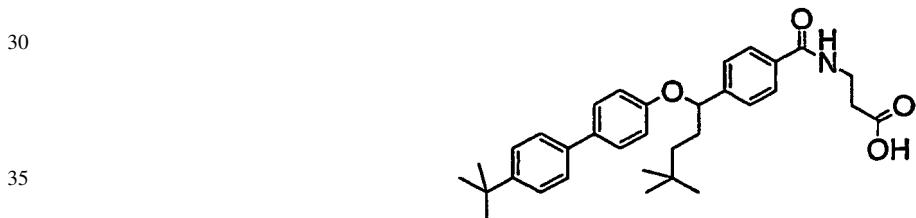
5



Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromofenol como reactivos en el paso A y ácido 3,5-bitrifluorometilfenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 594,2 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 105

25 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico

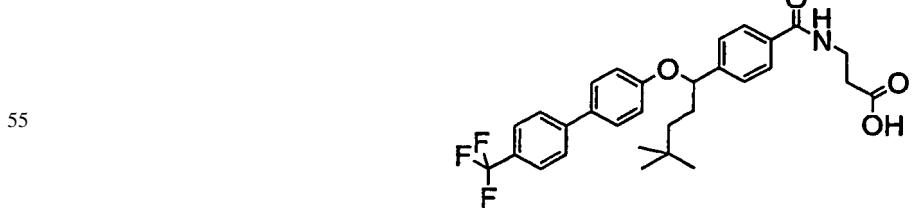


40 Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando 4'-terc-butil-bifenil-4-ol y éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoico en el paso A como materiales de partida. MS (ES): 516,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 106

Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico

50



60 Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol y éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoico en el paso A como materiales de partida. MS (ES): 526,2 [M-H]<sup>-</sup>.

65

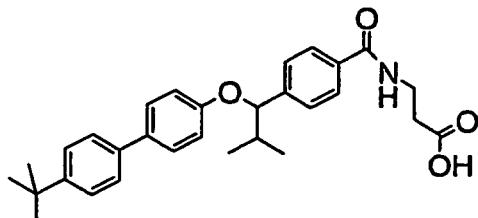
ES 2 337 596 T3

Ejemplo 107

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico

5

10



15

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando 4'-terc-butil-bifenil-4-ol y éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-benzoico en el paso A como materiales de partida. MS (ES): 474,2 [M+H]<sup>+</sup>.

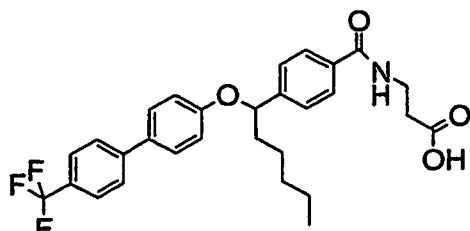
20

Ejemplo 108

25 Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico

30

35



40

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol y éster metílico del ácido 4-(1-hidroxihexil)-benzoico en el paso A como materiales de partida. MS (ES): 512,3 [M-H]<sup>-</sup>.

45

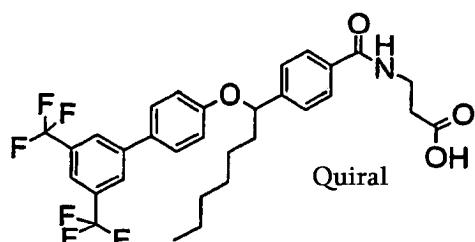
Ejemplo 109

Ácido 3-{4-[1-(3',5'-bistrifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

50

55

60



Separación quiral:

65 El éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-benciloxi-fenoxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico se resolvió en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Se eluyó con alcohol de isopropilo/heptano (15/85) y se concentraron las fracciones para dar un enantiómero purificado del éster (isómero 1, >99% ee). La hidrólisis del enantiómero purificado del éster proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): 594,2 [M-H]<sup>-</sup>.

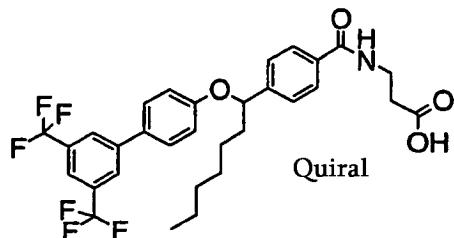
ES 2 337 596 T3

Ejemplo 110

*Ácido 3-{4-[1-(3',5'-bistrifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

5

10



15

20

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 109 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(3',5'-bistrifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm) se eluyó con alcohol de isopropilo/heptano (15/85). MS (ES): 594,2 [M-H]<sup>-</sup>.

25

Ejemplo 111

*Ácido 3-{4-[1-(4-terc-butil-fenoxy)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

y

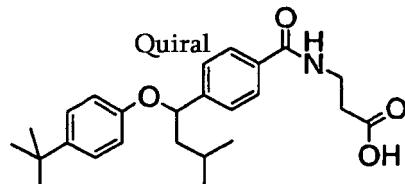
Ejemplo 112

30

*Ácido 3-{4-[1-(4-terc-butil-fenoxy)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

35

40



45

Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 109 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-terc-butil-fenoxy)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm), se eluyó con metanol (100%). Isómero 1 MS (ES): 412,3 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 412,3 [M+H]<sup>+</sup>.

50

Ejemplo 113  
*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

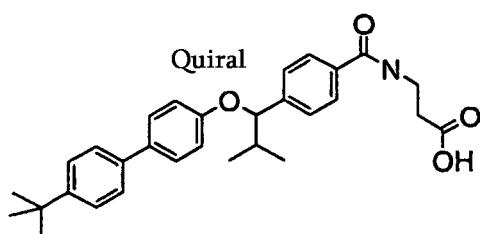
o

Ejemplo 114

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

60

65



Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 109 resolviendo el racémico éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm), se eluyó con alcohol de isopropiloheptano (50/50). Isómero 1 MS (ES): 474,2 [M+H]<sup>+</sup>. Isómero 2 MS (ES): 474,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5

## Ejemplo 115

Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

10

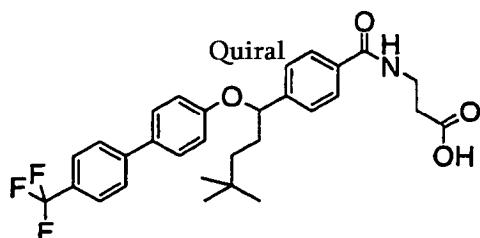
y

## Ejemplo 116

Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2

20

25



30

Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 109 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm), se eluyó con Alcohol Propílico (100%). Isómero 1 MS (ES): 526,2 [M-H]<sup>-</sup>. Isómero 2 MS (ES): 526,2 [M-H]<sup>-</sup>.

35

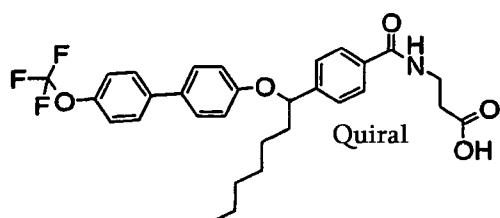
## Ejemplo 117

Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

40

45

50



## Paso A

55

Ácido 4-[1-(4-bromo-fenoxil)-heptil]-benzoico racémico

A una solución del éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico (1800 mg, 7,2 mmol) en tolueno (72 ml) se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 2725 mg, 10,8 mmol) a 0°C, seguido por las adiciones de tributilfosfina (2,69 ml, 10,8 mmol) y 4-bromo-fenol (1503 mg, 8,64 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se cargó sobre gel de sílice, se eluyó con hexanos con un gradiente desde acetato de etilo al 0% hasta acetato de etilo al 50% dando éster metílico del ácido 4-[1-(4-bromo-fenoxil)-heptil]-benzoico. 1900 mg del producto de éster se capturaron en etanol (5 ml), se trataron con hidróxido de sodio (5N acuoso, 2 ml) durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se acidificó con HCl 5 N (2 ml), y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron y se concentraron dando ácido 4-[1-(4-bromo-fenoxil)-heptil]-benzoico (1800 mg).

## Paso B

*Éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5 A una mezcla de ácido 4-[1-(4-bromo-fenoxil)-heptil]-benzoico (1700 mg, 4,35 mmol) en cloruro de metileno (43 ml) se añadieron trietil amina (1,82 ml, 13,4 mmol), DMAP (5,0 mg), éster metílico del ácido 3-amino-propiónico (910 mg, 6,52 mmol) y EDCI (2507 mg, 13,04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se cargó en gel de sílice, se eluyó con hexanos con un gradiente desde el 0% de acetato de etilo hasta el 100% de acetato de etilo dando el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico (1660 mg).

## Paso C

15 *Éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, isómeros 1 y 2*

El éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico se resolvió en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm). Se eluyó con alcohol de isopropiloheptano (50/50) y las fracciones se concentraron para dar un enantiómero purificado del éster (isómero 1, 99,5% ee, isómero 2, 94,6% ee).

## Paso D

25 *Éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

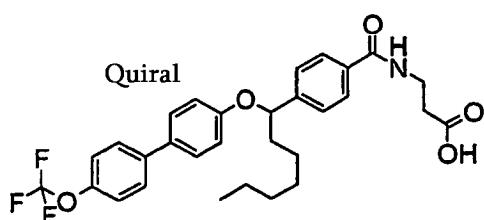
El éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico (isómero 1, 100 mg, 0,21 mmol), carbonato de potasio (85 mg, 0,63 mmol), ácido 4-trifluorometoxifenil borónico (86 mg, 0,42 mmol) y tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (24 mg, 0,021 mmol) se pusieron en un matraz. Despues que se purgó la reacción con N<sub>2</sub> varias veces, se añadió THF/H<sub>2</sub>O (20 ml/5 ml). La solución resultante se mantuvo a reflujo durante la noche, se concentró y acidificó mediante HCl 1 N (0,6 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se purificaron mediante HPLC en fase inversa para dar el compuesto del título (40 mg). MS (ES): 526,2 [M-H]<sup>-</sup>.

## 35 Ejemplo 118

## Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2

40

45



50

Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 117 usando el isómero 2 del éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico como material de partida en el paso D. MS (ES): 526,2 [M-H]<sup>-</sup>.

60

65

ES 2 337 596 T3

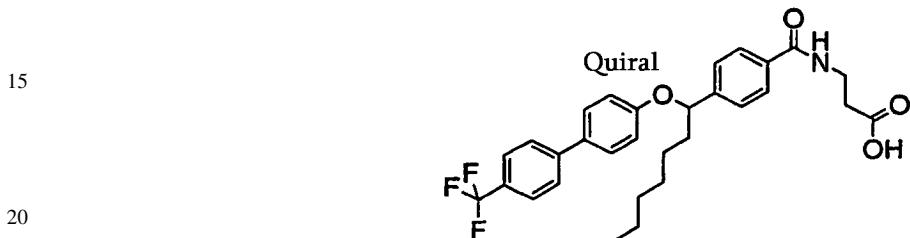
Ejemplo 119

*Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

5 o

Ejemplo 120

10 *Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*



25 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 117 usando el isómero 2 del éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico y ácido trifluorometilfenil borónico como materiales de partida en el paso D. Isómero 1 MS (ES): 528,3 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 528,3 [M+H]<sup>+</sup>.

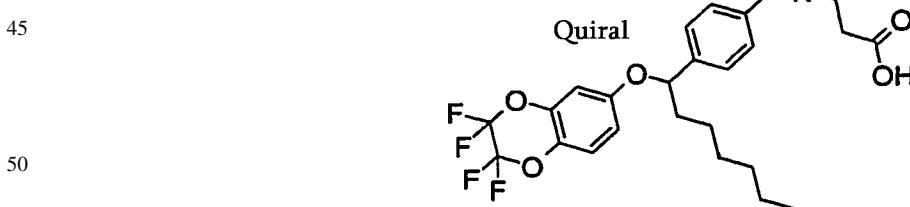
30 Ejemplo 121

*Ácido 3-{4-[1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero*

35 y

Ejemplo 122

40 *Ácido 3-{4-[1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-heptil]benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*



55 Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 109 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm), se eluyó con Alcohol Propílico/Heptano (15/85). Isómero 1 MS (ES): 512,3 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS (ES): 514,2 [M+H]<sup>+</sup>.

60

65

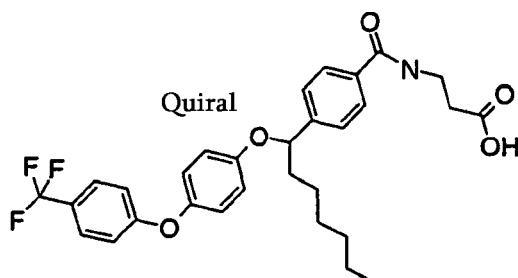
Ejemplo 123

Ácido 3-(4-{1-[4-(4-trifluorometil-fenoxy)-fenoxy]-heptil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1

5 y

Ejemplo 124

10 Ácido 3-(4-{1-[4-(4-trifluorometil-fenoxy)-fenoxy]-heptil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2



Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 109 resolviendo el éster metílico del ácido 3-(4-{1-[4-(4-trifluorometil-fenoxy)-fenoxy]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm) se eluyó con Alcohol Propílico/Heptano (15/85). Isómero 1 MS (ES): 542,3 [M-H]<sup>-</sup>. Isómero 2 MS (ES): 542,3 [M-H]<sup>-</sup>.

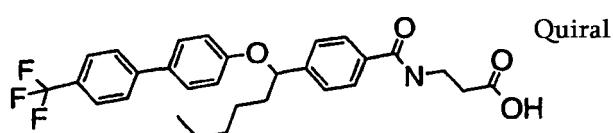
Ejemplo 125

30 Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

y

35 Ejemplo 126

Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



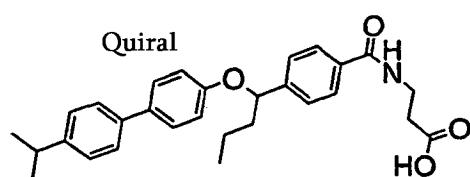
45 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 109 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralcel OJ-H (4,6 x 150 mm), se eluyó con MeOH (100%). Isómero 1 MS (ES): 512,3 [M-H]<sup>-</sup>. Isómero 2 MS (ES): 512,3 [M-H]<sup>-</sup>.

50

Ejemplo 127

Ácido 3-(4-{1-[4'-isopropil-bifenil-4-ilsulfanil]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1

55



65 Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 117 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-butil)-benzoico como material de partida en el paso A y ácido 4-isopropifenilborónico como reactivo en el paso D. MS (ES): 460,2 [M+H]<sup>+</sup>.

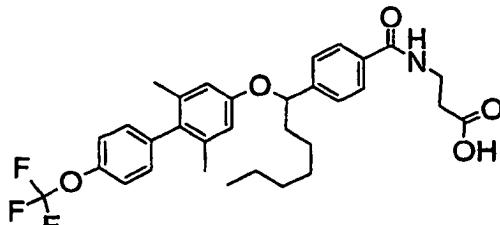
# ES 2 337 596 T3

Ejemplo 128

*Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5

10



15

Paso A

20

*Ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxil)-heptil]-benzoico racémico*

A una solución del éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico (1000 mg, 4,0 mmol) en tolueno (40 ml) se añadió 1,1'-(azodicarbonilo)dipiperidina (ADDP, 1514 mg, 6,0 mmol) a 0°C, seguido por las adiciones de tributilfosfina (1,49 ml, 6,0 mmol) y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol (965 mg, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se cargó sobre gel de sílice, se eluyó con hexanos con un gradiente desde acetato de etilo al 0% hasta acetato de etilo al 50% dando éster metílico del ácido 4-[1-(4-bromo-fenoxil)-heptil]-benzoico. El producto de éster (1800 mg) se capturó en etanol (5 ml), se trató con hidróxido de sodio (5N acuoso, 5 ml) durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se acidificó con HCl 5 N (5 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron y se concentraron dando 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxil)-heptil]-benzoico ácido (1790 mg).

25

30

Paso B

35

*Éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

A una mezcla de ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxil)-heptil]-benzoico (1790 mg, 4,27 mmol) en cloruro de metileno (43 ml) se añadieron trietil amina (1,79 ml, 12,82 mmol), DMAP (5,0 mg), éster metílico del ácido 3-amino-propiónico (895 mg, 6,4 mmol) y EDCI (2463 mg, 12,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se cargó en gel de sílice, se eluyó con hexanos con un gradiente desde el 0% de acetato de etilo hasta el 100% de acetato de etilo dando éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico (945 mg).

45

Paso C

50

*Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

55

El éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico (isómero 1,100 mg, 0,2 mmol), fluoruro de potasio (35 mg, 0,6 mmol), ácido 4-trifluorometoxilfenil borónico (83 mg, 0,4 mmol) y tetraquis (trifenilfosfina)paladio (23 mg, 0,02 mmol) se pusieron en un matraz. Después que se purgó la reacción con N<sub>2</sub> varias veces, se añadió tolueno/H<sub>2</sub>O (20 ml/5 ml). La solución resultante se mantuvo a reflujo durante la noche, se cargó en gel de sílice, se eluyó con hexano y acetato de etilo para dar ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, (105 mg).

50

Paso D

60

*Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico*

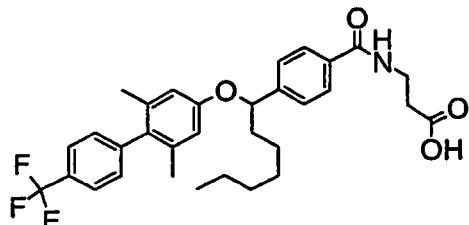
A una mezcla de éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico (105 mg) en metanol (2 ml) se añadió hidróxido de sodio (5 N acuoso, 0,5 ml) y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y acidificó mediante HCl 5 N (0,5 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio. La concentración dio el compuesto del título (114 mg). MS (ES): 572,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 129

*Ácido 3-{1-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5

10



15

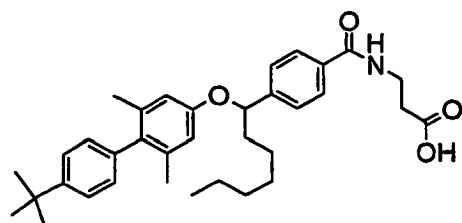
Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 usando ácido 4-trifluorometilfenil borónico como reactivo en el paso C. MS (ES): 554,2 [M-H]<sup>-</sup>.

## 20 Ejemplo 130

*Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

25

30



35

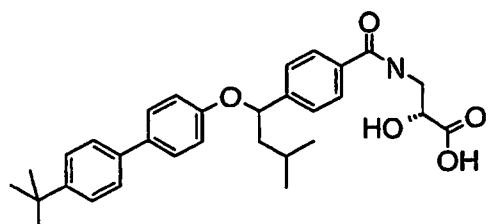
Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 usando ácido 4-terc-butilfenil borónico como reactivo en el paso C. MS (ES): 542,3 [M-H]<sup>-</sup>.

## 40 Ejemplo 131

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2(R)-hidroxi-propiónico*

45

50



55

*Ácido 4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoico*

60

65

A una solución del racémico éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico (300 mg, 1,35 mmol) en tolueno (14 ml) se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 512 mg, 2,03 mmol) a 0°C, seguido por la adición de tributilfosfina (0,5 ml, 2,03 mmol) y 4'-terc butil-bifenil-4-ol (367 mg, 1,62 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se cargó sobre gel de sílice, se eluyó con hexanos con un gradiente desde acetato de etilo al 0% hasta acetato de etilo al 50% dando éster metílico del ácido 4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoico. El producto éster se recogió en etanol (5 ml), se trató con hidróxido de sodio (5N acuoso, 1 ml) durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se diluyó con acetato de etilo, se acidificó con HCl 5 N (1 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron y se concentraron dando ácido 4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoico (400 mg).

# ES 2 337 596 T3

## Paso B

### *Éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2(R)-hidroxi-propiónico*

5 A una mezcla de ácido 4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoico (120 mg) en cloruro de metileno (3 ml) se añadieron trietil amina (0,12 ml, 0,87 mmol), DMAP (5 mg), éster metílico del ácido 3-Amino-2(R)-hidroxi-propiónico (67,3 mg, 0,43 mmol) y EDCI (166 mg, 0,87 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se cargó en gel de sílice, se eluyó con hexanos con un gradiente desde el 0% de acetato de etilo hasta el 100% de acetato de etilo dando éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2(R)-hidroxipropiónico (60 mg).

## 15 Paso C

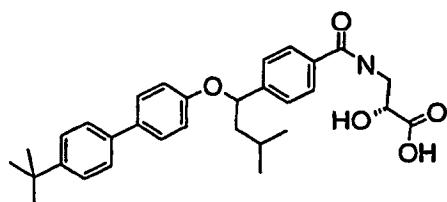
### *Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2(R)-hidroxi-propiónico*

20 A una mezcla de éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2(R)-hidroxipropiónico (60 mg, 0,12 mmol) en metanol (2 ml) se añadió hidróxido de sodio (5 N acuoso, 0,5 ml) y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y acidificó mediante HCl 5 N (0,5 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio. La concentración dio el compuesto del título (63 mg). MS (ES): 504,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## 25 Ejemplo 132

### *Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2(S)-hidroxi-propiónico*

30



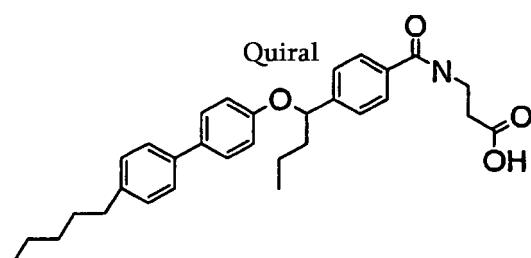
40

Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 131 usando el éster metílico del ácido 3-amino-2(S)-hidroxi-propiónico como reactivo en el paso B. MS (ES): 504,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 45 Ejemplo 133

### *Ácido 3-{4-[1-(4'-pentil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

50



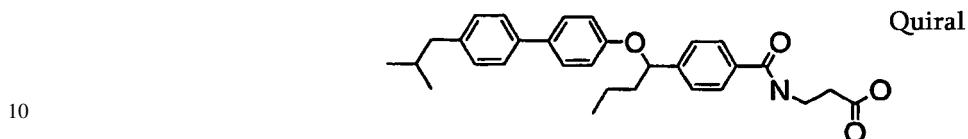
60

Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 117 usando el isómero 1 del éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-pentilfenilborónico como materiales de partida en el paso D. MS (ES): 488,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 134

Ácido 3-{4-[1-(4'-isobutil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

5



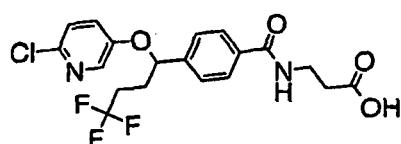
15 Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 117 usando el isómero 1 del éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-isobutilfenilborónico como materiales de partida en el paso D. MS (ES): 472,2 [M-H]<sup>-</sup>.

## 20 Ejemplo 135

Ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico

25

30



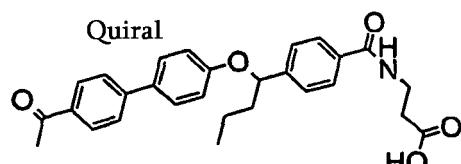
35 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 62 comenzando a partir del éster metílico del ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico. MS: 429,2 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 136

40 Ácido 3-{4-[1-(4'-acetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

45

50



55 Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 117 usando el isómero 1 del éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-acetilfenilborónico como materiales de partida en el paso D. MS (ES): 458,3 [M-H]<sup>-</sup>.

60

65

Ejemplo 137

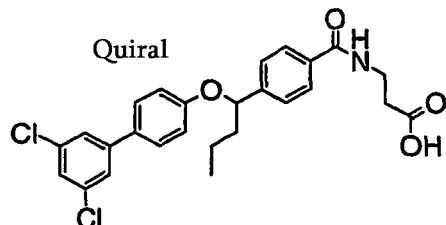
Ácido 3-{4-[1-(3',5'-dicloro-bifenil-1-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

5 y

Ejemplo 138

10 Ácido 3-{4-[1-(3',5'-dicloro-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2

15



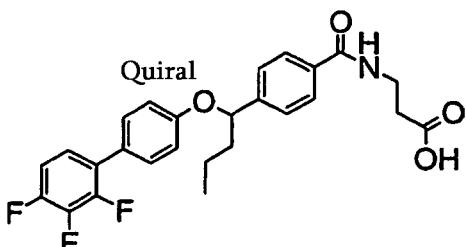
20

Estos compuestos se fabrican de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 117 usando el isómero 1 del éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxy)-butil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 3',5'-diclorofenilborónico como materiales de partida en el paso D. Isómero 1 MS (ES): 484,2 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS (ES): 486,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 139

30 Ácido 3-{4-[1-(2',3',4'-trifluoro-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

35



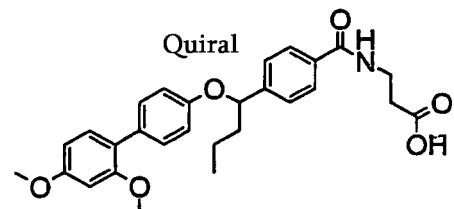
40

45 Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 117 usando el isómero 1 del éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxy)-butil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 2',3',4'-trifluorofenilborónico como materiales de partida en el paso D. MS (ES): 472,2 [M+H]<sup>+</sup>.

50 Ejemplo 140

Ácido 3-{4-[1-(2',4'-dimetoxi-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

55



60

65 Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 117 usando el isómero 1 del éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxy)-butil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 2',4'-dimetoxifenilborónico como materiales de partida en el paso D. MS (ES): 478,3 [M+H]<sup>+</sup>.

ES 2 337 596 T3

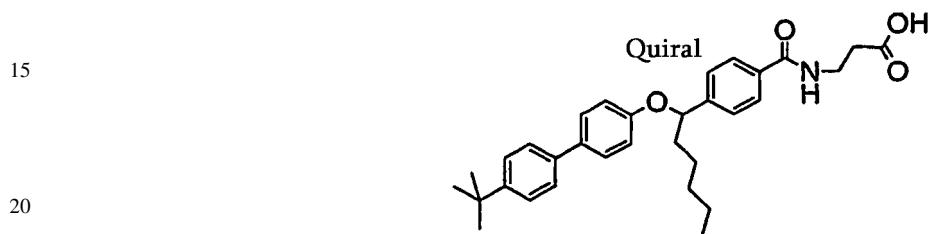
Ejemplo 141

Ácido 3-{4-[1-(4'-t-butil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

5 y

Ejemplo 142

10 Ácido 3-{4-[1-(4'-t-butil-bifenil4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



25 Estos compuestos se fabrican de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-t-butil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 502,2 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 502,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 143

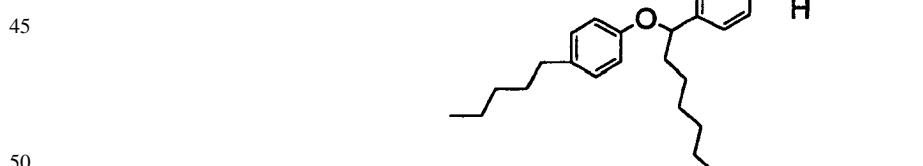
Ácido 3-{4-[1-(4'-pentilfenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

35 y

Ejemplo 144

Ácido 3-{4-[1-(4'-pentilfenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2

40



55 Estos compuestos se fabrican de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-pentilfenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1MS (ES): 454,2 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 454,2 [M+H]<sup>+</sup>.

60

65

ES 2 337 596 T3

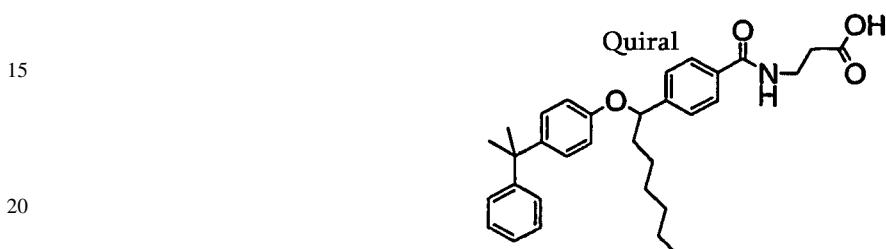
Ejemplo 145

*Ácido 3-(4-{1-[4-(1-metil-1-fenil-etil)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1*

5 y

Ejemplo 146

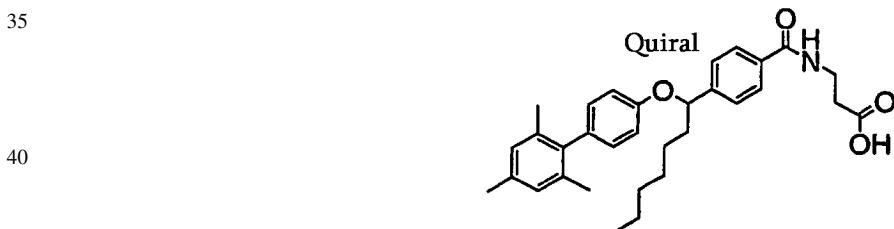
10 *Ácido 3-(4-{1-[4-(1-metil-1-fenil-etil)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2*



25 Estos compuestos se fabrican de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-(4-{1-[4-(1-metil-1-fenil-etil)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 502,2 [M+H]<sup>+</sup>. Isómero 2 MS (ES): 502,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 147

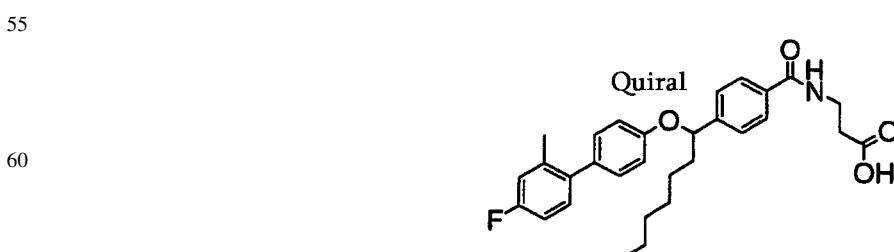
*Ácido 3-{4-[1-(2',4',6'-trimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*



45 Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 117 usando el isómero 1 del éster metílico del ácido del 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 2',4',6'-trimetilfenilborónico como materiales de partida en el paso D. MS (ES): 502,2 [M+H]<sup>+</sup>.

50 Ejemplo 148

*Ácido 3-{4-[1-(4'-fluoro-2'-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

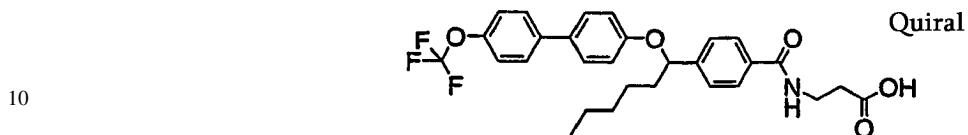


65 Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 117 usando el isómero 1 del éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-fluoro-2-metil-fenilborónico como materiales de partida en el paso D. MS (ES): 492,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 149

*Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

5

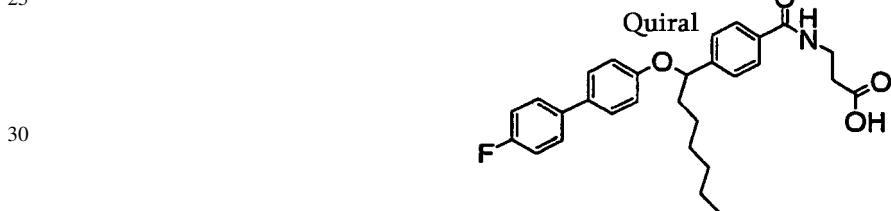


15 Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 117 usando el isómero 1 del éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-trifluorometoxi-fenilborónico como materiales de partida en el paso D. MS (ES): 530,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 20 Ejemplo 150

*Ácido 3-{4-[1-(4'-fluoro-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

25



35

Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 117 usando el isómero 1 del éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-trifluorometoxi-fenilborónico como materiales de partida en el paso D. MS (ES): 476,2 [M-H]<sup>-</sup>.

40

## Ejemplo 151

*Ácido 3-{4-[ciclopropil-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

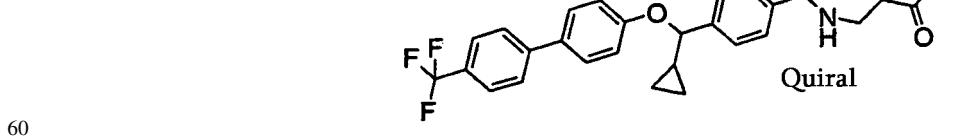
45

y

## Ejemplo 152

50 *Ácido 3-{4-[ciclopropil-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

55



65

Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido racémico 3-{4-[ciclopropil-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propiónico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 482,2 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS (ES): 482,2 [M-H]<sup>-</sup>.

ES 2 337 596 T3

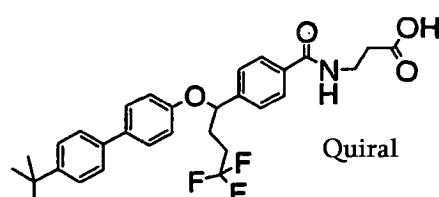
Ejemplo 153

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

5 y

Ejemplo 154

10 *Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

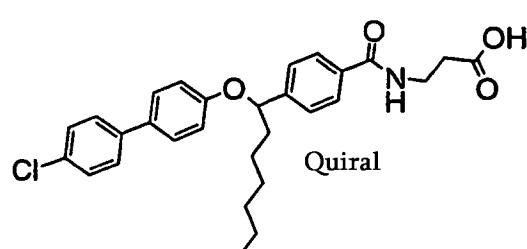


20 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 528,3 [M+H]<sup>+</sup>. Isómero 2 MS (ES): 528,3 [M-H]<sup>+</sup>.

25

Ejemplo 155

30 *Ácido 3-{4-[1-(4'-cloro-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*



40

Este compuesto se fabricó de una manera sustancialmente similar a la del Ejemplo 117 usando el isómero 1 del éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-clorofenilborónico como materiales de partida en el paso D. MS (ES): 492,3 [M-H]<sup>-</sup>.

45

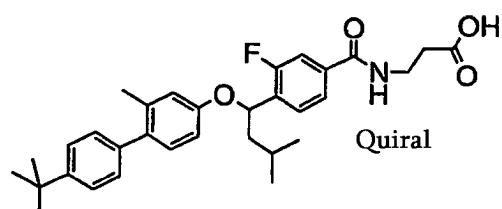
Ejemplo 156

50 *Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

y

Ejemplo 157

55 *Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*



65

## ES 2 337 596 T3

Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido racémico 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 520,2 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 520,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5

Ejemplo 158

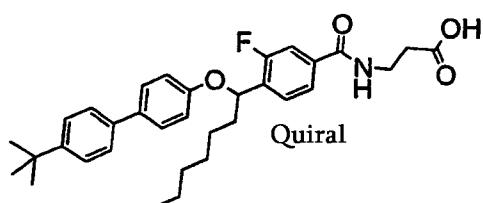
Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

10 y

Ejemplo 159

15 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2

20



25

30 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 534,2 [M+H]<sup>+</sup>. Isómero 2 MS (ES): 534,2 [M+H]<sup>+</sup>.

35

Ejemplo 160

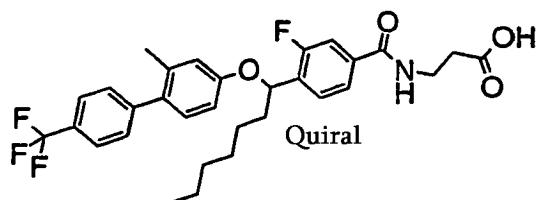
Ácido 3-{3-fluoro-4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

40 y

Ejemplo 161

45 Ácido 3-{3-fluoro-4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2

50



55

60 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{3-fluoro-4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 560,2 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 560,2 [M+H]<sup>+</sup>.

65

ES 2 337 596 T3

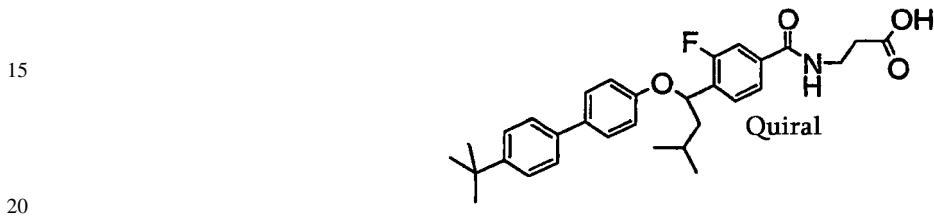
Ejemplo 162

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

5 y

Ejemplo 163

10 *Ácido 3-(4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-3-fluoro-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2*



25 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 506,2 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 506,2 [M+H]<sup>+</sup>.

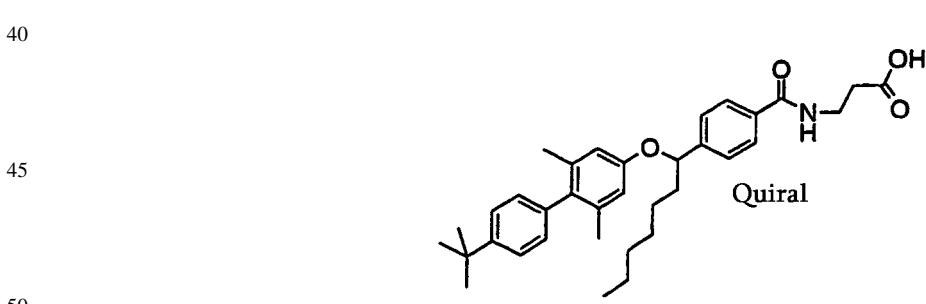
Ejemplo 164

30 *Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

y

35 Ejemplo 165

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*



55 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 544,2 [M+H]<sup>+</sup>. Isómero 2 MS (ES): 544,2 [M+H]<sup>+</sup>.

60

65

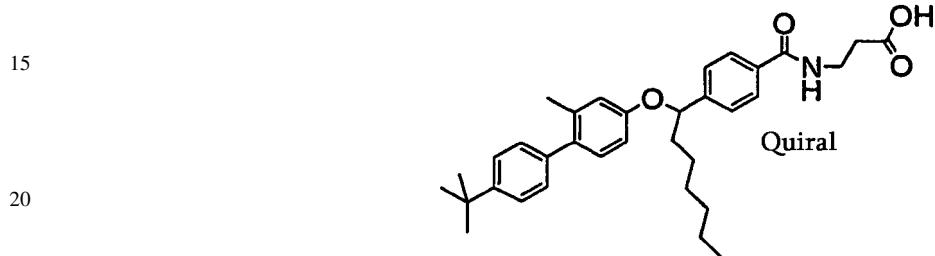
Ejemplo 166

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

5 y

Ejemplo 167

10 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



25 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 530,5 [M+H]<sup>+</sup>. Isómero 2 MS (ES): 530,5 [M+H]<sup>+</sup>.

30

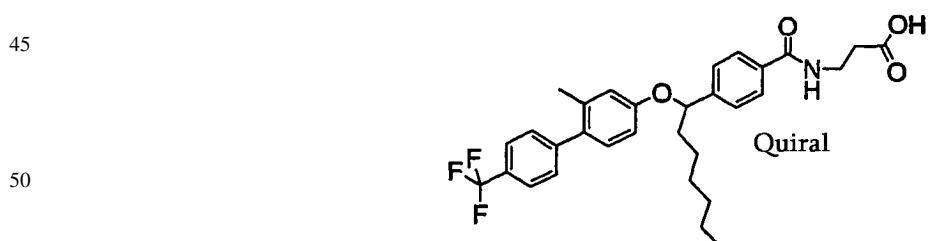
Ejemplo 168

Ácido 3-{4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

35 y

Ejemplo 169

40 Ácido 3-{4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



55

Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 540,3 [M-H]<sup>-</sup>. Isómero 2 MS (ES): 540,3 [M-H]<sup>-</sup>.

60

65

# ES 2 337 596 T3

Ejemplo 170

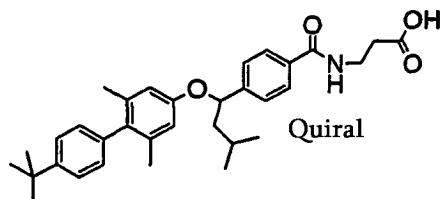
*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

5 y

Ejemplo 171

10 *Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

15



20

Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 516,3 [M+H]<sup>+</sup>. Isómero 2 MS (ES): 516,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 172

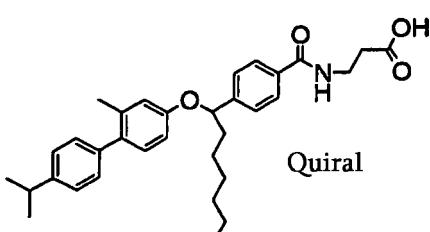
30 *Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

y

35 Ejemplo 173

*Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

40



45

Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 514,2 [M-H]<sup>-</sup>. Isómero 2 MS (ES): 516,3 [M+H]<sup>+</sup>.

60

65

ES 2 337 596 T3

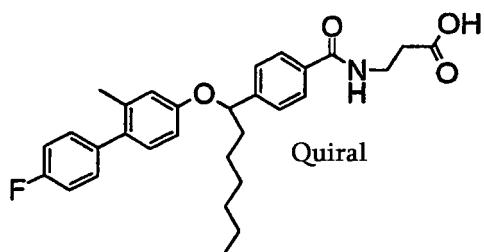
Ejemplo 174

Ácido 3-{4-[1-(4'-fluoro-2-metil-bifenil-4-iloxi)heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

5 y

Ejemplo 175

10 Ácido 3-{4-[1-(4'-fluoro-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



25 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-fluoro-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 492,3 [M+H]<sup>+</sup>. Isómero 2 MS (ES): 490,2 [M-H]<sup>-</sup>.

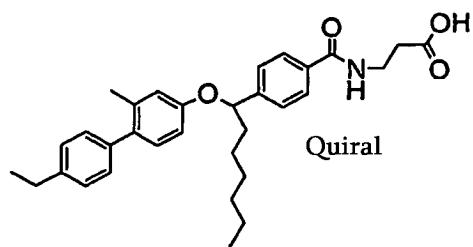
30 Ejemplo 176

Ácido 3-{4-[1-(4'-etil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

35 y

Ejemplo 177

40 Ácido 3-{4-[1-(4'-etil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



55 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-etil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 502,2 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 502,2 [M-H]<sup>-</sup>.

60

65

ES 2 337 596 T3

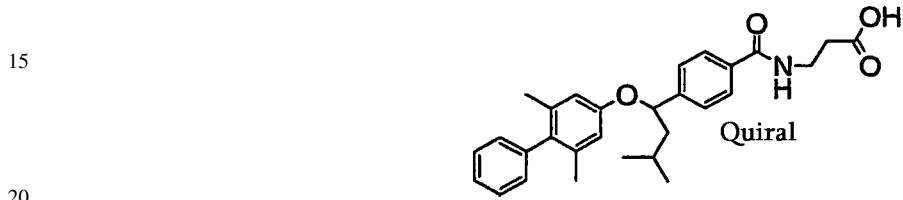
Ejemplo 178

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

5 y

Ejemplo 179

10 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una 25 columna Chiralcel OJ (4,6 x 250 mm). Isómero 1 MS (ES): 458,3 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS (ES): 458,3 [M-H]<sup>-</sup>.

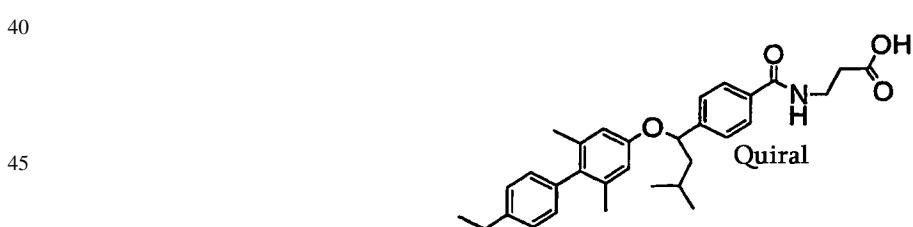
Ejemplo 180

30 Ácido 3-{4-[1-(4'-etil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

y

35 Ejemplo 181

Ácido 3-{4-[1-(4'-etil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, isómero 2



50 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-etil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralcel OJ (4,6 x 250 mm). Isómero 1 MS (ES): 488,3 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 488,3 [M+H]<sup>+</sup>.

55

60

65

ES 2 337 596 T3

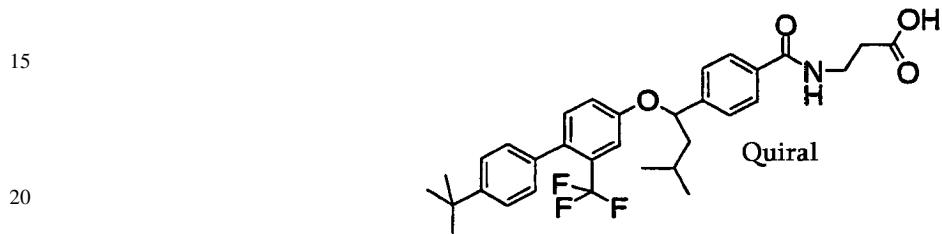
Ejemplo 182

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

5 y

Ejemplo 183

10 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butyl]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



25 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 556,3 [M+H]<sup>+</sup>. Isómero 2 MS (ES): 556,3 [M+H]<sup>+</sup>.

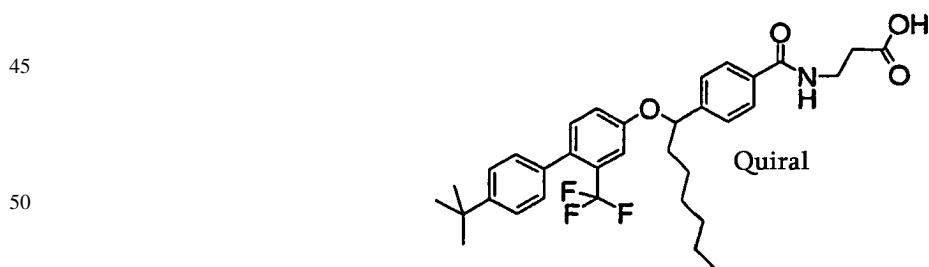
30 Ejemplo 184

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

35 y

Ejemplo 185

40 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



55 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 584,2 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 584,2 [M+H]<sup>+</sup>.

60

65

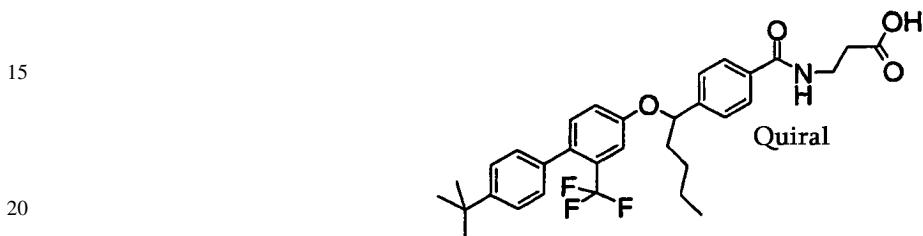
Ejemplo 186

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

5 y

Ejemplo 187

10 *Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*



25 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 556,3 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 556,3 [M+H]<sup>+</sup>.

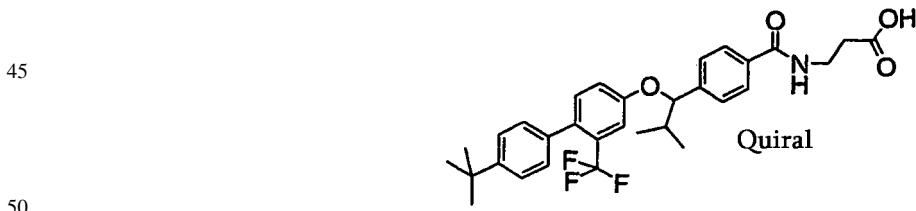
30 Ejemplo 188

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

35 y

Ejemplo 189

40 *Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*



55 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metilpropil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 542,3 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 542,3 [M+H]<sup>+</sup>.

60

65

# ES 2 337 596 T3

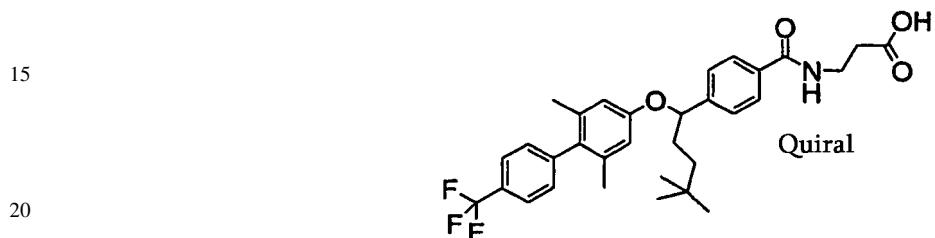
Ejemplo 190

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

5 y

Ejemplo 191

10 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



25 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 556,3 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 556,3 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 192

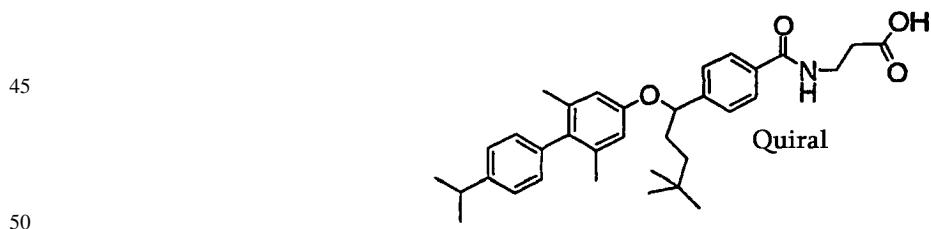
Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

35 y

Ejemplo 193

Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2

40



55 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetilpentil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 530,5 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 530,2 [M+H]<sup>+</sup>.

60

65

# ES 2 337 596 T3

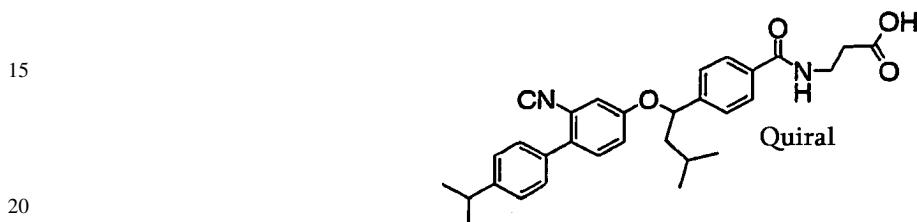
Ejemplo 194

*Ácido 3-{4-[1-(2-ciano-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

5 y

Ejemplo 195

10 *Ácido 3-{4-[1-(2-ciano-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*



25 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido racémico 3-{4-[1-(2-ciano-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 499,2 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 499,2 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 196

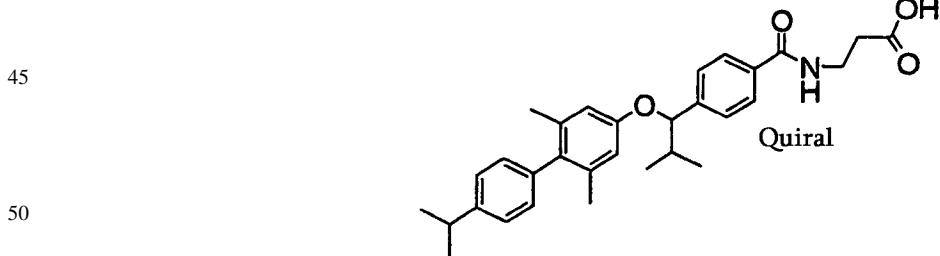
*Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

35 y

Ejemplo 197

*Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

40



55 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metilpropil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 488,3 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 488,3 [M+H]<sup>+</sup>.

60

65

ES 2 337 596 T3

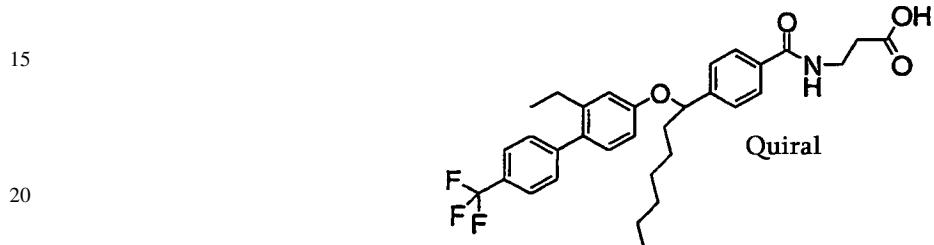
Ejemplo 198

Ácido 3-{4-[1-(2-etil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

5 y

Ejemplo 199

10 Ácido 3-{4-[1-(2-etil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



25 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2-etil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 556,3 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 556,3 [M+H]<sup>+</sup>.

30

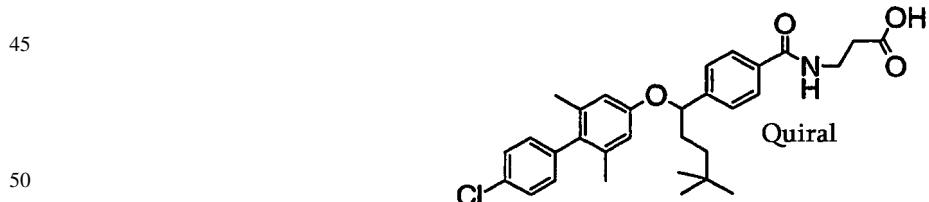
Ejemplo 200

Ácido 3-{4-[1-(4'-cloro-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

35 y

Ejemplo 201

40 Ácido 3-{4-[1-(4'-cloro-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



55 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-cloro-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetilpentil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 522,2 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 522,2 [M+H]<sup>+</sup>.

60

65

ES 2 337 596 T3

Ejemplo 202

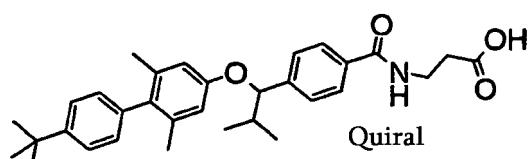
Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

5 y

Ejemplo 203

10 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2

15



20

Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metilpropil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). MS (ES): 502,2. [M+H]<sup>+</sup>. MS (ES): 502,2 [M+H]<sup>+</sup>.

25

Ejemplo 204

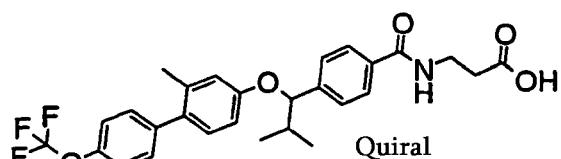
30 Ácido 3-{4-[2-metil-1-(2-metil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

y

Ejemplo 205

35 Ácido 3-{4-[2-metil-1-(2-metil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2

40



45

50 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[2-metil-1-(2-metil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 516,3 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 516,3 [M+H]<sup>+</sup>.

55

60

65

ES 2 337 596 T3

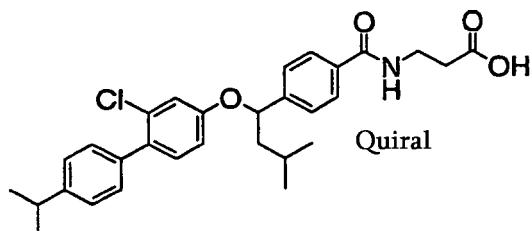
Ejemplo 206

Ácido 3-{4-[1-(2-cloro-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

5 y

Ejemplo 207

10 Ácido 3-{4-[1-(2-cloro-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



25 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2-cloro-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 508,3 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 508,3 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 208

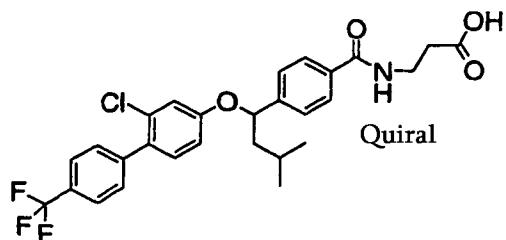
Ácido 3-{4-[1-(2-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

35 y

Ejemplo 209

Ácido 3-{4-[1-(2-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2

40



55 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 534,2 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 534,2 [M+H]<sup>+</sup>.

60

65

ES 2 337 596 T3

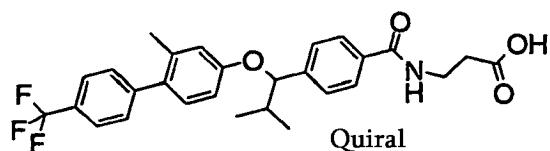
Ejemplo 210

*Ácido 3-{4-[2-metil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

5 y

Ejemplo 211

10 *Ácido 3-{4-[2-metil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*



20 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[2-metil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H columna (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 500,3 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 500,3 [M+H]<sup>+</sup>.

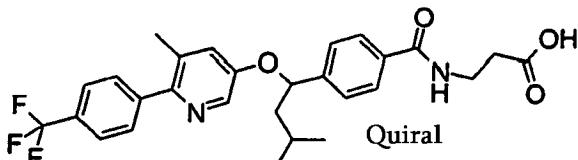
25 Ejemplo 212

*Ácido 3-(4-{3-metil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1*

30 y

Ejemplo 213

35 *Ácido 3-(4-{3-metil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2*



45 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-(4-{3-metil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 515,2 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 515,2 [M+H]<sup>+</sup>.

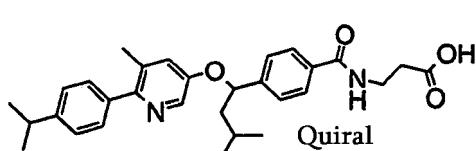
50 Ejemplo 214

*Ácido 3-(4-{1-[6-(4-isopropil-fenil)-5-metil-piridin-3-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1*

55 y

Ejemplo 215

60 *Ácido 3-(4-{1-[6-(4-isopropil-fenil)-5-metil-piridin-3-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2*



# ES 2 337 596 T3

Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-(4-{1-[6-(4-isopropil-fenil)-5-metil-piridin-3-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 489,2 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 489,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5

Ejemplo 216

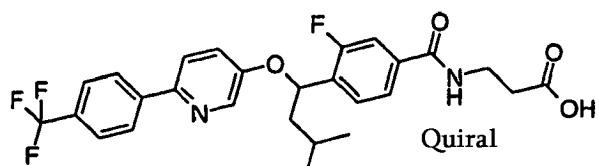
10 *Ácido 3-(3-fluoro-4-{3-metil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1*

y

Ejemplo 217

15 *Ácido 3-(3-fluoro-4-{3-metil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2*

20



25

30 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-(3-fluoro-4-{3-metil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 519,2 [M+H]<sup>+</sup>. Isómero 2 MS (ES): 519,2 [M+H]<sup>+</sup>.

35

Ejemplo 218

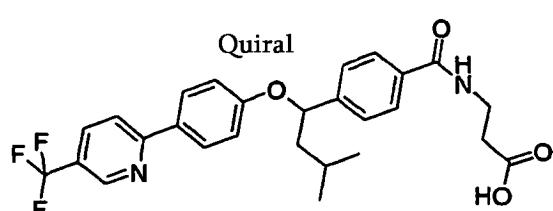
40 *Ácido 3-(4-{3-metil-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1*

y

Ejemplo 219

45 *Ácido 3-(4-{3-metil-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2*

50



55

60 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-(4-{3-metil-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm). MS (ES): 501,2 [M+H]<sup>+</sup>; MS (ES): 501,2 [M+H]<sup>+</sup>.

65

ES 2 337 596 T3

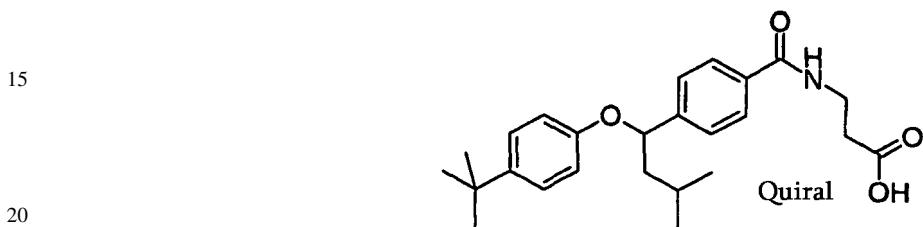
Ejemplo 220

*Ácido 3-{4-[1-(4-terc-butil-fenoxy)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

5 y

Ejemplo 221

10 *Ácido 3-{4-[1-(4-terc-butil-fenoxy)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*



25 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-terc-butil-fenoxy)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 412,3 [M+H]<sup>+</sup>. Isómero 2 MS (ES): 412,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 222

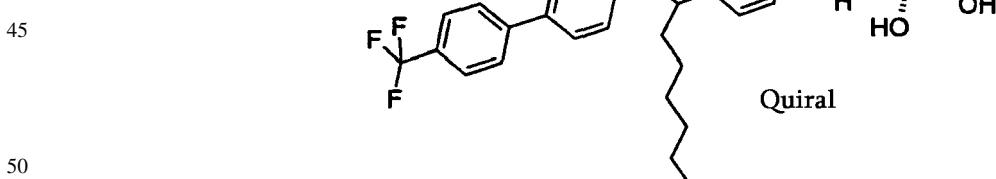
30 *Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

y

35 Ejemplo 223

*Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

40



55 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 542,3 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS (ES): 542,3 [M-H]<sup>-</sup>.

60

65

ES 2 337 596 T3

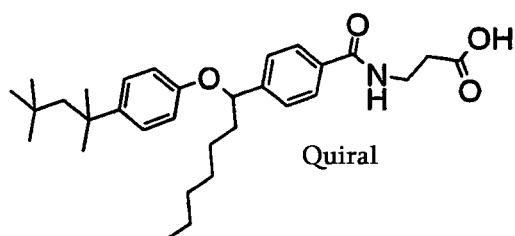
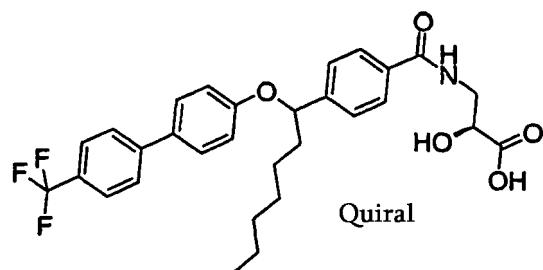
Ejemplo 224

Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

5 y

Ejemplo 225

10 Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



ES 2 337 596 T3

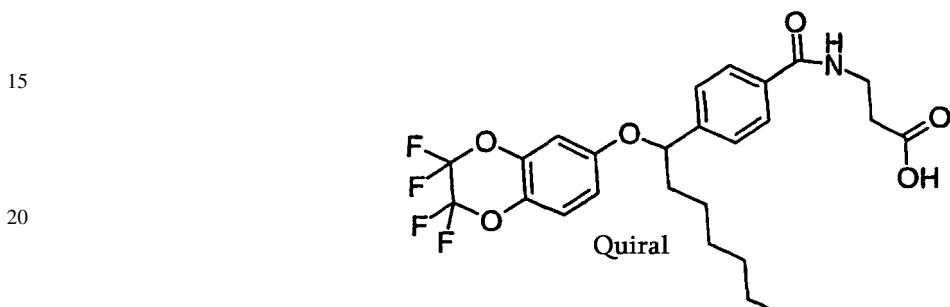
Ejemplo 228

Ácido 3-{4-[1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

5 y

Ejemplo 229

10 Ácido 3-{4-[1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 514,2 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 514,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 230

35 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

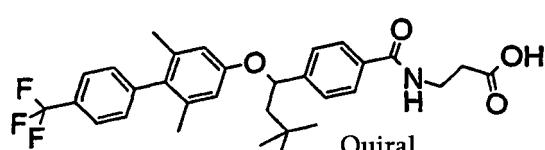
y

40 Ejemplo 231

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2

45

50



55 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 540,3 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS (ES): 542,3 [M+H]<sup>+</sup>.

60

65

# ES 2 337 596 T3

Ejemplo 232

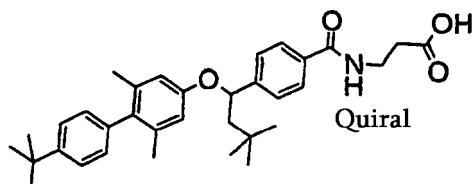
*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

5 y

Ejemplo 233

10 *Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

15



20

25 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 528,3 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS (ES): 528,3 [M-H]<sup>-</sup>.

Ejemplo 234

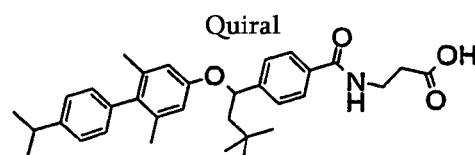
30 *Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico, isómero 1*

y

35 Ejemplo 235

*Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

40



45

50 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 516,3 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 516,3 [M+H]<sup>+</sup>.

55

60

65

ES 2 337 596 T3

Ejemplo 236

Ácido 3-(4-{3,3-dimetil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1

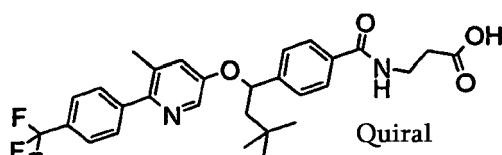
5

y

Ejemplo 237

10 Ácido 3-(4-{3,3-dimetil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2

15



20

25 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-(4-{3,3-dimetil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1MS (ES): 529,3 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 529,3 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 238

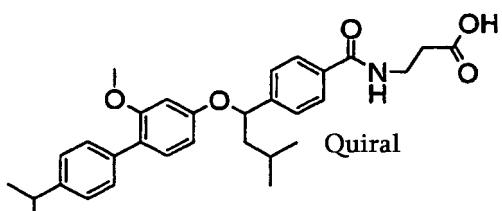
Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metoxi-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

35 y

Ejemplo 239

Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metoxi-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2

40



45

50 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metoxi-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 504,2 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 504,2 [M+H]<sup>+</sup>.

60

65

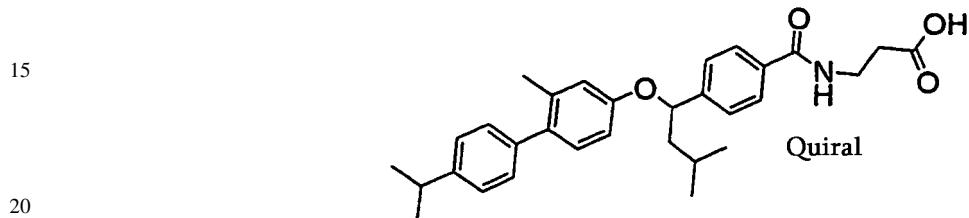
Ejemplo 240

Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

5 y

Ejemplo 241

10 Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



25 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 488,3 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 488,3 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 242

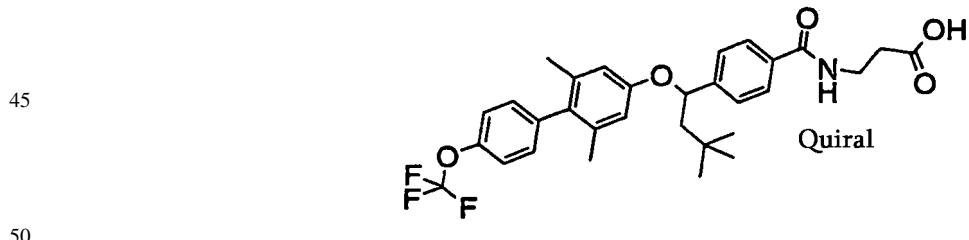
Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

35 y

Ejemplo 243

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2

40



55 Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 558,3 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 558,3 [M+H]<sup>+</sup>.

60

65

## Ejemplo 244

Ácido 3-(4-{1-[2-(terc-butoxiimino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico,  
Isómero 1

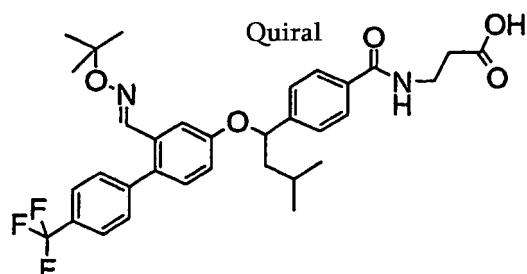
5

y

## Ejemplo 245

Ácido 3-(4-{1-[2-(terc-butoxiimino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico,  
Isómero 2

15



20

25

Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el  
30 éster metílico del ácido 3-(4-{1-[2-(terc-butoxiimino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil}-benzoila-  
mino)-propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 599,2 [M+H]<sup>+</sup>;  
Isómero 2 MS (ES): 599,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 246

35

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isó-  
mero 1

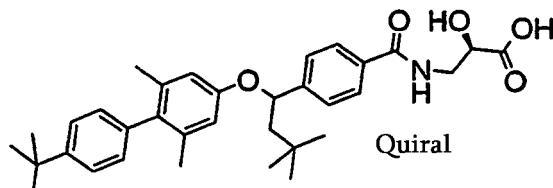
40

## Ejemplos 247

45

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isó-  
mero 2 [0525]

50



55

Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el  
60 éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-  
propiónico racémico en una columna Chiraldak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 546,3 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero  
2 MS (ES): 546,3 [M+H]<sup>+</sup>.

65

Ejemplo 248

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 1

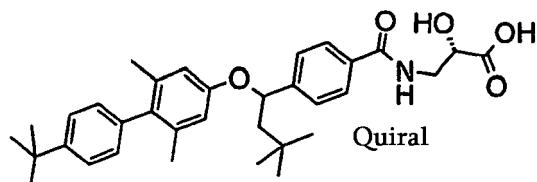
5

y

Ejemplo 249

10 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 2

15



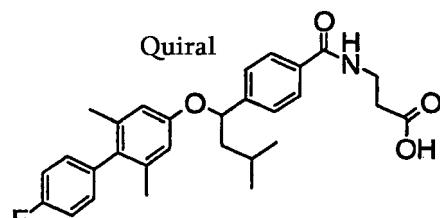
20

Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster etílico del ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 546,3 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2 MS (ES): 546,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 250

30 Ácido 3-{4-[1-(4'-fluoro-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

35



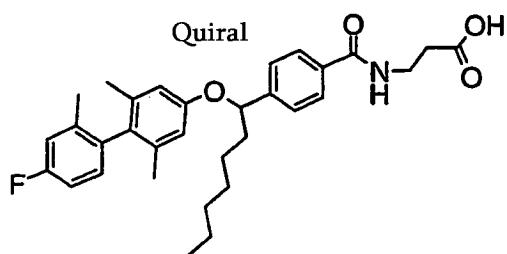
40

Este compuesto se fabricó de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 117 usando el isómero 1 del éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxy)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-fluorofenilborónico como materiales de partida en el paso D. MS (ES): 476,2 [M-H]<sup>-</sup>.

Ejemplo 251

50 Ácido 3-{4-[1-(4'-fluoro-2,6,2'-trimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

55



60

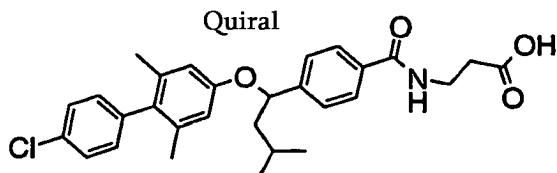
65 Este compuesto se fabricó de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 117 usando el isómero 1 del éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxy)-heptil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-fluoro-2-metilfenilborónico como materiales de partida en el paso D. MS (ES): 520,2 [M+H]<sup>+</sup>.

ES 2 337 596 T3

Ejemplo 252

*Ácido 3-{4-[1-(4'-cloro-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

5



15

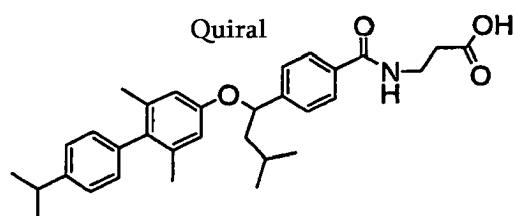
Este compuesto se fabricó de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 117 usando el isómero 1 del éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxy)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-clorofenilborónico como materiales de partida en el paso D. MS (ES): 492,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Ejemplo 253

*Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

25



35

Este compuesto se fabricó de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 117 usando el isómero 1 del éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxy)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-isopropilfenilborónico como materiales de partida en el paso D. MS (ES): 502,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 254

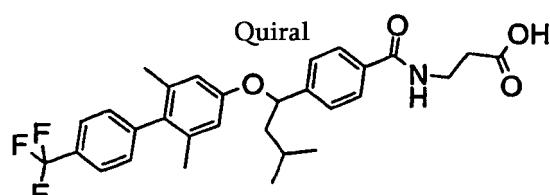
45 *Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

y

50 Ejemplo 255

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

55



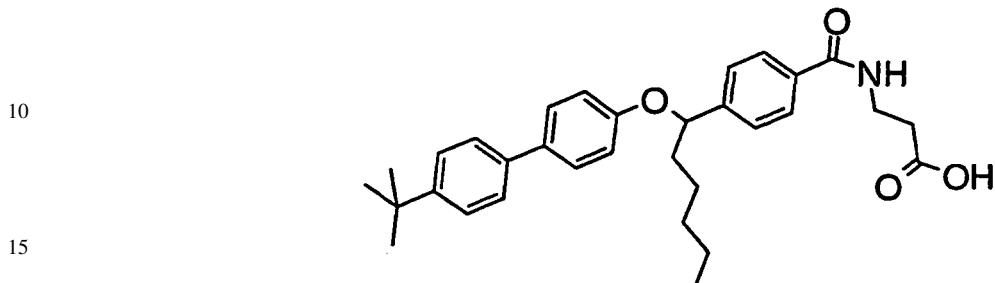
65

Estos compuestos se fabrican mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 30 resolviendo el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm). Isómero 1 MS (ES): 528,3 [M+H]<sup>+</sup>; Isómero 2MS (ES): 528,4 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 256

Ácido 3-{1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-hexil}-benzoilamino}-propiónico racémico

5

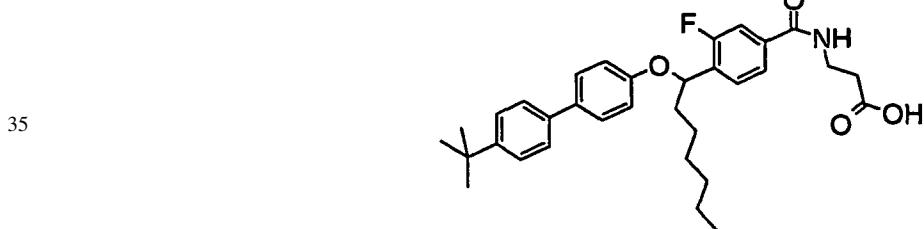


Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-hexil)-benzoico y 4'-terc-butil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 502,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 25 Ejemplo 257

Ácido 3-{1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-heptil}-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico racémico

30



40

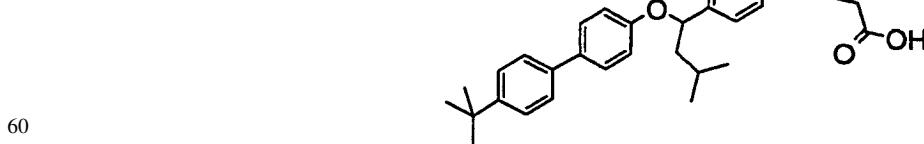
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4'-terc-butil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 534,2 [M+H]<sup>+</sup>.

45

## Ejemplo 258

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

55



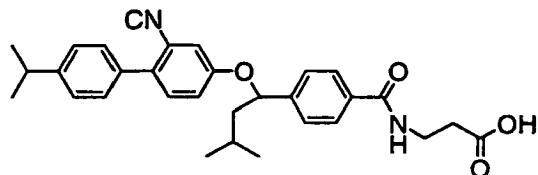
65 Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4'-terc-butil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 504,2 [M-H]<sup>-</sup>.

ES 2 337 596 T3

Ejemplo 259

*Ácido 3-{4-[1-(2-ciano-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5



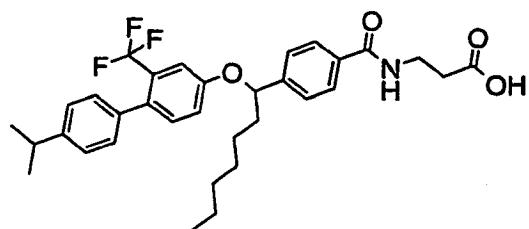
10

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-hidroxi-4'-isopropil-bifenil-2-carbonitrilo como materiales de partida. MS (ES): 499,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 260

*Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

25



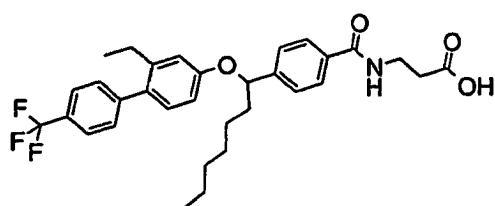
30

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4'-isopropyl-2-trifluorometil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 570,2 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 261

*Ácido 3-{4-[1-(2-etil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

45



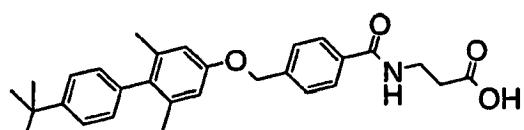
50

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 2-ethyl-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 556,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 262

60 *Ácido 3-[4-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetyl)-benzoilamino]-propiónico*

65



# ES 2 337 596 T3

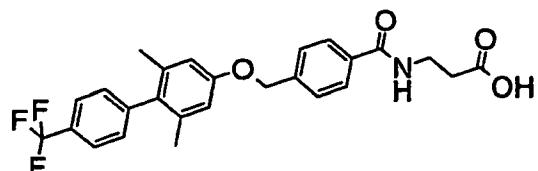
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-hidroximetil-benzoico y 4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 460,2 [M+H]<sup>+</sup>.

5

Ejemplo 263

*Ácido 3-[4-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-benzoilamino]-propiónico*

10



20

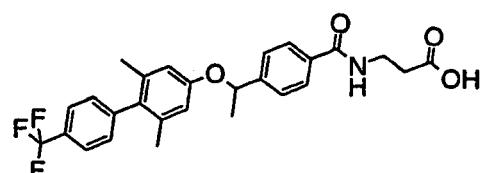
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 3-(4-hidroximetil)-benzoico y 4'-trifluorometil-2,6-dimetilbifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 472,2 [M+H]<sup>+</sup>.

25

Ejemplo 264

*Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

30



40

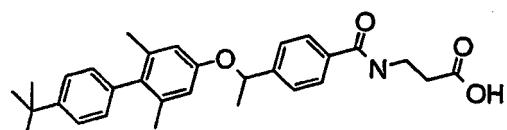
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-etyl)-benzoico y 4'-trifluorometil-2,6-dimetilbifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 486,2 [M+H]<sup>+</sup>.

45

Ejemplo 265

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-etil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

50



60

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-etyl)-benzoico y 4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 474,2 [M+H]<sup>+</sup>.

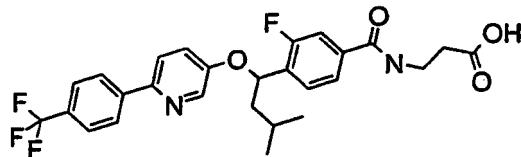
65

## Ejemplo 266

*Ácido 3-(3-fluoro-4-{3-metil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico*

5

10



15

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ol como materiales de partida. MS (ES): 519,2 [M+H]<sup>+</sup>.

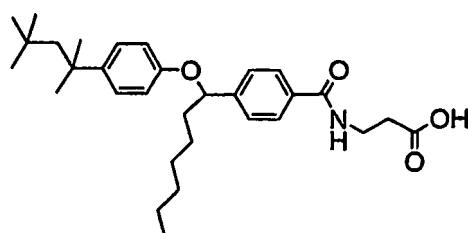
20

## Ejemplo 267

*Ácido 3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico*

25

30



35

40

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenol como materiales de partida. MS (ES): 494,2 [M-H]<sup>-</sup>.

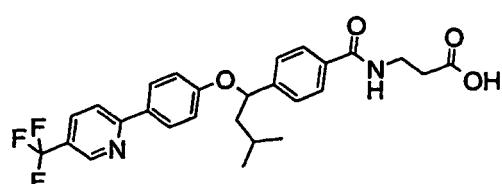
## Ejemplo 268

45

*Ácido 3-(4-{3-metil-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico*

50

55



60

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenol como materiales de partida. MS (ES): 499,2 [M-H]<sup>-</sup>.

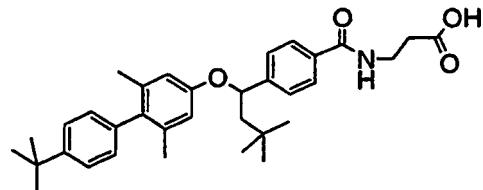
65

ES 2 337 596 T3

Ejemplo 269

Ácido 3-{1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico

5



Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-benzoico y 4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 530,5 [M+H]<sup>+</sup>.

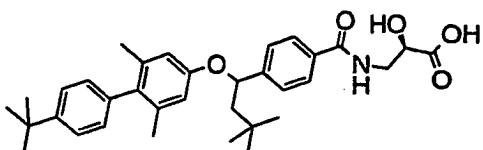
20

Ejemplo 270

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico racémico

25

30



Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-benzoico y 4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 546,3 [M+H]<sup>+</sup>.

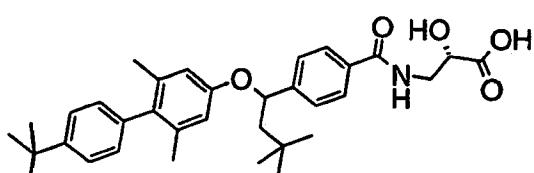
40

Ejemplo 271

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico racémico

45

50



55

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-benzoico y 4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 546,3 [M+H]<sup>+</sup>.

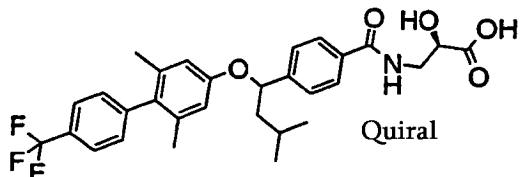
65

ES 2 337 596 T3

Ejemplo 272

*Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico quiral,  
Isómero 1*

5



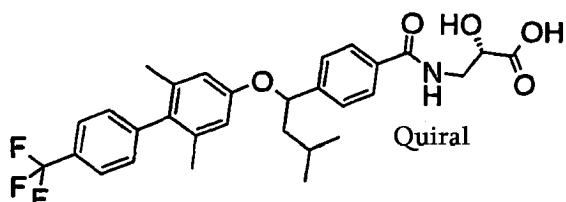
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico quiral y 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 544,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Ejemplo 273

*Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico quiral,  
Isómero 1*

25



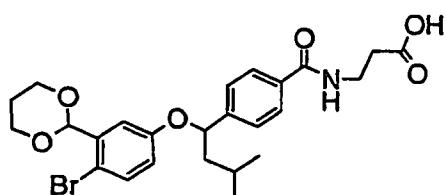
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico quiral y 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 544,2 [M+H]<sup>+</sup>.

40

Ejemplo 274

*Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenoxy)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

45



Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenol como materiales de partida. MS (ES): 521,3 [M+H]<sup>+</sup>.

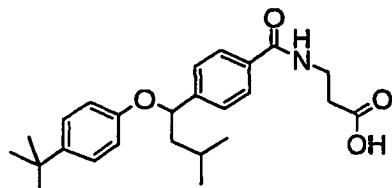
65

## Ejemplo 275

*Ácido 3-{1-(4-terc-butil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5

10



15

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-t-butil-fenol como materiales de partida. MS (ES): 412,32 [M+H]<sup>+</sup>

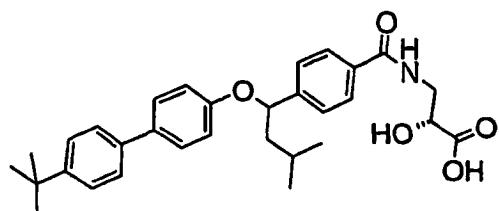
20

## Ejemplo 276

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico racémico*

25

30



35

40

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4'-terc-butil-bifenol como materiales de partida. MS (ES): 504,2 [M+H]<sup>+</sup>.

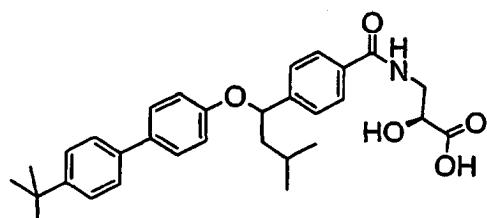
## Ejemplo 277

45

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico racémico*

50

55



60

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4'-terc-butil-bifenol como materiales de partida. MS (ES): 504,2 [M+H]<sup>+</sup>.

65

## ES 2 337 596 T3

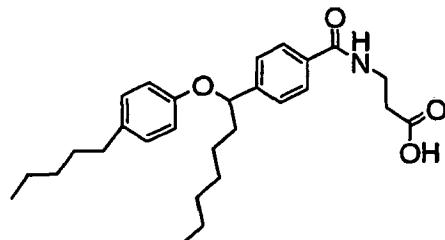
Ejemplo 278

*Ácido 3-{4-[1-(4-pentil-fenoxy)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5

10

15



Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-pentil-fenol como materiales de partida. MS (ES): 454,2 [M+H]<sup>+</sup>.

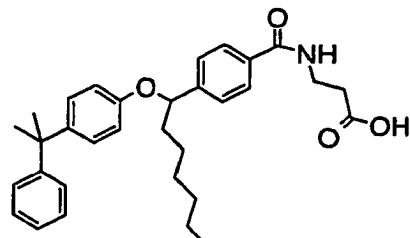
Ejemplo 279

*Ácido 3-{4-[1-[4-(1-metil-1-fenil-etil)-fenoxi]-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

25

30

35



40

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-(1-metil-1-fenil-etil)-fenol como materiales de partida. MS (ES): 500,3 [M-H]<sup>-</sup>.

45

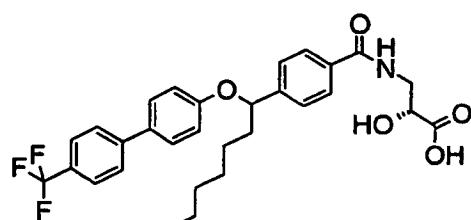
Ejemplo 280

*Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

50

55

60



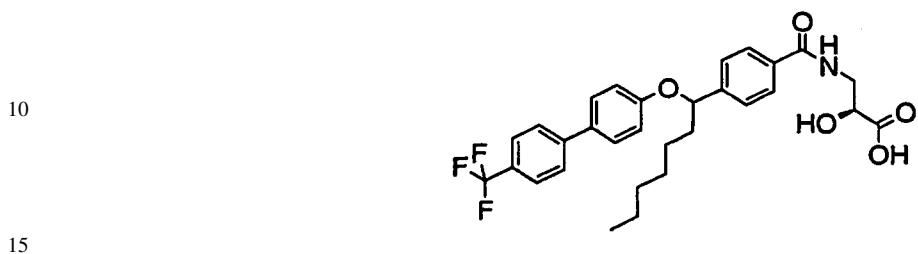
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-trifluorometil-bifenol como materiales de partida. MS (ES): 542,3 [M-H]<sup>-</sup>.

65

## Ejemplo 281

Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico

5



Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-trifluorometil-bifenol como materiales de partida. MS (ES): 542,3 [M-H]<sup>-</sup>.

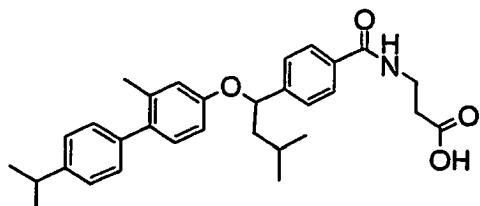
20

## Ejemplo 282

25 Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico

30

35



40

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4'-isopropil-2-metilbifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 488,3 [M+H]<sup>+</sup>.

45

## Ejemplo 283

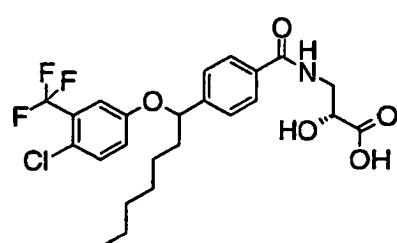
Ácido 3-{4-[1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxy)-heptil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico racémico

50

55

60

65



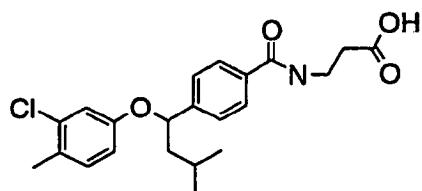
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-cloro-3-trifluorometil-fenol como materiales de partida. MS (ES): 486,2 [M+H]<sup>+</sup>.

ES 2 337 596 T3

Ejemplo 284

*Ácido 3-{4-[1-(3-cloro-4-metil-fenoxy)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5



10

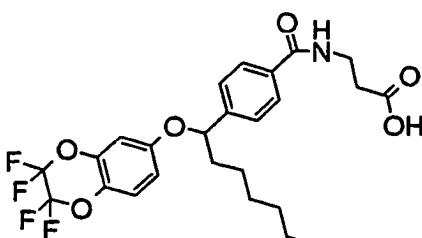
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 3-cloro-4-metil-fenol como materiales de partida. MS (ES): 404,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Ejemplo 285

*Ácido 3-{4-[1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

25



30

35

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ol como materiales de partida. MS (ES): 514,2 [M+H]<sup>+</sup>.

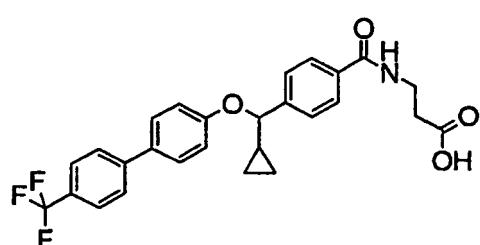
45

Ejemplo 286

*Ácido 3-{4-[ciclopropil-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

50

55



60

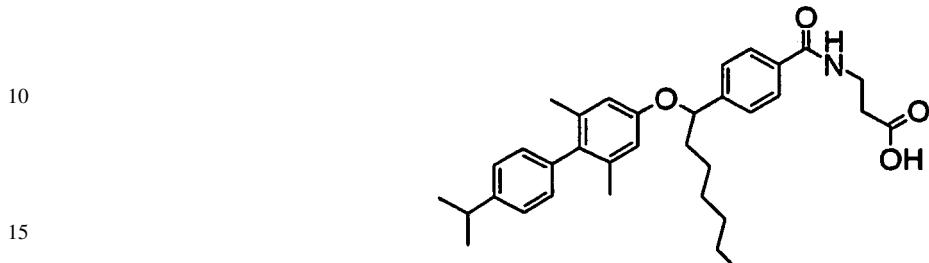
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 1 usando el éster metílico del ácido 4-(ciclopropil-hidroxi-metil)-benzoico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como materiales de partida. MS (ES): 482,2 [M-H]<sup>-</sup>.

65

## Ejemplo 287

Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico

5

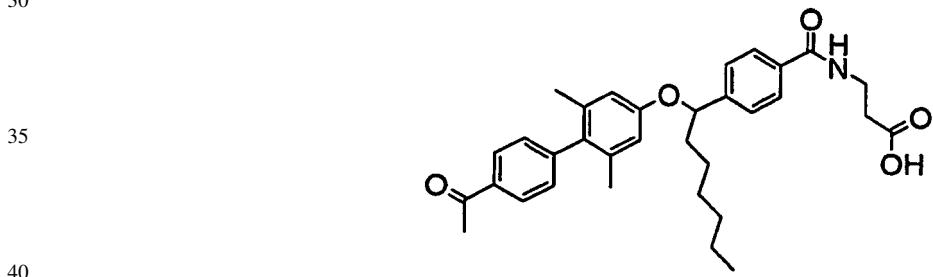


20 Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3, 5-dimetilfenol como reactivos en el paso A y ácido 4-isopropilfenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 530,5 [M+H]<sup>+</sup>.

## 25 Ejemplo 288

Ácido 3-{4-[1-(4'-acetil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico

30

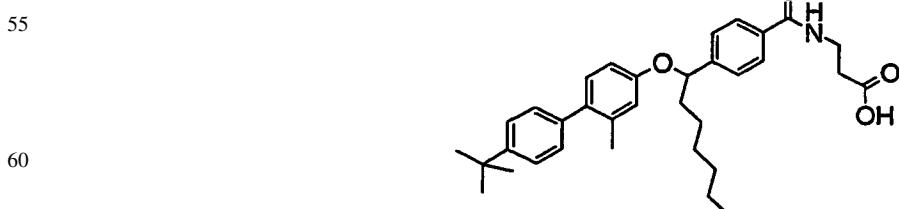


45 Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3, 5-dimetilfenol como reactivos en el paso A y ácido 4-acetilfenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 530,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 289

50 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico

55



65 Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-metilfenol como reactivos en el paso A y ácido 4-terc-butilfenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 528,3 [M-H]<sup>-</sup>.

## ES 2 337 596 T3

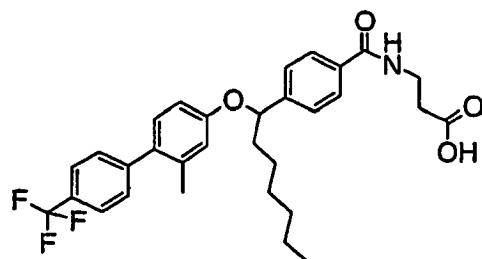
Ejemplo 290

*Ácido 3-{4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5

10

15



Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el  
20 éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-metilfenol como reactivos en el paso A y ácido 4-trifluorometilfenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 540,3 [M-H]<sup>-</sup>.

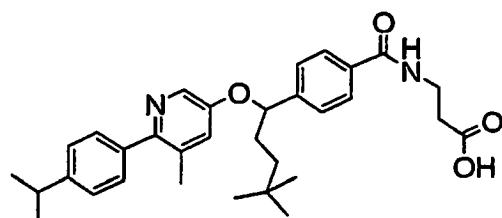
Ejemplo 291

25

*Ácido 3-(4-{1-[6-(4-isopropil-fenil)-5-metil-piridin-3-iloxi]-4,4-dimetil-pentil}-benzoilamino)-propiónico racémico*

30

35



40

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el  
éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoico y 6-cloro-5-metil-piridin-3-ol como reactivos en el  
pasos A y C y ácido 4-isopropilfenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 517,3 [M+H]<sup>+</sup>.

45

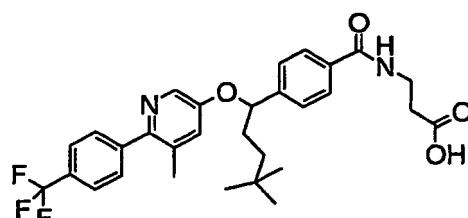
Ejemplo 292

50

*Ácido 3-(4-{4,4-dimetil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico racémico*

55

60



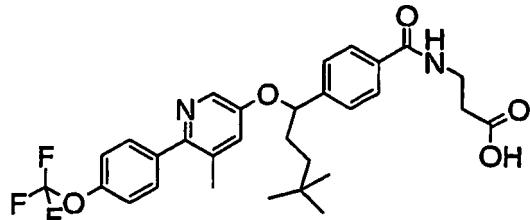
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el  
éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoico y 6-cloro-5-metil-piridin-3-ol como reactivos en el  
pasos A y C y ácido 4-trifluorometilfenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 529,3 [M+H]<sup>+</sup>.

# ES 2 337 596 T3

Ejemplo 293

Ácido 3-(4-{4,4-dimetil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico racémico

5



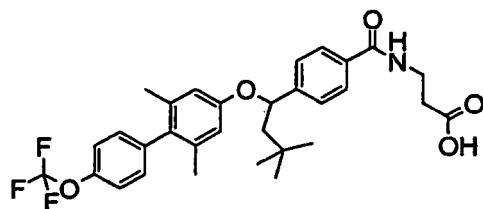
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoico y 6-cloro-5-metil-piridin-3-ol como reactivos en el paso A y ácido 4-trifluorometoxifenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 545,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 294

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico

20

25



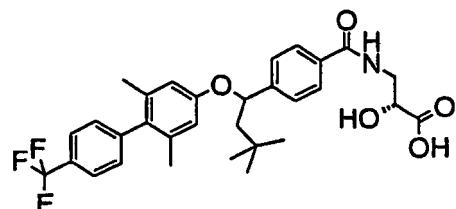
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-trifluorometoxifenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS(ES):558,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 295

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico racémico

45

50



60

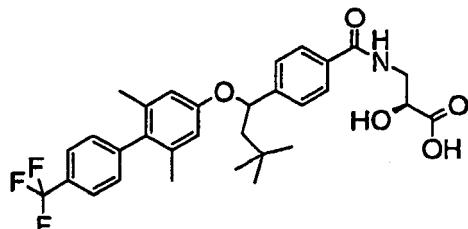
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-trifluorometilfenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 558,3 [M+H]<sup>+</sup>.

65

ES 2 337 596 T3

### Ejemplo 296

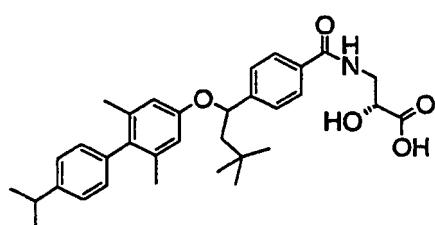
Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico racémico



Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-trifluorometilfenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 558,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 297

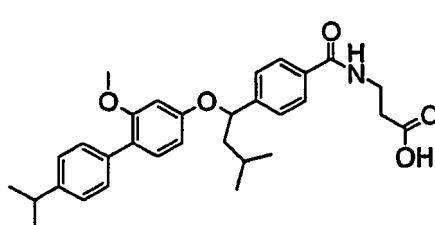
<sup>25</sup> Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico



Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-trifluorometilfenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 532.3 [M+H]<sup>+</sup>.

45 Ejemplo 298

#### Ácido 3-(4-[1-(4'-isopropil-2-metoxi-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino)-propiónico racémico



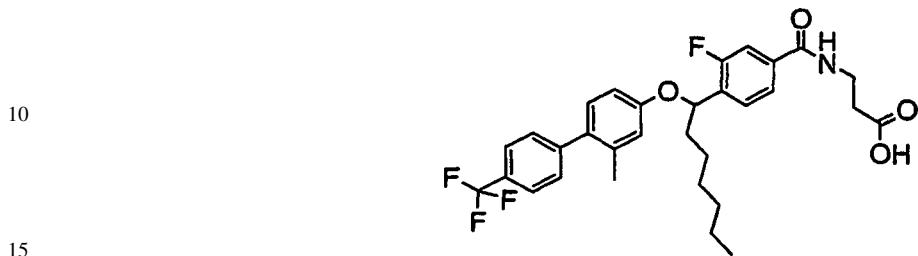
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3-metoxifenol como reactivos en el paso A y ácido 4-isopropilfenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 504,2 [M+H]<sup>+</sup>.

ES 2 337 596 T3

Ejemplo 299

Ácido 3-{3-fluoro-4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico

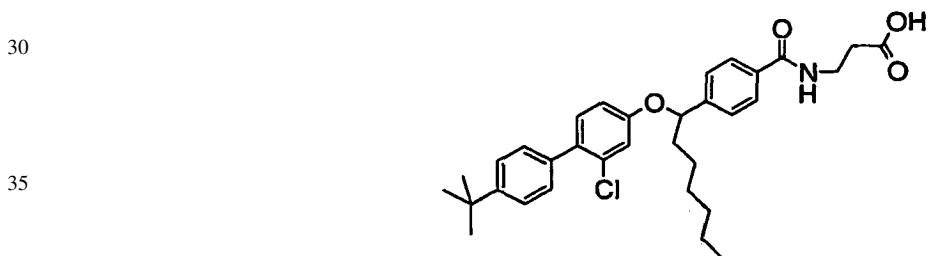
5



Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-metilfenol como reactivos en el paso A y ácido 4-trifluorometilfenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 516,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 300

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-cloro-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico



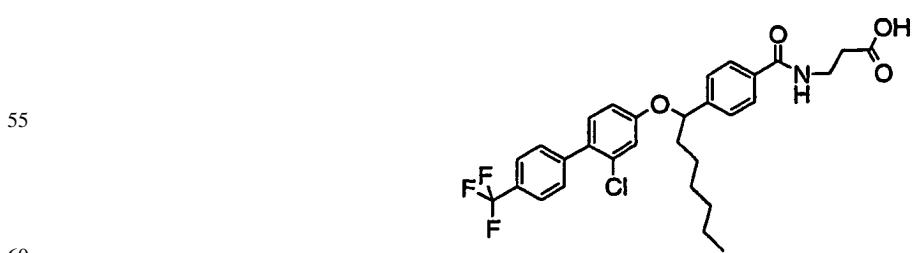
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-cloro-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-terc-butilfenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 548,3 [M-H]<sup>-</sup>.

45

Ejemplo 301

Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-2-cloro-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico

50



Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-cloro-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-trifluorometilfenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 560,2 [M-H]<sup>-</sup>.

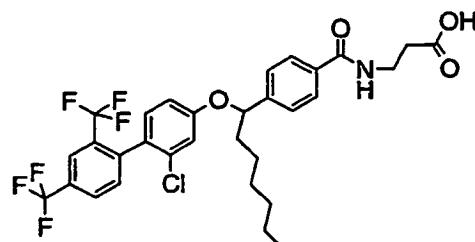
## Ejemplo 302

Ácido 3-{4-[1-(2',4'-bistrifluorometil-2-cloro-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico

5

10

15



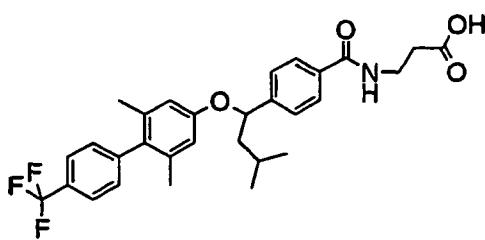
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-cloro-fenol como reactivos en el paso A y ácido 2,4-bistrifluorometilfenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 628,3 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 303

25 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico

30

35



40 Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-trifluorometilfenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 526,2 [M-H]<sup>-</sup>.

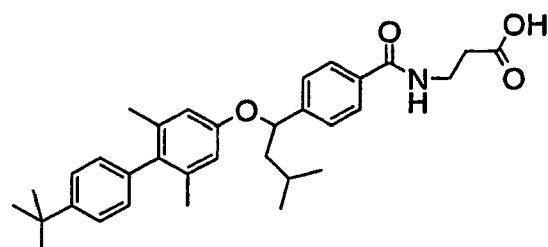
## 45 Ejemplo 304

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico

50

55

60



Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-t-butilfenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 516,3 [M+H]<sup>+</sup>.

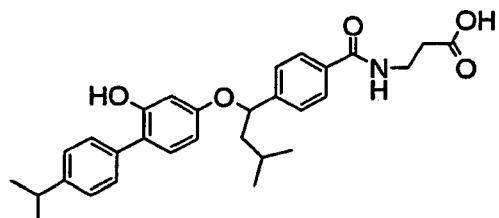
65

# ES 2 337 596 T3

## Ejemplo 305

Ácido 3-{4-[1-(2-hidroxi-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico

5

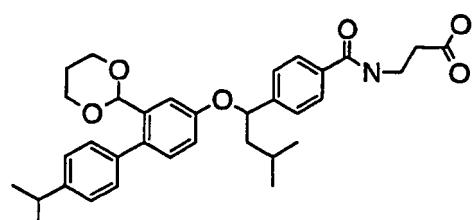


Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el  
éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-benceno-1,3-diol como reactivos en el paso A  
y ácido 4-isopropilfenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 490,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 306

25 Ácido 3-{4-[1-(2-[1,3]dioxan-2-il-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico

30



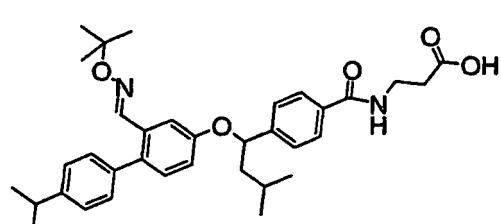
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el  
40 éster metílico 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico del ácido y 4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenol como reactivos en el  
paso A y ácido 4-isopropilfenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 560,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 307

45

Ácido 3-(4-{1-[2-(terc-butoxiimino-metil)-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico

50



60

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el  
éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y la O-terc-butil-oxima del 2-bromo-5-hidroxibenzalde-  
hido como reactivos en el paso A y ácido 4-isopropilfenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES):  
573,3 [M+H]<sup>+</sup>.

65

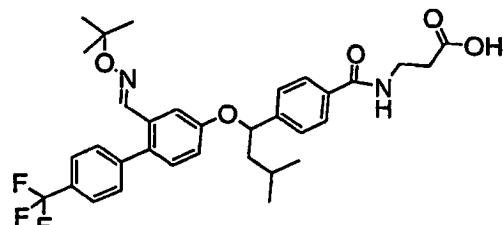
## ES 2 337 596 T3

Ejemplo 308

Ácido 3-(4-{1-[2(terc-butoxiimino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico  
racémico

5

10



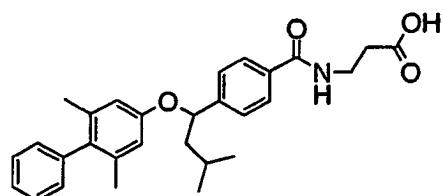
15

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el  
éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y la O-terc-butil-oxima del 2-bromo-5-hidroxibenzalde-  
hido como reactivos en el paso A y ácido 4-trifluorometilfenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 599,2 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 309

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico

30



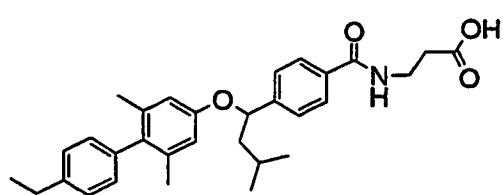
35

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el  
éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en el paso A  
y ácido fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 460,2 [M+H]<sup>+</sup>.

45 Ejemplo 310

Ácido 3-{4-[1-(4'-etil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico

50



55

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el  
éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en el paso A  
y ácido 4-etil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 486,2 [M-H]<sup>-</sup>.

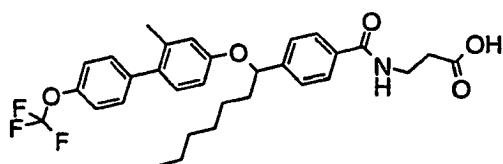
65

## Ejemplo 311

*Ácido 3-{1-(2-metil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil}-benzoilamino}-propiónico racémico*

5

10



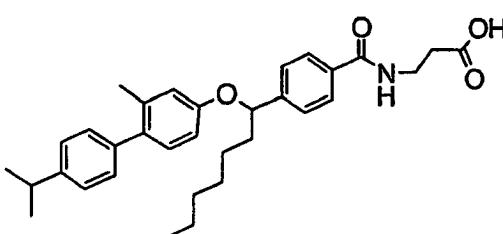
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-metil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-trifluorometoxi-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 556,3 [M-H]<sup>-</sup>.

## 20 Ejemplo 312

*Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

25

30



35

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-metil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-isopropil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 516,3 [M+H]<sup>+</sup>.

40

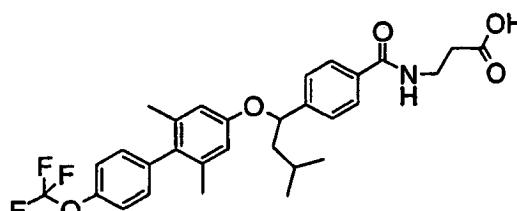
## Ejemplo 313

*Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

45

50

55



Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-trifluorometoxi-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 542,3 [M-H]<sup>-</sup>.

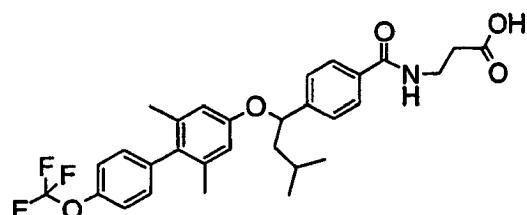
65

## Ejemplo 314

Ácido 3-{4-[1-(4'-etil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico

5

10



15

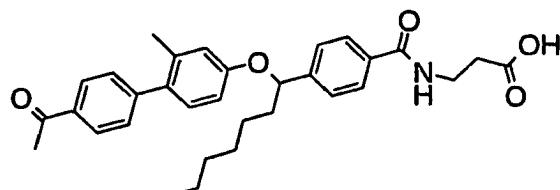
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-metil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-  
20 etil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 502,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 315

Ácido 3-{4-[1-(4'-acetil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico

30

35



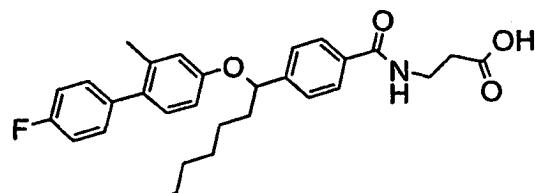
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el  
40 éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-metil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-acetil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 514,2 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 316

Ácido 3-{4-[1-(4'-fluoro-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico

50

55



Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el  
60 éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-metil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-fluoro-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 490,2 [M-H]<sup>-</sup>.

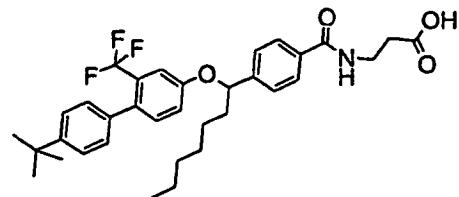
65

ES 2 337 596 T3

Ejemplo 317

*Ácido 3-{1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5



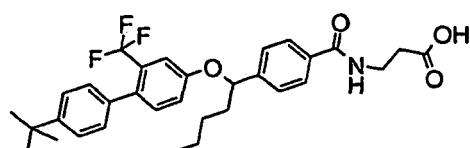
10

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-cloro-3-trifluorometilfenol como reactivos en el paso A y ácido 4-terc-butil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 582,2 [M-H]<sup>-</sup>.

20 Ejemplo 318

*Ácido 3-{1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

25



30

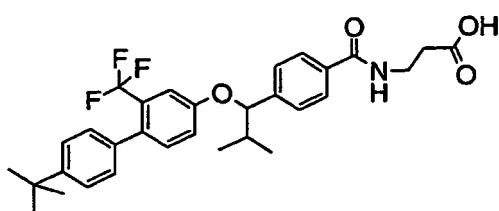
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-pentil)-benzoico y 4-cloro-3-trifluorometilfenol como reactivos en el paso A y ácido 4-terc-butil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 554,2 [M-H]<sup>-</sup>.

35

Ejemplo 319

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

40



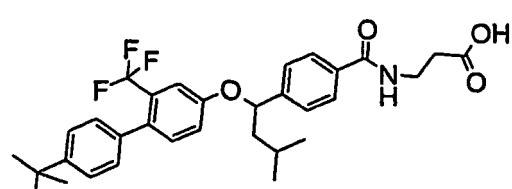
45

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-benzoico y 4-cloro-3-trifluorometil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-t-butil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 540,3 (M-H)<sup>-</sup>.

55 Ejemplo 320

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

60



65

# ES 2 337 596 T3

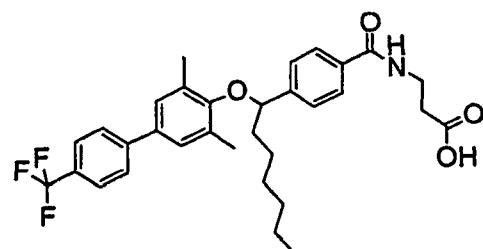
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-cloro-3-trifluorometil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-terc-butil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 554,2 [M-H]<sup>-</sup>.

5

Ejemplo 321

*Ácido 3-{4-[1-(3,5-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

10



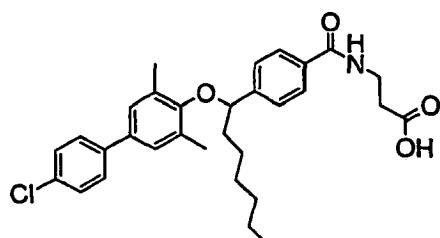
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-trifluorometil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 554,2 [M-H]<sup>-</sup>.

25

Ejemplo 322

*Ácido 3-{4-[1-(4'-cloro-3,5-dimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

30



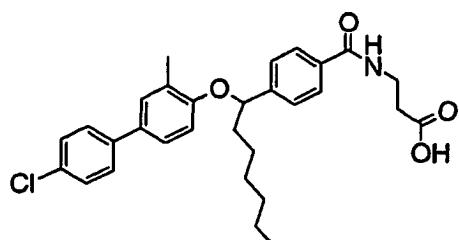
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-cloro-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 522,2 [M+H]<sup>+</sup>.

45

Ejemplo 323

50 *Ácido 3-{4-[1-(4'-cloro-3-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

55



65

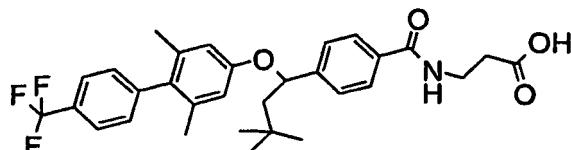
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-dimetil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-cloro-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 506,2 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 324

Ácido 3-{1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico

5

10



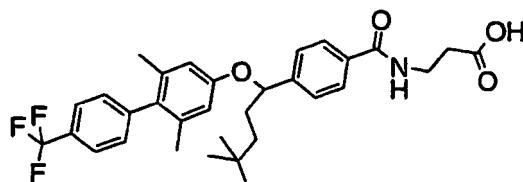
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-fluorometil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 540,3 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 325

20 Ácido 3-{1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico

25

30



Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-fluorometil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 554,2 [M-H]<sup>-</sup>.

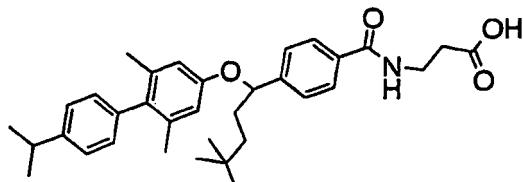
35

## Ejemplo 326

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico

40

45



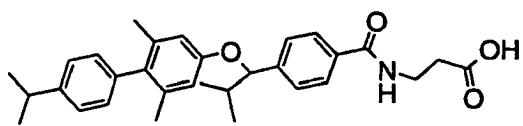
50 Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-isopropil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 530,2 [M+H]<sup>+</sup>.

55

## Ejemplo 327

Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico

60

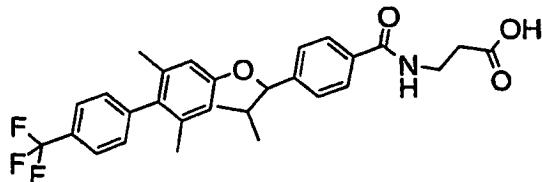


65 Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-isopropil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 488,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 328

*Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5



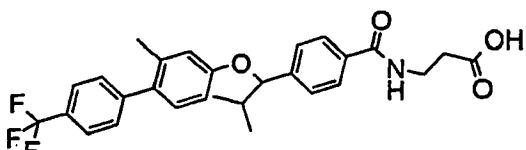
10

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-trifluorometil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 514,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 20 Ejemplo 329

*Ácido 3-{4-[2-metil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

25



30

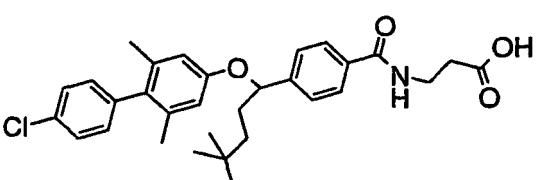
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-benzoico y 4-bromo-3-metilfenol como reactivos en el paso A y ácido 4-trifluorometil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 500,3 [M+H]<sup>+</sup>.

35

## Ejemplo 330

*Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-cloro-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

40



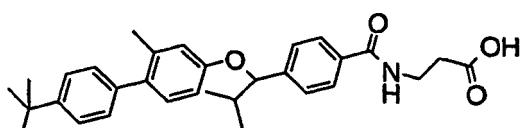
45

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-cloro-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 522,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 55 Ejemplo 331

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

60



65

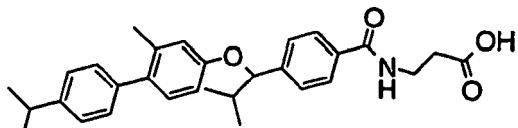
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-benzoico y 4-bromo-3-metilfenol como reactivos en el paso A y ácido 4-terc-butil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 502,2 [N+H]<sup>+</sup>.

ES 2 337 596 T3

Ejemplo 332

*Ácido 3-{1-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5



10

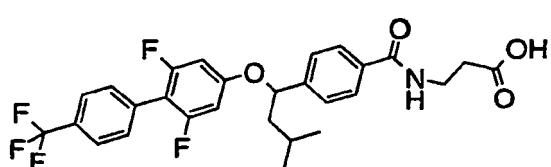
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-benzoico y 4-bromo-3-metilfenol como reactivos en el paso A y ácido 4-isopropil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 474,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15

Ejemplo 333

*Ácido 3-{1-[1-(2,6-difluoro-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

20



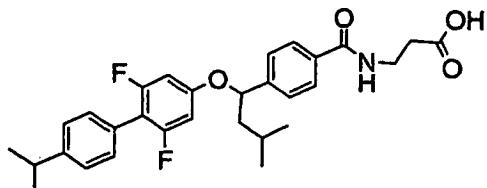
25

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-difluorofenol como reactivos en el paso A y ácido 4-trifluorometil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 536,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 334

35 *Ácido 3-{1-[1-(2,6-difluoro-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

40



45

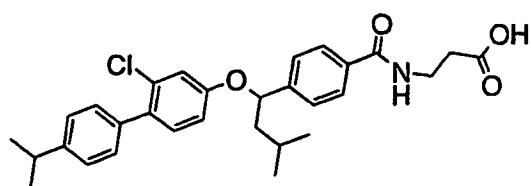
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-difluorofenol como reactivos en el paso A y ácido 4-isopropil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 510,2 [M+H]<sup>+</sup>.

50

Ejemplo 335

*Ácido 3-{1-[1-(2-cloro-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

55



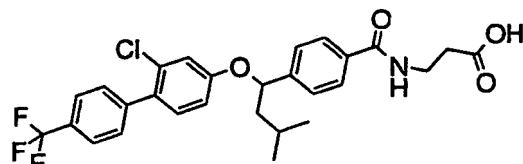
60

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3-chlorofenol como reactivos en el paso A y ácido 4-isopropil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 508,3 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 336

*Ácido 3-{4-[1-(2-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5



10

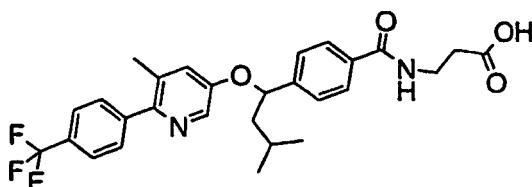
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3-clorofenol como reactivos en el paso A y ácido 4-trifluorometil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 534,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 337

20

*Ácido 3-(4-{3-metil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico*

25



30

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 6-cloro-5-metil-piridin-3-ol como reactivos en el paso A y ácido 4-trifluoro-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 515,2 [M+H]<sup>+</sup>.

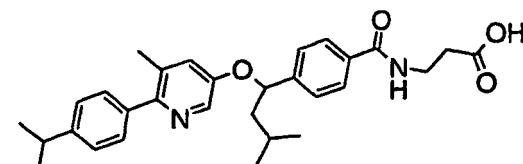
35

## Ejemplo 338

40

*Ácido 3-(4-{1-[6-(4-isopropil-fenil)-5-metil-piridin-3-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico*

45



50

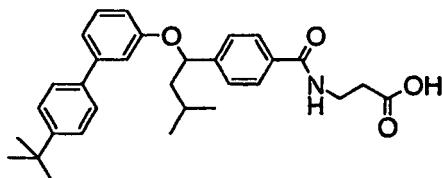
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 6-cloro-5-metil-piridin-3-ol como reactivos en el paso A y ácido 4-isopropyl-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 489,2 [M+H]<sup>+</sup>.

55

## Ejemplo 339

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

60



65

## ES 2 337 596 T3

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 3-bromo-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-terc-butil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 488,3 [M+H]<sup>+</sup>.

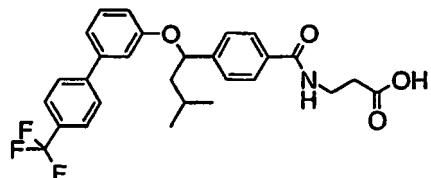
5

Ejemplo 340

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

10

15



20

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 3-bromo-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-trifluorometil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 500,3 [M+H]<sup>+</sup>.

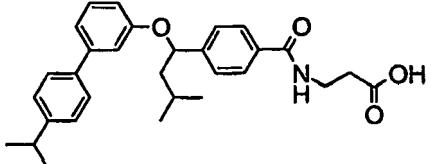
25

Ejemplo 341

*Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-bifenil-3-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

30

35



40

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 3-bromo-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-isopropil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 474,2 [M+H]<sup>+</sup>.

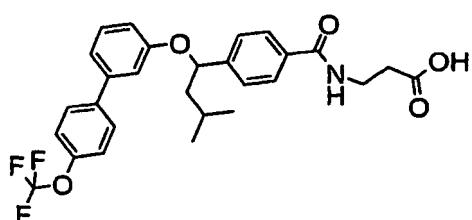
45

Ejemplo 342

*Ácido 3-{4-[3-metil-1-(4'-trifluorometoxi-bifenil-3-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

50

55



60

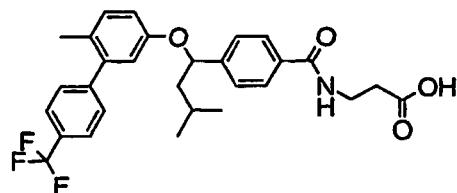
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 3-bromo-fenol como reactivos en el paso A y ácido 4-trifluorometoxi-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 516,3 [M+H]<sup>+</sup>.

65

## Ejemplo 343

*Ácido 3-{4-[3-metil-1-(6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5



10

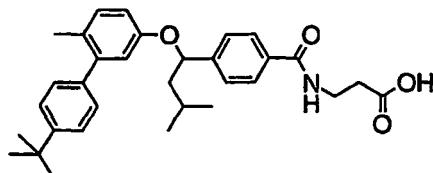
Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 3-bromo-4-metilfenol como reactivos en el paso A y ácido 4-trifluorometil-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 514,2 ( $M+H^+$ ).

## Ejemplo 344

20

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-6-metil-bifenil-3-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

25



30

Este compuesto se fabrica mediante el procedimiento general que se ha ejemplificado en el Ejemplo 24 usando el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 3-bromo-4-metilfenol como reactivos en el paso A y ácido 4-tert-butyl-fenil borónico en el paso C como materiales de partida. MS (ES): 502,2 [ $M+H^+$ ].

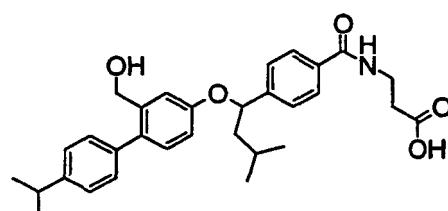
35

## Ejemplo 345

*Ácido 3-{4-[1-(2-hidroximetil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

40

45



50

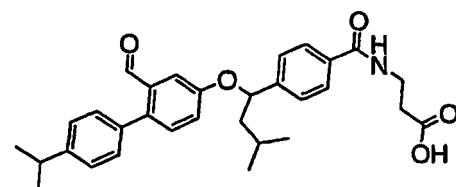
y

## Ejemplo 346

55

*Ácido 3-{4-[1-(2-formil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

60



65

## Paso A

*Éster metílico del ácido 4-[1-(4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoico*

5 A una solución del éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butilo)-benzoico (1600 mg, 7,21 mmol) en tolueno (72 ml) se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 2728 mg, 10,81 mmol) a 0°C, seguido por las adiciones de tributilfosfina (2,69 ml, 10,81 mmol) y 4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenol (2240 mg, 8,65 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se cargó sobre gel de sílice, se eluyó con hexanos con un gradiente desde acetato de etilo al 0% hasta acetato de etilo al 50% dando el compuesto del título (1000 mg).

## Paso B

15 *Ácido 4-[1-(4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoico*

20 A la disolución del éster metílico del ácido 4-[1-(4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoico (1000 mg) en metanol (20 ml) se añadió hidróxido de sodio (5 N acuoso, 2 ml) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y acidificó mediante HCl 5 N (2 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio. La concentración dio el compuesto del título (940 mg) como un sólido blanco.

## 25 Paso C

*Éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico*

30 A una mezcla de ácido 4-[1-(4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoico (940 mg, 2,09 mmol) en cloruro de metileno (21 ml) se añadió trietil amina (0,88 ml, 6,28 mmol), DMAP (5,0 mg), clorhidrato del éster metílico del ácido 3-amino-propiónico (438 mg, 3,14 mmol) y EDCI (1207 mg, 6,28 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se cargó en gel de sílice, se eluyó con hexanos con un gradiente desde el 0% de acetato de etilo hasta el 100% de acetato de etilo dando el compuesto del título (670 mg).

35

## Paso D

40 *Éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2-[1,3]dioxan-2-il-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico*

45 El éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico (560 mg, 1,05 mmol), fluoruro de potasio (183 mg, 3,15 mmol), 4-isopropilfenil borónico ácido (344 mg, 2,1 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (121 mg, 0,105 mmol) se pusieron en un matraz. Después se purgó la reacción se purgó con N<sub>2</sub> varias veces, se añadió THF/H<sub>2</sub>O (20 ml/5 ml). La solución resultante se mantuvo a reflujo durante la noche, se cargó en gel de sílice, se eluyó con hexano y acetato de etilo para dar el compuesto del título (570 mg).

50

## Paso E

55 *Éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2-formil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico, y**Ácido 3-{4-[1-(2-formil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

60 El éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2-[1,3]dioxan-2-il-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico (570 mg) se capturó en THF (10 ml), se trató con HCl 5 N durante 5 h, se neutralizó con NaOH 5 N, se extrajo con acetato de etilo, se secó en MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2-formil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico (36 mg) y ácido 3-{4-[1-(2-formil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico (228 mg). MS (ES): 502,2 [M+H]<sup>+</sup>.

65

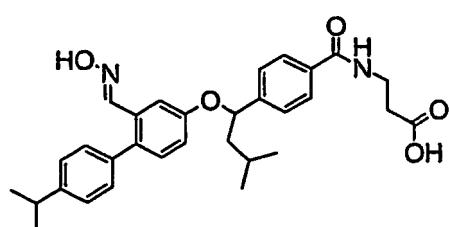
## Paso F

*Ácido 3-{4-[1-(2-hidroximetil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico*

5 A la disolución de éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2-formil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico (36 mg, 0,07 mmol) en metanol (5 ml) se añadió NaBH<sub>4</sub> (3 mg, 0,07 mmol). Después de 2h, se diluyó la mezcla con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N, agua, salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se recogió en metanol (20 ml), seguido por la adición de hidróxido de sodio (5 N acuoso, 1 ml), se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y acidificó mediante HCl 5 N (1 ml), se extrajo con acetato de etilo.

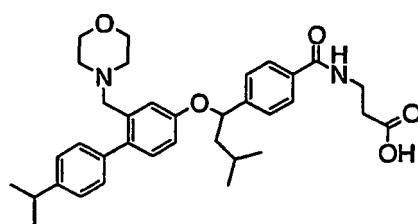
10 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio. La concentración dio el compuesto del título (93 mg) como un sólido blanco. MS (ES): 502,2 (M-H)<sup>-</sup>.

## 15 Ejemplo 347

*Ácido 3-(4-[1-[2-(hidroxiimino-metil)-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil]-benzoilamino)-propiónico racémico*

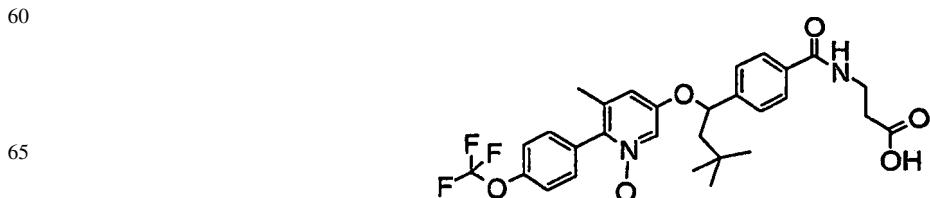
30 A la disolución de ácido 3-{4-[1-(2-formil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico (75 mg, 0,15 mmol) en metanol (10 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (104 mg, 1,5 mmol). Después de 4h, se diluyó la mezcla con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N, agua, salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 38 mg de éster metílico del ácido 3-(4-[2-(hidroxiimino-metil)-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil)-benzoilamino-propiónico, que se hidrolizó mediante NaOH 5 N para dar el compuesto del título (36 mg). MS (ES): 517,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## 35 Ejemplo 348

*Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-morfolin-4-ilmetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

50 A la disolución de ácido 3-{4-[1-(2-formil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico (240 mg, 0,48 mmol) y morfolina (84 mg, 0,96 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (143 mg, 0,67 mmol) y ácido acético (58 mg, 0,96 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con HCl 1 N, agua, salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 80 mg del compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES): 573,5 [M+H]<sup>+</sup>.

## 55 Ejemplo 349

*Ácido 3-(4-[3,3-dimetil-1-[5-metil-1-oxi-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil]-benzoilamino)-propiónico*

## Paso A

*Éster metílico del ácido 4-[1-(6-cloro-5-metil-piridin-3-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoico*

5 A una solución del éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butilo)-benzoico (450 mg, 1,91 mmol) en tolueno (19 ml) se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 722 mg, 2,86 mmol) a 0°C, seguido por las adiciones de tributilfosfina (0,71 ml, 2,86 mmol) y 6-cloro-5-metil-piridin-3-ol (327 mg, 2,29 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se cargó sobre gel de sílice, se eluyó con hexanos con un gradiente desde acetato de etilo al 0% hasta acetato de etilo al 50% dando el compuesto del título (440 mg).

## Paso B

15 *Ácido 4-[1-(6-cloro-5-metil-piridin-3-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoico*

20 A la disolución del éster metílico del ácido 4-[1-(6-cloro-5-metil-piridin-3-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoico (440 mg) en metanol (30 ml) se añadió hidróxido de sodio (5 N acuoso, 2 ml) y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y acidificó mediante HCl 5 N (2 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio. La concentración proporcionó el compuesto del título (414 mg).

## 25 Paso C

*Éster metílico del ácido 3-{4-[1-(6-cloro-5-metil-piridin-3-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico*

30 A una mezcla de ácido 4-[1-(6-cloro-5-metil-piridin-3-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoico (414 mg, 1,19 mmol) en cloruro de metileno (12 ml) se añadió trietil amina (0.5 ml, 3,6 mmol), DMAP (5,0 mg), clorhidrato del éster metílico del ácido 3-amino-propiónico (250 mg, 1,8 mmol) y EDCI (688 mg, 3,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se cargó en gel de sílice, se eluyó con hexanos con un gradiente desde el 0% de acetato de etilo hasta el 100% de acetato de etilo dando el compuesto del título (400 mg).

## 35 Paso D

40 *Éster metílico del ácido 3-(4-{3,3-dimetil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico*

45 El éster metílico del ácido 3-{4-[1-(6-cloro-5-metil-piridin-3-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico (200 mg, 0,46 mmol), fluoruro de potasio (80 mg, 1,38 mmol), ácido 4-trifluorometoxifenil borónico (190 mg, 0,92 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (53 mg, 0,046 mmol) se pusieron en un matraz. Después la reacción se purgó con N<sub>2</sub> varias veces, se añadió THF/H<sub>2</sub>O (20 ml/5 ml). La solución resultante se mantuvo a refljo durante la noche, se cargó en gel de sílice, se eluyó con hexano y acetato de etilo para dar el compuesto del título (220 mg).

## Paso F

50 *Ácido 3-(4-{3,3-dimetil-1-[5-metil-1-oxi-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico*

55 A la disolución del éster metílico del ácido 3-(4-{3,3-dimetil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico (200 mg, 0,36 mmol) en cloroformo (20 ml) se añadió gota a gota la solución de mCPBA (247 mg, 1,43 mmol) en cloroformo (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche. Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200 mg) y MeOH (1 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, se filtró. El residuo sólido se lavó con diclorometano/MeOH (9/1). El filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en columna para dar el éster metílico del ácido 3-(4-{3,3-dimetil-1-[5-metil-1-oxi-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico (80 mg), que se hidrolizó mediante hidróxido de sodio (5 N acuoso, 1 ml) dando el compuesto del título (55 mg). MS (ES): 561,3 [M+H]<sup>+</sup>.

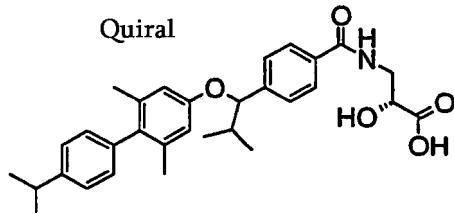
## Ejemplo 350

Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

5

10

15



## Paso A

*Éster metílico del ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxy)-2-metil-propil]-benzoico*

20

A una solución del éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-benzoico (5000 mg, 24,04 mmol) en tolueno (240 ml) se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 9098 mg, 36,06 mmol) a 0°C, seguido por las adiciones de tributilfosfina (8,98 ml, 36,06 mmol) y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol (5798 mg, 28,85 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se cargó sobre gel de sílice, se eluyó con hexanos con un gradiente desde acetato de etilo al 0% hasta acetato de etilo al 50% dando el compuesto del título (5540 mg).

25

## Paso B

*Éster metílico del ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxy)-2-metil-propil]-benzoico, isómeros 1 y 2*

El éster metílico del ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxy)-2-metil-propil]-benzoico racémico se resolvió en una columna Chiralcel OJ-H (4,6 x 150 mm). Se eluyó con metanol/DMEA (98/2) y las fracciones se concentraron para dar un enantiómero purificado del éster (isómero 1, 98,4% ee, isómero 2, >99% ee).

35

## Paso C

*Éster metílico del ácido 4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoico, isómero 1*

El isómero 1 del éster metílico del ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxy)-2-metil-propil]-benzoico (500 mg, 1,28 mmol), fluoruro de potasio (223 mg, 3,84 mmol), ácido 4-isopropilfenil borónico (419 mg, 2,56 mmol) y tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (148 mg, 0,128 mmol) se pusieron en un matraz. Despues la reacción se purgó con N<sub>2</sub> varias veces, se añadió THF/H<sub>2</sub>O (20 ml/5 ml). La solución resultante se mantuvo a reflujo durante la noche, se cargó en gel de sílice, se eluyó con hexano y acetato de etilo para dar el compuesto del título (510 mg).

50

## Paso D

*Ácido 4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoico, isómeros 1*

A la disolución del isómero 1 del éster metílico del ácido 4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoico (510 mg) en metanol (10 ml) se añadió hidróxido de sodio (5 N acuoso, 2 ml) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y acidificó mediante HCl 5 N (2 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio. La concentración dio el compuesto del título (450 mg) como un sólido blanco.

60

## Paso E

*Éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, isómero 1*

65

A una mezcla de ácido 4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metilpropil]-benzoico (150 mg, 0,36 mmol) en cloruro de metileno (4 ml) se añadió trietil amina (0,15 ml, 1,08 mmol), DMAP (5,0 mg), 3 éster metílico del ácido -Amino-2-hidroxi-propiónico (83 mg, 0,54 mmol) y EDCI (208 mg, 1,08 mmol) a temperatura ambiente. La

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se cargó en gel de sílice, se eluyó con hexanos con un gradiente desde el 0% de acetato de etilo hasta el 100% de acetato de etilo dando el compuesto del título (150 mg).

5

## Paso F

*Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, isómero 1*

10

A la disolución del isómero 1 del éster metílico del ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico (150 mg) en metanol (10 ml) se añadió hidróxido de sodio (5 N acuoso, 1 ml) y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y acidificó mediante HCl 5 N (1 ml), se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio. La concentración dio el compuesto del título (93 mg) como un sólido blanco. MS (ES): 504,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15

Los siguientes compuestos se fabrican de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 350 usando los materiales de partida apropiados:

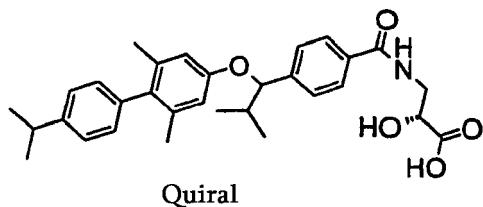
20

## Ejemplo 351

*Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

25

30



35

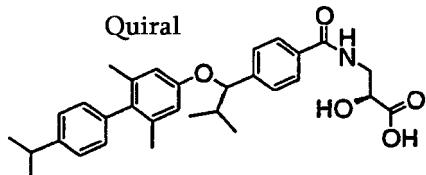
MS (ES): 504,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 352

*Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

40

45



50

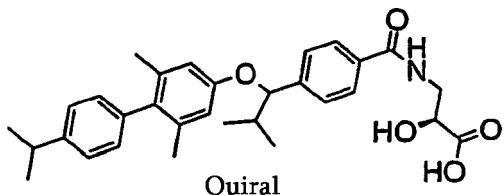
MS (ES): 504,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 353

*Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

60

65



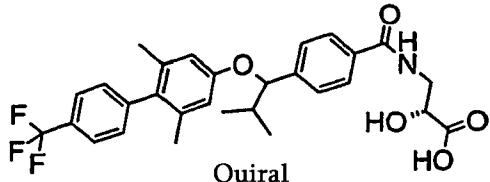
MS (ES): 504,2 [M+H]<sup>+</sup>.

ES 2 337 596 T3

Ejemplo 354

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 1

5

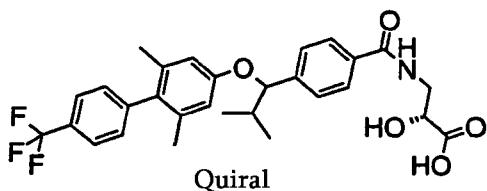


15 MS (ES): 530,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 355

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 2

20



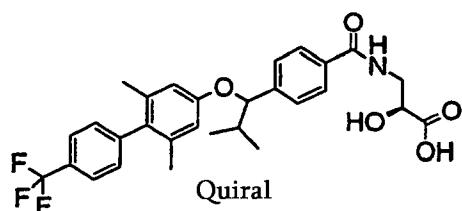
30

MS (ES): 530,2 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 356

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 1

40

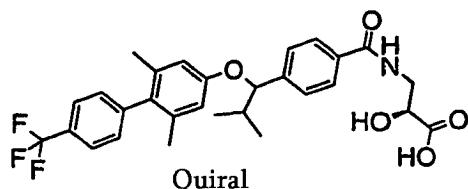


50 MS (ES): 530,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 357

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 2

60



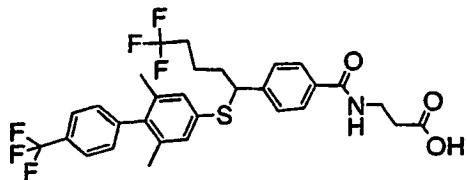
MS (ES): 530,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 358

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico

5

10



15

## Paso A

Éster metílico del ácido racémico 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoico

Una solución de 4-bromo-3,5-dimetil-bencenotiol (0,572 g, 2,26 mmol) y éster metílico del ácido (R,S) 4-(5,5,5-trifluoro-1-hidroxi-pentil)-benzoico (0,500 g, 1,81 mmol) en tolueno (10 ml) se desgasificó y cargó con nitrógeno tres veces. Se añadió tributilfosfina (0,670 ml, 2,72 mmol) a la mezcla de reacción en nitrógeno a 0°C, seguido por la adición de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (0,685 g, 2,72 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (0,424 g, 0,89 mmol).

25

## Paso B

Ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoico racémico

30

El éster metílico del ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoico racémico (0,424 g, 0,890 mmol) se disolvió en el tetrahidrofurano (2,5 ml) y se añadió hidróxido de sodio (2,5 ml, 5 N). La reacción se controló mediante HPLC, y tras conversión completa, la reacción se neutralizó con ácido clorhídrico (2,5 ml, 5 N) y se diluyó con dietil éter y agua. Las dos fases se separaron, y la capa orgánica se lavó, se secaron y se concentró. El compuesto del título (0,380 g, 0,826 mmol) se usó sin purificación adicional.

35

## Paso C

40 Éster etílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico

45 El ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoico racémico (0,190 g, 0,410 mmol), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (0,0747 g, 0,430 mmol) y 4-metilmorfolina (0,050 ml, 0,430 mmol) se combinaron en diclorometano anhídrico (2,0 ml) en nitrógeno. La reacción se dejó agitando en nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió a la mezcla de reacción el clorhidrato del éster etílico de beta alanina (0,0695 g, 0,450 mmol) y 4-metilmorfolina (0,100 ml, 0,860 mmol) y se dejó agitando a temperatura ambiente. Se añadió algo de agua (<10% en volumen) para mejorar la solubilidad. La reacción se controló mediante HPLC, y tras el agotamiento del ácido, la reacción se diluyó con diclorometano. La reacción se diluyó con agua y se lavó con ácido clorhídrico 1 N. Tras acidificación, se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhídrico, y se concentró. La cromatografía instantánea en columna proporcionó el compuesto del título (0,200 g, 0,360 mmol).

55

## Paso D

56 Éster etílico del ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico

60

A una solución del éster etílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico (0,200 g, 0,360 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió tetraquis trifenilfosfina paladio (0,0267 g, 0,020 mmol), ácido 4-trifluorometil fenil borónico (0,135 g, 0,720 mmol), y fluoruro de potasio (0,0416 g, 0,720 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno tres veces y se calentó a reflugio en nitrógeno. Durante el reflugio, se añadió agua (1,0 ml) a la reacción y se mantuvo la reacción a reflugio bajo nitrógeno. La reacción se controló mediante HPLC, y tras finalizar, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió celite, seguido por agua. Esta mezcla a continuación se filtró a través de un lecho corto de celite. La solución se vertió en un embudo de decantación y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con

sulfato de sodio anhídrico y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (0,150 g, 0,240 mmol).

5      Paso E

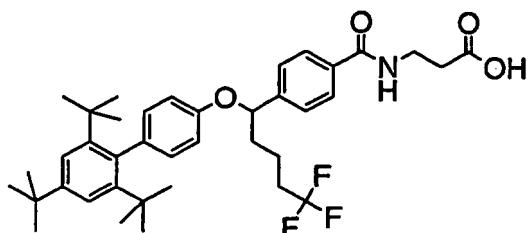
*Ácido 3-[4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino]-propiónico racémico*

10     El éster etílico del ácido 3-[4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino]-propiónico racémico (0,150 g, 0,240 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (1,0 ml) e hidróxido de sodio (1,0 ml, 5N) se añadió. La reacción se controló mediante HPLC, y tras conversión completa, la reacción se neutralizó con ácido clorhídrico (1,0 ml, 5N) y se diluyó con dietil éter y agua. Las dos fases se separaron, y la capa orgánica se lavó, se secaron, y se concentró. El compuesto del título se usó sin purificación adicional. MS (ES): 596,3 [M-H]<sup>-</sup>.

15

Ejemplo 359

20     *Ácido 3-[4-[1-(2,4,6-tri-t-butyl-fenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino]-propiónico, racémico*



Paso A

35     *Éster metílico del ácido 4-[1-(4-bromo-fenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoico racémico*

40     Una solución del 4-bromo-fenol (2,36 g, 13,61 mmol) y éster metílico del ácido (R,S) 4-(5,5,5-trifluoro-1-hidroxipentil)-benzoico (3,00 g, 10,89 mmol) en tolueno (50 ml) se desgasificó y cargó con nitrógeno tres veces. Se añadió tributilfosfina (4,03 ml, 16,34 mmol) a la mezcla de reacción bajo nitrógeno a 0°C, seguido por la adición de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (4,12 g, 16,34 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche; la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (3,0 g, 6,96 mmol).

45     Paso B

50     *Ácido racémico 4-[1-(4-bromo-fenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoico*

55     El éster metílico del ácido 4-[1-(4-bromo-fenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoico racémico (7,80 g, 18,1 mmol) se disolvió en el tetrahidrofurano (75 ml) y se añadió hidróxido de sodio (25 ml, 5 N). La reacción se calentó a refluro bajo nitrógeno. La reacción se controló mediante HPLC, y tras conversión completa, la reacción se neutralizó con ácido clorhídrico (25 ml, 5 N) y se diluyó con dietil éter y agua. Las dos fases se separaron, y la capa orgánica se lavó, se secó, y se concentró. El compuesto del título (7,46 g, 16,24 mmol) se usó sin purificación adicional.

55     Paso C

60     *Éster metílico del ácido 3-[4-[1-(4-bromo-fenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino]-propiónico racémico*

65     El ácido 4-[1-(4-bromo-fenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoico racémico (7,46 g, 17,89 mmol), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (3,23 g, 18,43 mmol) y 4-metilmorfolina (2,07 ml, 18,78 mmol) se combinaron en diclorometano anhídrico (100 ml) en nitrógeno. La reacción se dejó agitando en nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron a la mezcla clorhidrato del éster metílico de beta alanina (2,76 g, 19,68 mmol) y 4-metilmorfolina (4,14 ml, 37,56 mmol) de reacción y se dejó agitando a temperatura ambiente. Se añadió algo de agua (<10% en volumen) para mejorar la solubilidad. La reacción se controló mediante HPLC, y tras el agotamiento del ácido, la reacción se diluyó con diclorometano. La reacción se diluyó con agua y se lavó con ácido clorhídrico 1 N. Tras acidificación, se separaron las dos capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhídrico, y se concentró. La cromatografía instantánea en columna dio el compuesto del título (7,07 g, 14,1 mmol).

# ES 2 337 596 T3

## Paso D

### 5 *Éster metílico del ácido 3-(4-{5,5,5-Trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico racémico*

A una solución del éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico (2,20 g, 4,38 mmol) en dimetil sulfóxido (15 ml) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejado con diclorometano (1:1) (0,178 g, 0,022 mmol), bis(pinnocalado)diborano (2,22 g, 8,76 mmol), y acetato de potasio (0,860 g, 8,76 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno tres veces y se calentó a reflujo bajo nitrógeno. La reacción se controló mediante HPLC, y tras finalizar, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió celite, seguido por agua. Esta mezcla se filtró a continuación a través de un lecho corto de celite. La solución se vertió en un embudo de decantación y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (1,78 g, 3,24 mmol).

10  
15

## Paso E

### 20 *Éster metílico del ácido 3-{4-{-(2,4,6-tri-t-butil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil}-benzoilamino}-propiónico racémico*

A una solución del éster metílico del ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico racémico (0,300 g, 0,550 mmol) en tolueno (3,0 ml) se añadió tetraquis trifenilfosfina paladio (0,0316 g, 0,030 mmol), 2-bromo-1,3,5-tri-terc-butil-benceno (0,353 g, 1,09 mmol), y fluoruro de potasio (0,063 g, 1,09 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno tres veces y se calentó a reflujo en nitrógeno. Durante el reflujo, se añadió agua (1,0 ml) a la reacción y se mantuvo la reacción a reflujo en nitrógeno. La reacción se controló mediante HPLC, y tras finalizar, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió celite, seguido por agua. Esta mezcla a continuación se filtró a través de un lecho corto de celite. La solución se vertió en un embudo de decantación y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea en columna (0,333 g, 0,500 mmol).

25  
30

## Paso F

35

### *Ácido 3-{4-[1-(2,4,6-tri-t-butil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

El éster metílico del ácido 3-{4-[1-(2,4,6-tri-t-butil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico (0,333 g, 0,500 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3,0 ml) y se añadió hidróxido de sodio (3,0 ml, 5N). La reacción se controló mediante HPLC, y tras conversión completa, la reacción se neutralizó con ácido clorhídrico (3,0 ml, 5N) y se diluyó con dietil éter y agua. Las dos fases se separaron, y la capa orgánica se lavó, se secó, y se concentró. El compuesto del título se usó sin purificación adicional. MS (ES): 652,2 [M-H].

45 Ejemplo 360

### *Ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1*

50 y

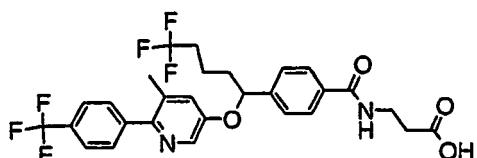
### Ejemplo 361

55

### *Ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2*

65

Los compuestos del título se prepararon de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 1 partiendo desde el éster metílico del ácido 4-(5,5,5-trifluorol-1-hidroxi-pentil)-benzoico y 5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ol (Preparación 34). Los isómeros se resolvieron mediante los procedimientos descritos en el presente documento o conocidos por una persona experta en la técnica. Isómero 1 MS: 567,3 [M-H]; Isómero 2 MS: 567,3 [M-H].

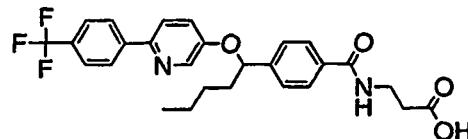


## ES 2 337 596 T3

Ejemplo 362

*Ácido 3-(4-[1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil]-benzoilamino)-propiónico racémico*

5

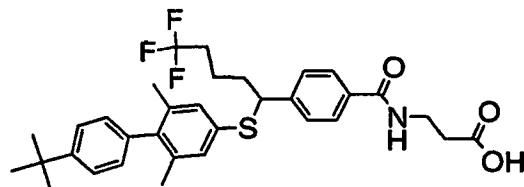


15 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 62 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-[4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-pentil]-benzoilamino]-propiónico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. MS: 499,2 [M-H]<sup>-</sup>.

20 Ejemplo 363

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-il)sulfanil]-5,5,5-trifluoro-pentil}-benzoilamino}-propiónico racémico*

25

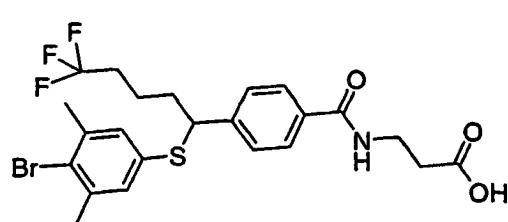


35 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 358 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-[4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino]-propiónico y ácido 4-terc-butil fenil borónico. MS: 584,2 [M-H]<sup>-</sup>.

40 Ejemplo 364

*Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

45



55

Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 358 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-[4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino]-propiónico. MS: 531,2 [M-H]<sup>-</sup>.

60

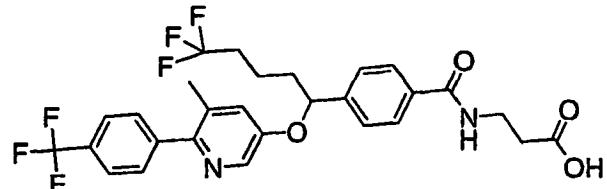
65

# ES 2 337 596 T3

## Ejemplo 365

Ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico racémico

5

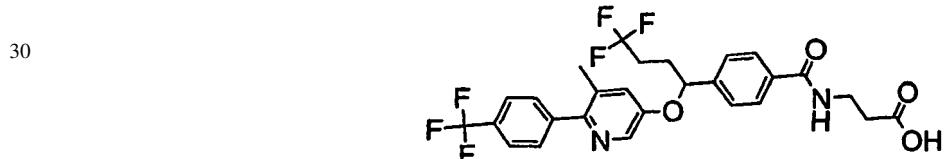


Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 1 comenzando desde 4-(5,5,5-trifluoro-1-hidroxi-pentil)-benzoico éster metílico del ácido y 5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ol (Preparación 34). MS: 567,3 [M-H]<sup>-</sup>.

20

## Ejemplo 366

25 Ácido 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico



Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 1 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-[4-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxi-butil)-benzoilamino]-propiónico y 5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ol (Preparación 34). MS: 553,3 [M-H]<sup>-</sup>.

40

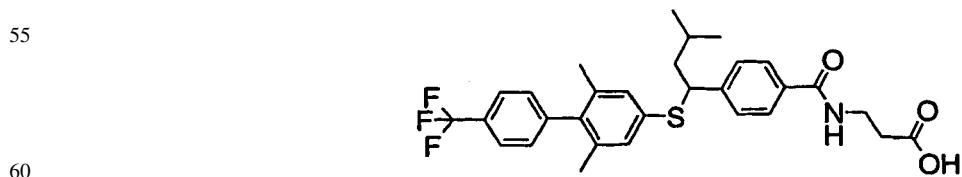
## Ejemplo 367

45 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)sulfanil]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1

y

## Ejemplo 368

50 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-il)sulfanil]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2



65 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 358 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico enantioméricamente purificado y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. Isómero 1 MS: 542,2 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 542,2 [M-H]<sup>-</sup>.

ES 2 337 596 T3

Ejemplo 369

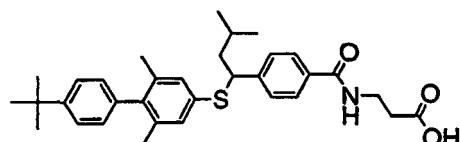
*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

5 y

Ejemplo 370

10 *Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

15



20

Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 367 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-terc-butil fenil borónico. Isómero 1 MS: 530,2 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 530,2 [M-H]<sup>-</sup>.

Ejemplo 371

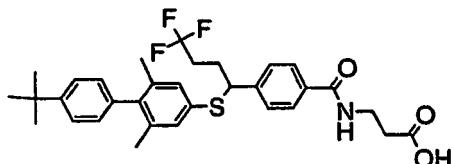
30 *Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

y

35 Ejemplo 372

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

40



50

Se prepararon los compuestos del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 367 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-terc-butil fenil borónico. Isómero 1 MS: 570,2 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 570,2 [M-H]<sup>-</sup>.

55

60

65

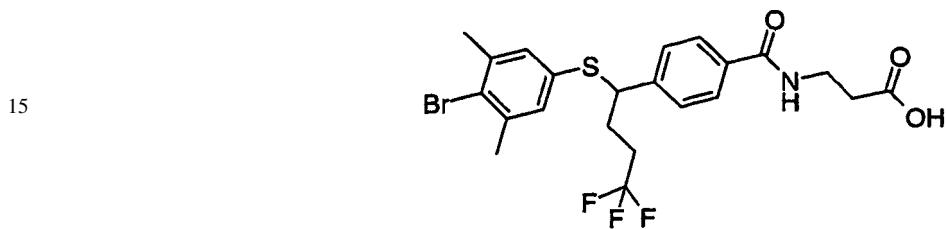
Ejemplo 373

*Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

5 y

Ejemplo 374

10 *Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*



Se prepararon los compuestos del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 358 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico. Isómero 1 MS: 517,3 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 517,3 [M-H]<sup>-</sup>.

25

Ejemplo 375

*Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

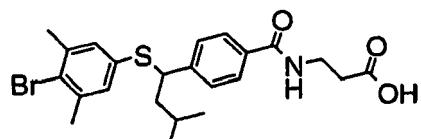
30

y

Ejemplo 376

35 *Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

40



45

Se prepararon los compuestos del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 358 comenzando desde los enantiómeros del éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico. Isómero 1 MS: 477,2 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 477,2 [M-H]<sup>-</sup>.

50

Ejemplo 377

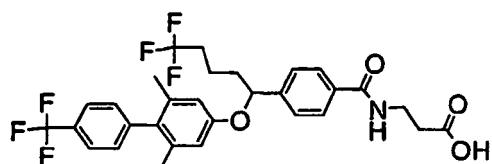
*Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

55 y

Ejemplo 378

60 *Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

65



# ES 2 337 596 T3

Se prepararon los compuestos del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 1 partiendo desde el éster metílico del ácido 4-(6,6,6-trifluoro-1-hidroxi-hexil)-benzoico y 4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol. Se resolvieron los isómeros mediante los Procedimientos descritos en el presente documento o conocidos por una persona experta en la técnica. Isómero 1 MS: 580,2 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 580,2 [M-H]<sup>-</sup>.

5

Ejemplo 379

Ácido 3-[4-[4,4',4-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino]-propiónico, Isómero 1

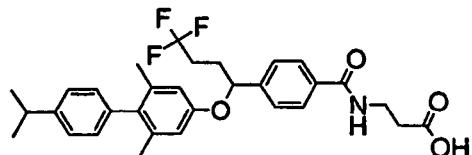
10

y

Ejemplo 380

15 Ácido 3-[4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino]-propiónico, Isómero 2

20



25

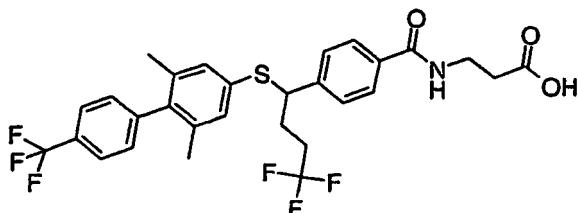
Se prepararon los compuestos del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 comenzando desde los enantiómeros del éster metílico del ácido 3-[4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxy)-4,4,4-trifluorobutil]-benzoilamino]-propiónico y ácido 4-isopropil fenil borónico. Isómero 1 MS: 540,2 [M-H]<sup>-</sup>, Isómero 2 MS: 540,2 [M-H]<sup>-</sup>.

30

Ejemplo 381

Ácido 3-[4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-sulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino]-propiónico racémico

40



45

Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 358 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-[4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino]-propiónico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. MS: 582,3 [M-H]<sup>-</sup>.

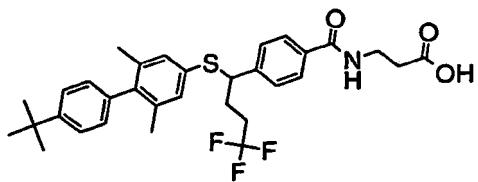
50

Ejemplo 382

Ácido 3-[4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-sulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino]-propiónico racémico

55

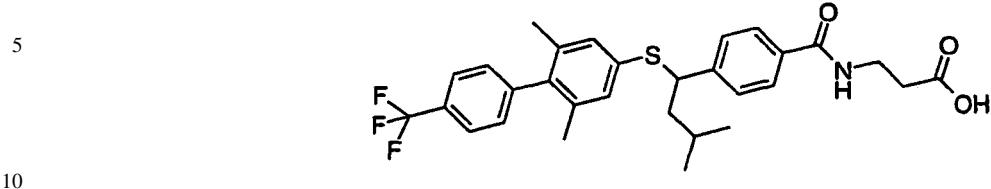
60



65 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 358 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-[4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino]-propiónico y ácido 4-terc-butil fenil borónico. MS: 570,2 [M-H]<sup>-</sup>.

ES 2 337 596 T3

Ejemplo 383

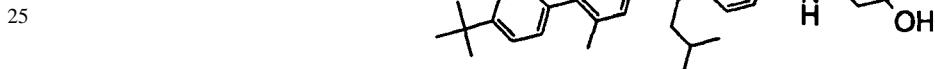


Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 358 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. MS: 542,2 [M-H]<sup>-</sup>.

15

Ejemplo 384

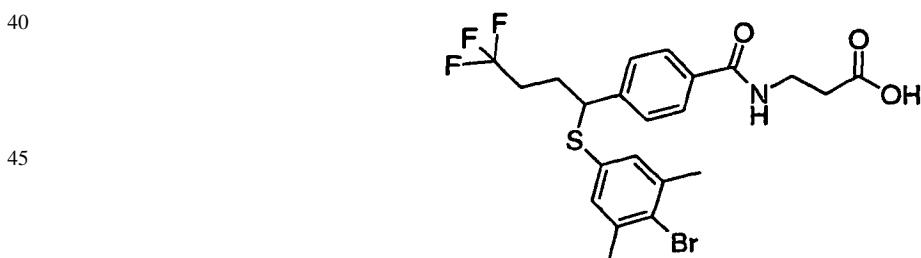
Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butyl-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico  
20



30 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 358 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-terc-butyl fenil borónico. MS: 530,2 [M-H]<sup>-</sup>.

35 Ejemplo 385

Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico



50 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 358 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoilamino}-propiónico. MS: 517,3 [M-H]<sup>-</sup>.

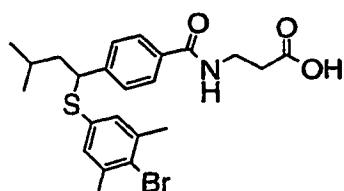
55

Ejemplo 386

Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3-metil-butyl]-benzoilamino}-propiónico racémico

60

65



# ES 2 337 596 T3

Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 358 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico. MS: 477,2 [M-H]<sup>-</sup>.

5

Ejemplo 387

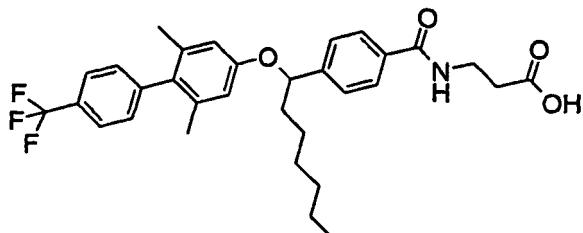
*Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

10 y

Ejemplo 388

15 *Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

20



25

30

Se prepararon los compuestos del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 1 partiendo desde el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol. Se resolvieron los isómeros mediante los procedimientos descritos en el presente documento o conocidos por una persona experta en la técnica. Isómero 1 MS: 554,3 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 554,3 [M-H]<sup>-</sup>.

35

Ejemplo 389

*Ácido 3-{4-[3-metil-1-(2,2',4'-tricloro-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

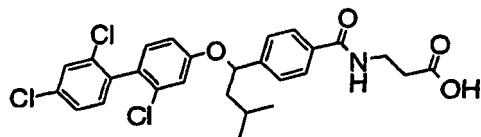
40 y

Ejemplo 390

*Ácido 3-{4-[3-metil-1-(2,2',4'-tricloro-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, isómero 2*

45

50



55

Se prepararon los compuestos del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 24 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3-cloro-fenoxy)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 2,4-diclorofenil borónico. Se resolvieron los isómeros mediante los Procedimientos descritos en el presente documento o conocidos por una persona experta en la técnica. Isómero 1 MS: 533,2 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 533,2 [M-H]<sup>-</sup>.

60

65

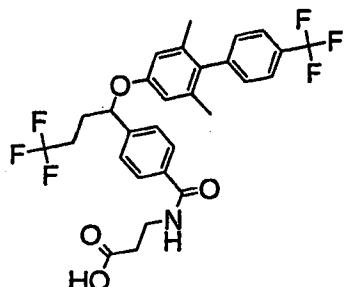
Ejemplo 391

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero

5 y

Ejemplo 392

10 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero  
2



Se prepararon los compuestos del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 1 partiendo desde el éster metílico del ácido 4-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxi-butil)-benzoico y 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol. Se resolvieron los isómeros mediante los procedimientos descritos en el presente documento o conocidos por una persona experta en la técnica. Isómero 1 MS: 566,3 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 566,3 [M-H]<sup>-</sup>.

Ejemplo 393

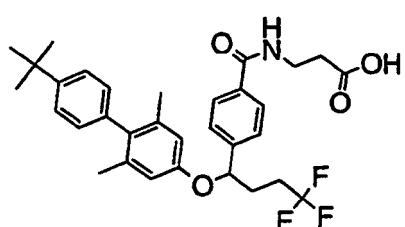
35 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

y

Ejemplo 394

40 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2

45



55

Se prepararon los compuestos del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 1 partiendo desde el éster metílico del ácido 4-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxi-butil)-benzoico y 4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol. Se resolvieron los isómeros mediante los procedimientos descritos en el presente documento o conocidos por una persona experta en la técnica. Isómero 1 MS: 554,2 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 554,2 [M-H]<sup>-</sup>.

60

65

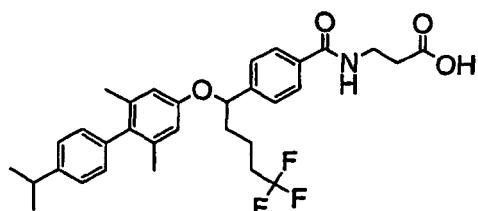
Ejemplo 395

*Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

5 y

Ejemplo 396

10 *Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*



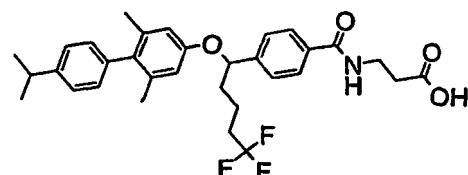
Se prepararon los compuestos del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-isopropil fenil borónico. Isómero 1 MS: 554,2 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 554,2 [M-H]<sup>-</sup>.

25

Ejemplo 397

*Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

30



40 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-isopropil fenil borónico. MS: 554,2 [M-H]<sup>-</sup>.

Ejemplo 398

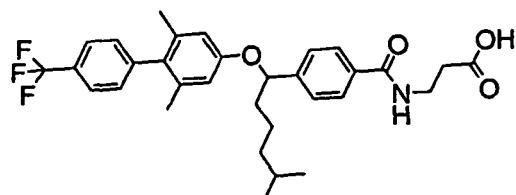
45 *Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

y

50 Ejemplo 399

*Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

55



65 Se prepararon los compuestos del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 1 partiendo desde el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-5-metil-hexil)-benzoico y 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol. Se resolvieron los isómeros mediante los procedimientos descritos en el presente documento o conocidos por una persona experta en la técnica. Isómero 1 MS: 554,2 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 554,2 [M-H]<sup>-</sup>.

Ejemplo 400

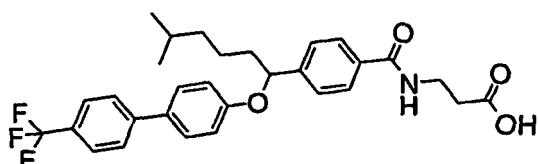
Ácido 3-{4-[5-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

5 y

Ejemplo 401

10 Ácido 3-{4-[5-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2

15



20

Se prepararon los compuestos del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 1 partiendo desde el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-5-metil-hexil)-benzoico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol. Se resolvieron los isómeros mediante los procedimientos descritos en el presente documento o conocidos por una persona experta en la técnica. Isómero 1 MS: 526,2 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 526,2 [M-H]<sup>-</sup>.

25

Ejemplo 402

Ácido 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-5-metil-hexil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1

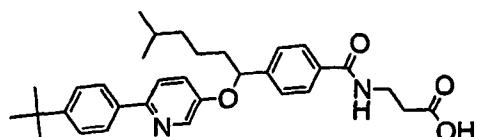
30

y

Ejemplo 403

35 Ácido 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-5-metil-hexil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2

40



45

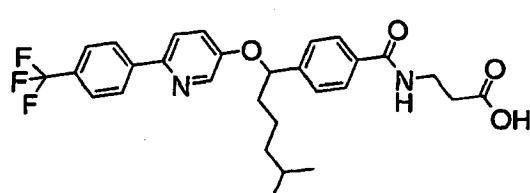
Se prepararon los compuestos del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 62 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-terc-butil fenil borónico. Isómero 1 MS: 515,2 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 515,2 [M-H]<sup>-</sup>.

50

Ejemplo 404

Ácido 3-(4-{5-metil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-hexil}-benzoilamino)-propiónico racémico

55



60

65 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 62 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. MS: 527,2 [M-H]<sup>-</sup>.

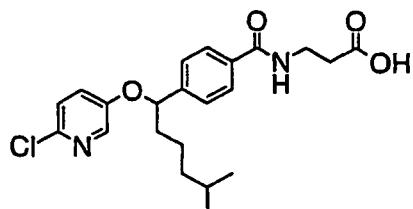
## ES 2 337 596 T3

Ejemplo 405

*Ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5

10



15

Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 62 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propiónico. MS: 417,3 [M-H]<sup>-</sup>.

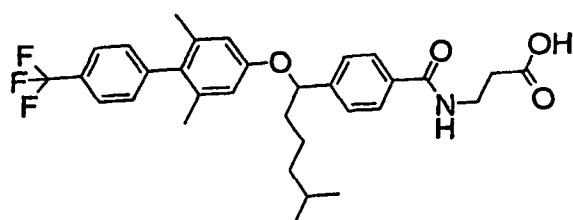
20

Ejemplo 406

*Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

25

30



35

40

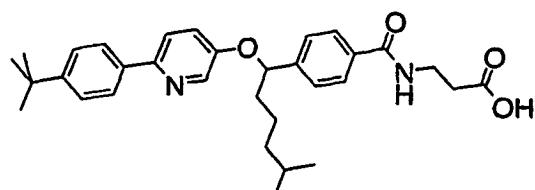
Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 1 partiendo desde el éster metílico 4-(1-hidroxi-5-metil-hexil)-benzoico del ácido y 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol. MS: 554,2 [M-H]<sup>-</sup>.

Ejemplo 407

45 *Ácido 3-{4-[1-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-5-metil-hexil}-benzoilamino}-propiónico racémico*

50

55



65

60

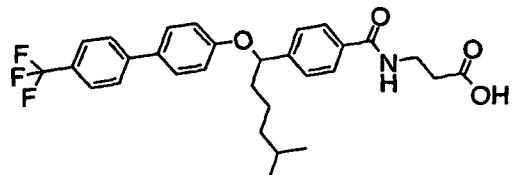
Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 62 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-terc-butil fenil borónico. MS: 515,2 [M-H]<sup>-</sup>.

Ejemplo 408

*Ácido 3-{4-[5-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5

10



15

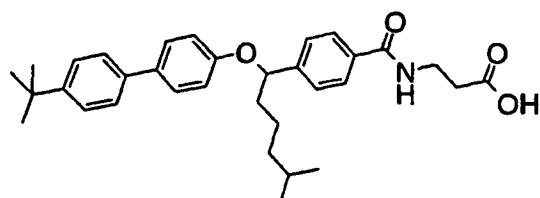
Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 1 partiendo desde el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-5-metil-hexil)-benzoico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol. MS: 526,2 [M-H]<sup>-</sup>.

20 Ejemplo 409

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

25

30



35

Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 1 partiendo desde el éster metílico del ácido 4-(1-hidroxi-5-metil-hexil)-benzoico y 4'-tert-butyl-bifenil-4-ol. MS: 514,2 [M-H]<sup>-</sup>.

40 Ejemplo 410

*Ácido 3-(4-[1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1*

y

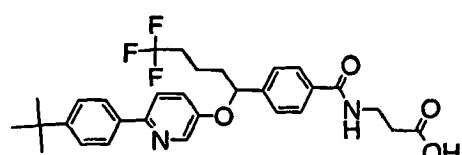
45

Ejemplo 411

*Ácido 3-(4-[1-[6-(4-terc-butyl-fenil)-piridin-3-iloxi]-5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2*

50

55



60

Se prepararon los compuestos del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 62 partiendo desde el éster metílico del ácido 4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoico y ácido 4-terc-butil fenil borónico. Isómero 1 MS: 541,3 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 541,3 [M-H]<sup>-</sup>.

65

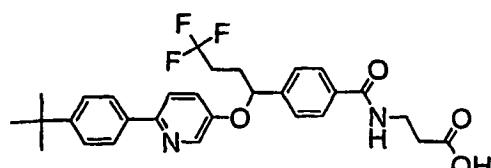
Ejemplo 412

Ácido 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4,4-trifluoro-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1

5 y

Ejemplo 413

10 Ácido 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4,4-trifluoro-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2



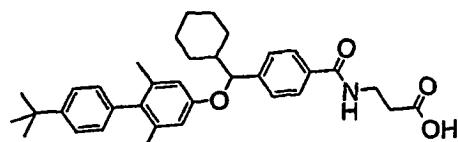
Se prepararon los compuestos del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 62 partiendo desde el éster metílico del ácido 4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoico y ácido 4-terc-butil fenil borónico. Isómero 1 MS: 527,2 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 527,2 [M-H]<sup>-</sup>.

25

Ejemplo 414

Ácido 3-{4-[{(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-ciclohexil-metil}-benzoilamino]-propiónico racémico

30



40

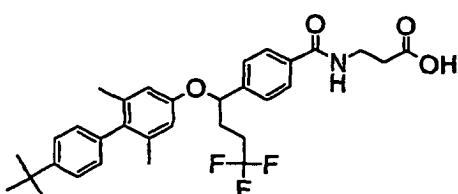
Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 1 partiendo desde el éster metílico del ácido 4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-benzoico y 4'-terc-butil-bifenil-4-ol. MS: 540,3 [M-H]<sup>-</sup>.

45

Ejemplo 415

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico

50



60

Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 1 partiendo desde el éster metílico del ácido 4-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxi-butil)-benzoico y 4'-terc-butil-bifenil-4-ol. MS: 554,2 [M-H]<sup>-</sup>.

65

Ejemplo 416

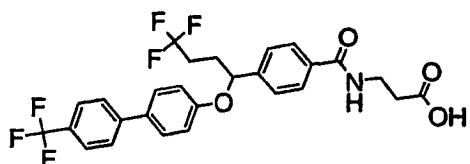
Ácido 3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

5 y

Ejemplo 417

10 Ácido 3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2

15



20

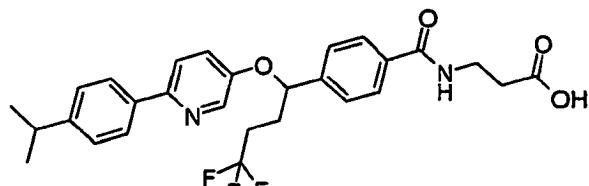
Se prepararon los compuestos del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 1 partiendo desde el éster metílico del ácido 4-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxi-butil)-benzoico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol. Se resolvieron los isómeros mediante los procedimientos descritos en el presente documento o conocidos por una persona experta en la técnica. Isómero 1 MS: 538,3 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 538,3 [M-H]<sup>-</sup>.

25

Ejemplo 418

30 Ácido 3-(4-[4,4,4-trifluoro-1-[6-(4-isopropil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil]-benzoilamino)-propiónico racémico

35



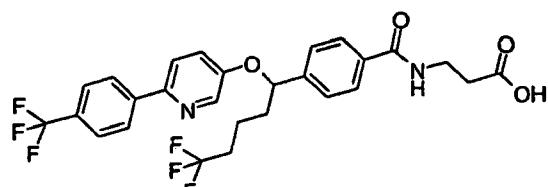
40

45 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 62 partiendo desde el éster metílico del ácido 4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoico y ácido 4-isopropil fenil borónico. MS: 513,2 [M-H]<sup>-</sup>.

Ejemplo 419

50 Ácido 3-(4-[5,5,5-trifluoro-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil]-benzoilamino)-propiónico racémico

55



60

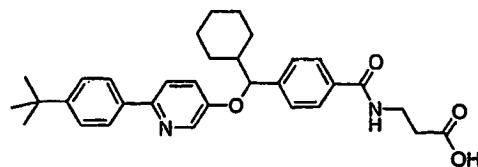
65 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 62 partiendo desde el éster metílico del ácido 4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. MS: 553,3 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 420

*Ácido 3-(4-{{[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil-metil}-benzoilamino)-propiónico racémico*

5

10



15

Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 62 partiendo desde el éster metílico del ácido 4-[(6-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil-metil]-benzoico y ácido 4-terc-butil fenil borónico. MS: 513,2 [M-H]<sup>-</sup>.

20

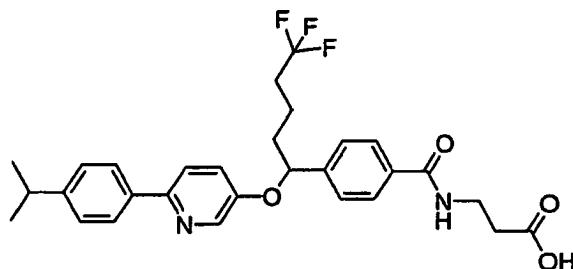
## Ejemplo 421

*Ácido 3-(4-{{[5,5,5-trifluoro-1-{{[6-(4-isopropil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino}-propiónico racémico*

25

30

35



40

Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 62 partiendo desde el éster metílico del ácido 4-[1-(6-cloropiridin-3-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoico y ácido 4-isopropilo, fenil borónico. MS: 527,2 [M-H]<sup>-</sup>.

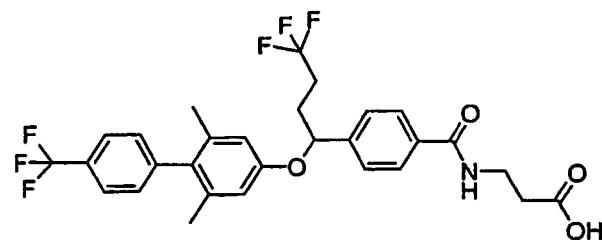
## Ejemplo 422

45

*Ácido 3-{{4-[[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

50

55



60

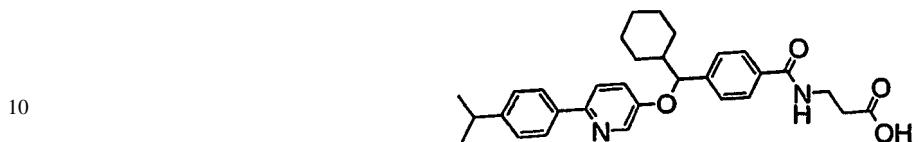
Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{{4-[[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxy)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. MS: 566,2 [M-H]<sup>-</sup>.

65

## Ejemplo 423

*Ácido 3-(4-{ciclohexil-[6-(4-isopropil-fenil)-piridin-3-iloxi]-metil}-benzoilamino)-propiónico racémico*

5

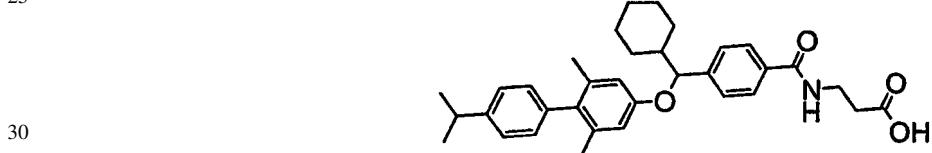


15 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 62 partiendo desde el éster metílico del ácido 4-[(6-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil-metil]-benzoico y ácido 4-isopropil fenil borónico. MS: 499,2 [M-H]<sup>-</sup>.

## 20 Ejemplo 424

*Ácido 3-{4-[ciclohexil-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

25

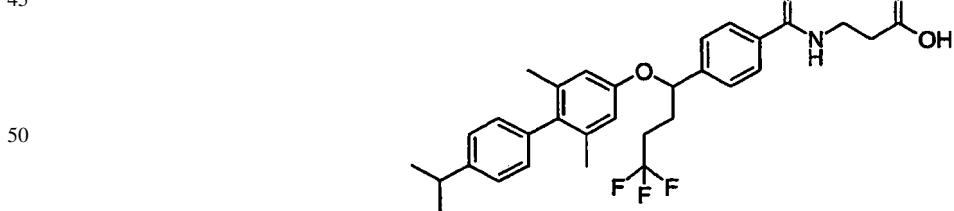


35 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxy)-ciclohexil-metil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-isopropil fenil borónico. MS: 526,2 [M-H]<sup>-</sup>.

## 40 Ejemplo 425

*Ácido 3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

45



55

Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxy)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-isopropil fenil borónico. MS: 540,3 [M-H]<sup>-</sup>.

60

65

Ejemplo 426

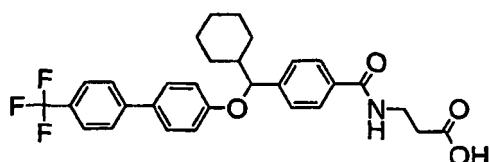
*Ácido 3-{4-[ciclohexil-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

5 y

Ejemplo 427

10 *Ácido 3-{4-[ciclohexil-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

15



20

Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[4-bromo-fenoxi]-ciclohexil-metil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. Se resolvieron los isómeros mediante los procedimientos descritos en el presente documento o conocidos por una persona experta en la técnica. Isómero 1 MS: 524,3 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 524,3 [M-H]<sup>-</sup>.

25

Ejemplo 428

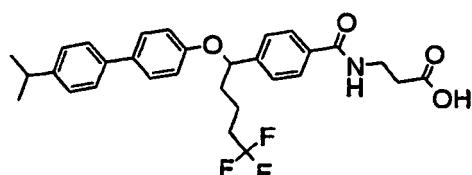
*Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

30 y

Ejemplo 429

35 *Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

40



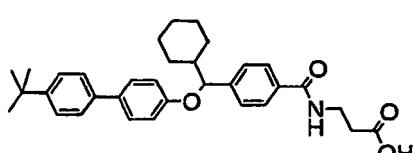
45

Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-isopropil fenil borónico. Se resolvieron los isómeros mediante los procedimientos descritos en el presente documento o conocidos por una persona experta en la técnica. Isómero 1 MS: 526,2 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 526,2 [M-H]<sup>-</sup>.

Ejemplo 430

55 *Ácido 3-{4-[4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-ciclohexil-metil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

60



65

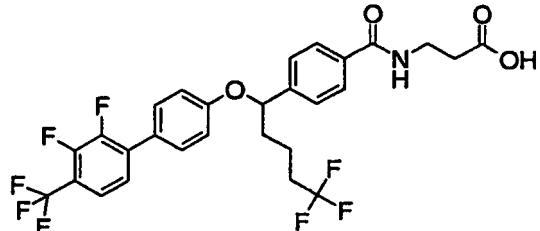
Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[4-bromo-fenoxi]-ciclohexil-metil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-terc-butil fenil borónico. MS: 512,3 [M-H]<sup>-</sup>.

# ES 2 337 596 T3

Ejemplo 431

Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(2'-3'-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico

5

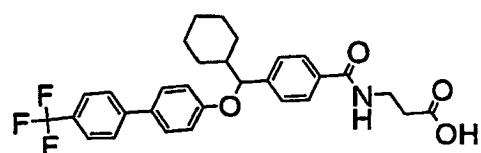


20 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 359 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxil]-pentil]-benzoilamino} y 1-bromo-2,3-difluoro-4-trifluorometil-benceno. MS: 588,3 [M-H]<sup>-</sup>.

Ejemplo 432

25 Ácido 3-{4-[ciclohexil-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propiónico racémico

30



35

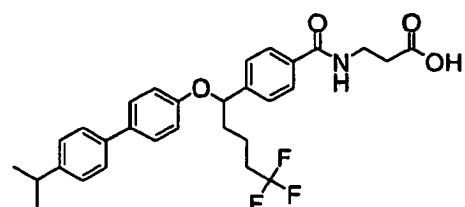
40 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[4-bromo-fenoxi]-ciclohexil-metil]-benzoilamino}-propiónico y 4-trifluorometil fenil borónico ácido. MS: 524,3 [M-H]<sup>-</sup>.

40

Ejemplo 433

45 Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico

50



60 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-isopropil fenil borónico. MS: 526,2 [M-H]<sup>-</sup>.

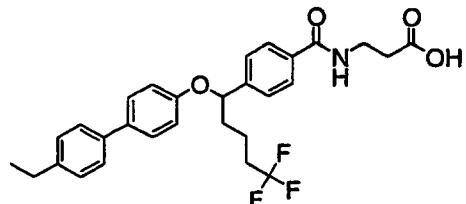
65

# ES 2 337 596 T3

## Ejemplo 434

*Ácido 3-{4-[1-(4'-etil-bifenil-4-iloxi)-5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5



10

15

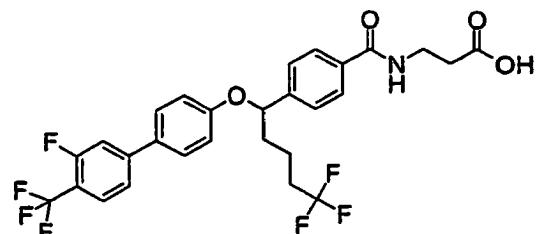
Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-etil fenil borónico. MS: 572,3 [M-H]<sup>-</sup>.

20

## Ejemplo 435

*Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

25



30

35

40

Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 359 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxy]-pentil}-benzoilamino)-propiónico y 4-bromo-2-fluoro-1-trifluorometil-benceno. MS: 570,2 [M-H]<sup>-</sup>.

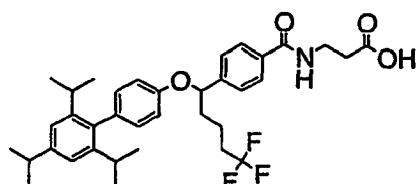
45

## Ejemplo 436

*Ácido 3-{4-[1-(2,4,6-triisopropil-fenoxy)-5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

50

55



50

55

60

Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 359 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxy]-pentil}-benzoilamino)-propiónico y 2-bromo-1,3,5-triisopropil-benceno. MS: 610,2 [M-H]<sup>-</sup>.

65

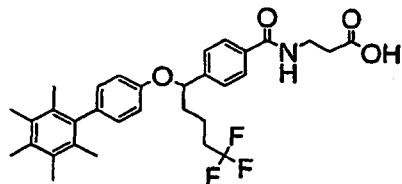
ES 2 337 596 T3

Ejemplo 437

*Ácido 3-{4-[1-(2,3,4,5,6-pentametil-fenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5

10



15

Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 359 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico y 1-bromo-2,3,4,5,6-pentametil-benceno. MS: 554,2 [M-H]<sup>-</sup>.

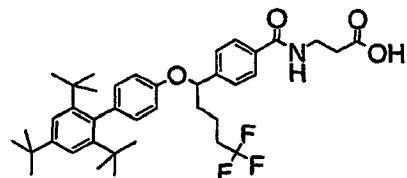
20

Ejemplo 438

*Ácido 3-{4-[1-(2,4,6-tri-t-butil-fenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

25

30



35

Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 359 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico y 2-bromo-1,3,5-tri-terc-butil-benceno. MS: 652,2 [M-H]<sup>-</sup>.

40

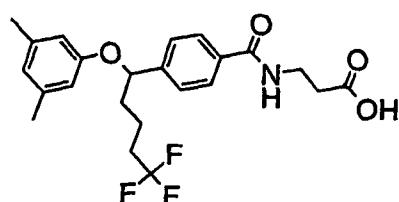
Ejemplo 439

*Ácido 3-{4-[1-(3,5-dimetil-fenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

45

50

55



60

Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico. MS: 436,2 [M-H]<sup>-</sup>.

65

Ejemplo 440

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

5 y

Ejemplo 441

10 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2



Se prepararon los compuestos del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-terc-butil fenil borónico. Isómero 1 MS: 568,2 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 568,2 [M-H]<sup>-</sup>.

25

Ejemplo 442

Ácido 3-{4-[1-(4-etil-3,5-dimetil-fenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico

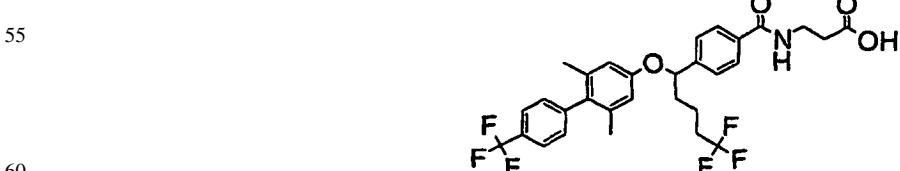
30



45 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 comenzando desde éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico y ácido etil borónico. MS: 464,2 [M-H]<sup>-</sup>.

Ejemplo 443

50 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico



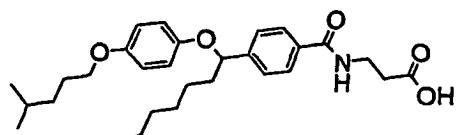
65 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. MS: 580,3 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 444

Ácido 3-(4-{1-[4-(4-metil-pentiloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico

5

10



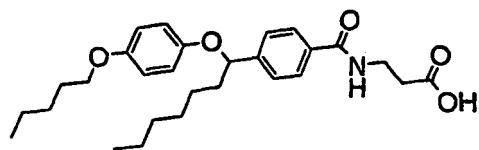
15 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 92 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-hidroxi-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico y 1-bromo-4-metil-pentano. MS: 484,2 [M-H]<sup>-</sup>.

## 20 Ejemplo 445

Ácido racémico 3-{4-[1-(4-pentiloxi-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico

25

30



35 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 92 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-hidroxi-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico y 1-bromo-pentano MS: 468,2 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 446

40 Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1

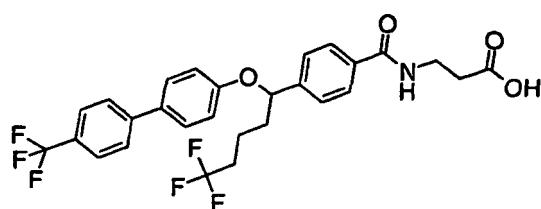
y

## 45 Ejemplo 447

Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2

50

55



60 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. Isómero 1 MS: 552,2 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 552,2 [M-H]<sup>-</sup>.

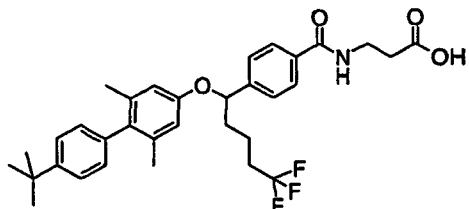
65

## ES 2 337 596 T3

Ejemplo 448

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5



10

15

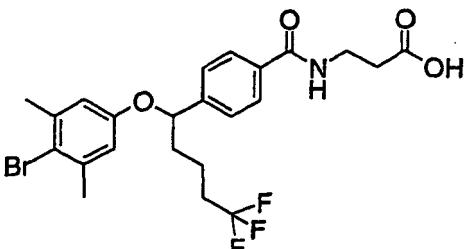
Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-terc-butil fenil borónico. MS: 568,2 [M-H]<sup>-</sup>.

20

Ejemplo 449

*Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

30



35

40

Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico. MS: 516 [M-H]<sup>-</sup>.

45

Ejemplo 450

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1*

50

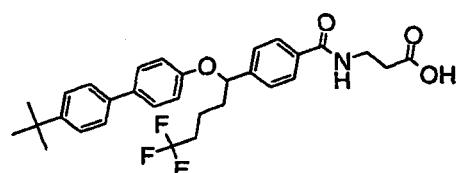
y

Ejemplo 451

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2*

55

60



65

Se prepararon los compuestos del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-terc-butil fenil borónico. Isómero 1 MS: 540,3 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 540,3 [M-H]<sup>-</sup>.

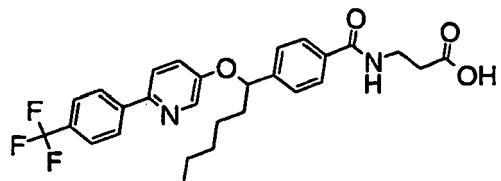
### Ejemplo 452

**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]j-hexil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1**

5  
y

### Ejemplo 453

10 Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-hexil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2



20 Se prepararon los compuestos del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 62 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-[4-{1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. Isómero 1 MS: 513,3 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 513,3 [M-H]<sup>-</sup>.

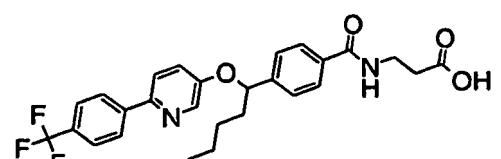
25 Ejemplo 454

*Ácido 3-(4-(1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxil-pentil]-benzoilamino)-propiónico. Isómero 1*

30 y

### Ejemplo 455

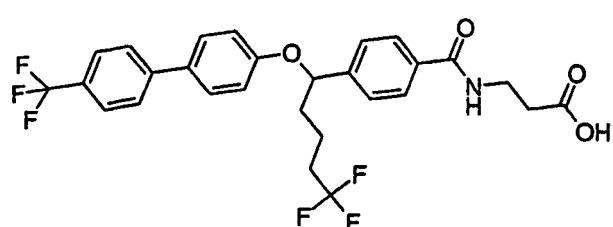
**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2**



Se prepararon los compuestos del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 62 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. Isómero 1 MS: 499,2 [M-H]<sup>-</sup>; Isómero 2 MS: 499,2 [M-H]<sup>-</sup>.

### Ejemplo 456

### Ácido 3-(4-(4,5,5-trifluoro-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil-l-benzoilamino)-propiónico racémico

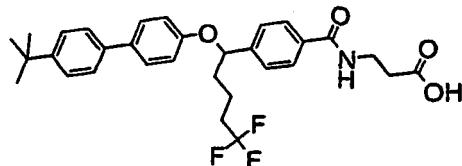


65 Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. MS: 552,2 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 457

*Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

5



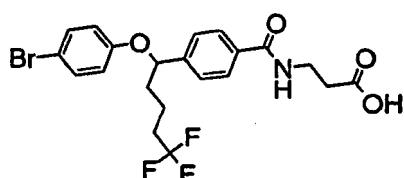
10

Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico y ácido 4-terc-butil fenil borónico. MS: 540,3 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo 458

*Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

25



30

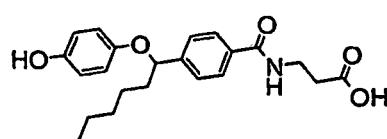
Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 128 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico. MS: 488 [M-H]<sup>-</sup>.

35

## Ejemplo 459

*Ácido 3-{4-[1-(4-hidroxi-fenoxy)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico*

40



45

Se preparó el compuesto del título de una forma sustancialmente similar a la del Ejemplo 92 partiendo desde el éster metílico del ácido 3-{4-[1-(4-hidroxi-fenoxy)-heptil]-benzoilamino}-propiónico. MS: 398,3 [M-H]<sup>-</sup>.

50

## Ejemplo 460

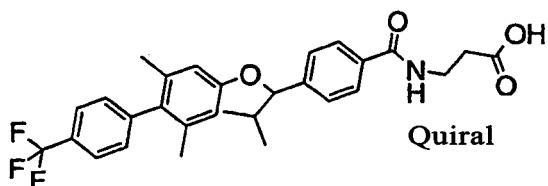
*Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, isómero 1*

55

## Ejemplo 461

*Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, isómero 1*

60



65

## ES 2 337 596 T3

El ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico se resolvió en una columna Chiralpak OJ-H (0,46 x 15 cm) con un caudal de 0,6 ml/min. y detección a 250 nm. Se eluyó con metanol y se concentraron las fracciones para dar un isómero 1 del enantiómero purificado del éster (100% ee) y un isómero 2 del enantiómero del éster (99,3% ee). La hidrólisis del enantiómero purificado del éster proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. Se confirmó la estructura mediante RMN de protón.

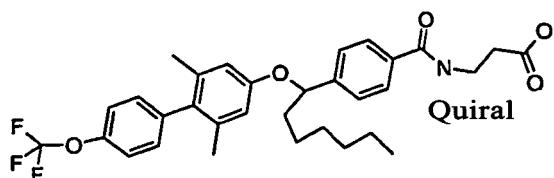
### Ejemplo 462

10 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, isómero 1

### Ejemplo 463

15 Ácido 3-(4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino)-propiónico, isómero 1

20



25

El ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico se resolvió en una columna Chiralpak OJ-H (0,46 x 15 cm) con un caudal de 0,6 ml/min. y detección a 250 nm. Se eluyó con metanol y se concentraron las fracciones proporcionando un isómero 1 del enantiómero purificado del éster (100% ee) y un isómero 2 del enantiómero del éster (99, 2% ee). La hidrólisis del enantiómero purificado del éster proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. Se confirmó la estructura mediante RMN de protón.

30

Se formuló preferiblemente el compuesto de Fórmula I en una forma farmacéutica monodosis antes de la administración. Por tanto, otra forma adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

35

Las presentes composiciones farmacéuticas se preparan mediante procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles. En la preparación de las formulaciones de la presente invención, el ingrediente activo (compuesto de Fórmula I) estará usualmente mezclado con un vehículo, o diluido mediante un vehículo, o encerrado dentro de un vehículo que puede estar en forma de una cápsula, sobrecito, papelillo u otro contenedor. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente, o medio del ingrediente activo. De esta manera, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobrecitos, sellos, elíxires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosol (ya sea en medio sólido o en líquido), cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos empaquetados estériles.

45

Algunos ejemplos de vehículos, excipientes, y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe acuoso, metilcelulosa, metil y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y suspensores, agentes conservantes, agentes endulzantes o agentes aromatizantes. Se pueden formular las composiciones de la invención de tal manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo tras la administración al paciente.

55

Se pueden formular las composiciones de la presente invención en forma de liberación sostenida para proporcionar la velocidad de liberación controlada de uno o más de los componentes o ingredientes activos para optimizar los efectos terapéuticos, es decir, la actividad antihistámica y otras actividades similares. Las formas farmacéuticas adecuadas para la liberación sostenida incluyen comprimidos en capas que contienen capas de velocidades de desintegración variables o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y conformadas en forma de comprimidos o cápsulas que contienen dichas matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

60

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo se pueden mencionar soluciones en agua o en agua-propilenglicol para inyecciones parenterales o la adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones pueden incluir también soluciones para la administración intranasal.

65

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que puede estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

# ES 2 337 596 T3

Para la preparación de supositorios, se funde en primer lugar una cera de bajo punto de fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos tal como manteca de cacao, y el ingrediente activo se dispersa homogéneamente en la anterior mediante agitación o mezcla similar. La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes dimensionados, dejándola enfriar y por tanto solidificar.

5 Están también incluidas las preparaciones en forma sólida cuyo objetivo es que se conviertan, poco tiempo después del uso, en preparaciones en forma líquida tanto para la administración oral como parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

10 Los compuestos de la invención se pueden también liberar transdérmicamente. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y se pueden incluir en un parche transdérmico de tipo matriz o depósito, como es habitual en la técnica para este objetivo.

15 Preferiblemente, el compuesto se administra oralmente.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica está en forma de monodosis. En dicha forma, la preparación se subdivide en monodosis de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad efectiva para conseguir el objetivo deseado.

20 La cantidad de la composición activa inventiva en una monodosis de preparación puede generalmente variarse o ajustarse desde aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 500 miligramos, y normalmente desde aproximadamente 1 a aproximadamente 250 miligramos, de acuerdo con la aplicación concreta. Puede variarse la dosificación real empleada dependiendo de la edad del paciente, el sexo, el peso y la gravedad de la dolencia que se está tratando. Dichas técnicas son bien conocidas por las personas expertas en la técnica. Generalmente, la forma 25 farmacéutica oral humana que contiene los ingredientes activos se puede administrar 1 o 2 veces por día.

Existe una evidencia creciente de que el glucagón juega un importante papel en la homeostasis de la glucosa. Los compuestos de Fórmula I son efectivos como antagonistas o agonistas inversos del receptor de glucagón, y de esta manera inhiben la actividad del receptor de glucagón. Más concretamente, estos compuestos son antagonistas selectivos o agonistas inversos del receptor de glucagón. Como antagonistas selectivos o agonistas inversos, los compuestos de Fórmula I son útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos, o dolencias responsables de la inactivación del receptor de glucagón, incluyendo pero sin limitarse a trastorno diabético y otro relacionado con glucagón. Se postula que los antagonistas selectivos o agonistas inversos del receptor de glucagón tendrán niveles menores en plasma y de esta forma evitarán o tratarán los trastornos metabólicos diabéticos y otros relacionados con glucagón.

## 35 Procedimientos farmacológicos

En la siguiente sección se describen los ensayos de unión así como los ensayos útiles para evaluar la eficacia de los compuestos de la invención.

40 Se puede determinar la unión de los compuestos al receptor de glucagón en un ensayo de unión por competición usando el receptor clonado del glucagón humano, y la selectividad frente al receptor hG1p1. Se puede determinar el antagonismo como la capacidad de los compuestos para inhibir la cantidad de AMPc formado en el ensayo en presencia de glucagón 5 nM.

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

El ensayo de unión al receptor usó el receptor clonado del glucagón humano (Lok S, Kuijper JL, Jelinek LJ, Kramer JM, Whitmore TE, Sprecher CA, Mathewes S, Grant FJ, Biggs SH, Rosenberg GB, y col. Gene 140 (2), 203-50 209 (1994)) aislado de membranas de células 293HEK. El ADNc de hGlucR se subclonó en el plásmido de expresión pHD (expresión trans-activada de la proteína C humana recombinante completamente gamma-carboxilada, un factor antitrombótico. Grinnell, B.W., Berg, D.T., Walls, J. y Yan, S.B. Bio/Technology 5: 1189-1192 (1987)). Este ADN plásmido se transfirió en células 293 HEK con 200 µg/ml de Higromicina.

55 Se prepararon membranas plasmáticas brutas usando células de cultivos en suspensión. Se lisaron las células en tampón hipotónico en hielo que contenía Tris HCl 25 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, ADNsa, 20 u/ml, e Inhibidores Roche Complete sin EDTA. La suspensión celular se homogeneizó con un homogeneizador de vidrio de tipo Dounce usando una mano de mortero de Teflon empleando 25 golpes. Se centrifugó el homogeneizado a 4 grados C a 1800 x g durante 15 min. Se recogió el sobrenadante y se suspendió el residuo en tampón hipotónico y se volvió a homogeneizar. Se 60 centrifugó la mezcla a 1800 x g durante 15 min. El segundo sobrenadante se combinó con el primer sobrenadante. Los sobrenadantes combinados se volvieron a centrifugar a 1800 x g durante 15 min para clarificar. El sobrenadante clarificado se transfirió a tubos de alta velocidad y se centrifugó a 25000 x g durante 30 minutos a 4 grados C. El residuo de membranas se volvió a suspender en tampón de homogeneización y se almacenó como alícuotas congeladas en un congelador a -80 grados C hasta necesidad.

65 Se radioyodó el glucagón mediante el procedimiento de la I-125-lactoperoxidasa y se purificó mediante HPLC en fase inversa en un Perkin-Elmer/NEN (NEX207). La actividad específica es 2200 Ci/mmol. Se llevó a cabo la determinación de la Kd mediante competición homóloga en vez de la unión por saturación debido al elevado contenido

## ES 2 337 596 T3

de propanol en el material de I-125 glucagón. Se estimó que la Kd era de 3 nm y se usó para calcular los valores de Ki de todos los compuestos ensayados.

Se llevaron a cabo los ensayos de unión usando un Ensayo de Centelleo por Proximidad (Amersham) con perlas

- 5 WGA previamente bloqueadas con BSA libre de ácidos grasos al 1% (ICN). El tampón de unión contiene Hepes 25 mM, pH 7,4, CaCl<sub>2</sub> 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, BSA libre de ácidos grasos al 0,1%, -(ICN), Tween-20 al 0,003% en Inhibidores Roche Complete sin EDTA. Se disolvió el glucagón en HCl 0,01 N a 1 mg/ml y se congeló inmediatamente a -80 grados C en alícuotas de 30 µl. La alícuota de glucagón se diluyó y usó en los ensayos de unión en una hora. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO y se diluyeron en serie en DMSO. 10 µl de compuestos diluidos o  
10 DMSO se transfirieron en placas de ensayo Corning 3632, de fondo transparente opaco, que contenían 90 µl de tampón de unión del ensayo o glucagón frío (NSB a 1 µM final). Se añadieron 50 µl de I-125 glucagón (0,15 nM final en la reacción) 50 µl de membranas (300 µg por pocillo), y 40 µl de perlas de WGA (150 µg/pocillo), se cubrieron, y se mezclaron por volteo. Se leyeron las placas con un MicroBeta tras 14 horas de tiempo de sedimentación a temperatura ambiente.

- 15 Se calcularon los resultados como un porcentaje de unión específica de I-125-glucagón en presencia del compuesto. La dosis CE50 absoluta del compuesto se derivó mediante regresión no lineal del porcentaje de unión específica de I-125-glucagón frente a la dosis del compuesto añadido. La dosis CE50 se convirtió a Ki usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

20 *Ensayo de unión al receptor del Péptido 1 de tipo Glucagón (Glp1-R)*

El ensayo de unión al receptor usó el receptor del péptido 1 de tipo glucagón humano (hGlp1-R). (Graziano MP, Hey PJ, Borkowski D, Chicchi GG, Strader CD, Biochem Biophys Res Commun. 1993 Oct 15;196(1): 141-6) aislado de membranas de células 293HEK. Se subclonó el ADNc de hGlp1-R en el plásmido de expresión phD (Expresión trans-activada de la proteína C humana recombinante completamente gamma carboxilada, un factor antitrombótico. Grinnell, B.W., Berg, D.T., Walls, J. and Yan, S.B. Bio/Technology 5: 1189-1192 (1987)). Este ADN plásmido se transfeció en células 293 HEK y se seleccionó con 200 µg/ml de Higromicina.

- 30 Se prepararon membranas plasmáticas brutas usando células de cultivos en suspensión. Se lisaron las células en tampón hipotónico en hielo que contenía Tris HCl 25 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, DNase, 20 u/ml, e inhibidores Roche Complete sin EDTA. La suspensión celular se homogeneizó con un homogeneizador de vidrio de tipo Dounce, usando una mano de mortero de Teflón empleando 25 golpes. Se centrifugó el homogeneizado a 4 grados C a 1800 x g durante 15 min. Se recogió el sobrenadante y se volvió a suspender el residuo en tampón hipotónico y se volvió a homogeneizar. Se centrifugó la mezcla a 1800 x g durante 15 min para clarificar. El sobrenadante clarificado se transfirió a tubos de alta velocidad y se centrifugó a 25000 x g durante 30 minutos a 4 grados C. El residuo de membranas se volvió a suspender en tampón de homogeneización y se almacenó en alícuotas congeladas en un congelador a -80 grados C hasta el uso.

- 40 Se radioyodó el péptido 1 de tipo glucagón (Glp-1) mediante el procedimiento de la I-125-lactoperoxidasa y se purificó mediante HPLC en fase inversa en un Perkin-Elmer/NEN (NEX308). La actividad específica es de 2200 Ci/mmol. Se llevó a cabo la determinación de Kd mediante competición homóloga en vez de unión por saturación debido al elevado contenido de propanol en el material de I-125 Glp-1: Se estimó que la Kd era de 3 nM y se usó para calcular los valores de Ki de todos los compuestos ensayados.

- 45 Se llevaron los ensayos de unión usando un Ensayo de Centelleo por Proximidad (Amersham) con perlas de aglutinina de germen de trigo (WGA) previamente bloqueadas con BSA libre de ácidos grasos al 1% (ICN). El tampón de unión contiene Hepes 25 mM, pH 7,4, CaCl<sub>2</sub> 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, BSA libre de ácido graso al 0,1%, (ICN), Tween-20 al 0,003%, e Inhibidores Roche Complete sin EDTA. Se disolvió el péptido 1 de tipo glucagón en PBS a 1 mg/ml y se congeló inmediatamente a -80 grados C en alícuotas de 30 µl. La alícuota del péptido de tipo glucagón se diluyó y se usó en los ensayos de unión en una hora. Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO y se diluyeron en serie en DMSO. 10 µl de compuestos diluidos o DMSO se transfirieron en placas de ensayo Corning 3632 de fondo transparente opaco que contenían 90 µl de tampón de unión del ensayo o péptido 1 de tipo glucagón frío (NSB a 1 µM final). Se añadieron 50 µl de péptido 1 de tipo I-125 glucagón (0,15 nm final en la reacción), 50 µl de membranas (600 µg/pocillo), y 40 µl de perlas de WGA (150 µg/pocillo), se cubrieron, y se mezclaron final a final. Se leyeron las placas con un MicroBeta tras 14 horas de tiempo de sedimentación a temperatura ambiente.

- 55 Se calcularon los resultados como un porcentaje de unión específica de péptido 1 de tipo I-125-glucagón en presencia del compuesto. La dosis CE50 absoluta del compuesto se derivó mediante regresión no lineal del porcentaje de unión específica de péptido 1 de tipo I-125-glucagón frente a la dosis del compuesto añadido. La dosis CE50 se convirtió a Ki usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

60 *Ensayo del antagonista funcional de AMPc estimulado por glucagón*

- 65 El ensayo funcional del AMPc usa la misma línea celular del receptor de glucagón humano clonado para el ensayo de unión al hGlucR descrito anteriormente. Se estimularon las células con una mezcla de una dosis DE80 de glucagón en presencia del compuesto. El AMPc generado en el interior de la célula se cuantificó usando un Ensayo Homogéneo

ES 2 337 596 T3

de Proximidad Luminiscente Amplificado, Alpha Screen, de Perkin Elmer (6760625R). De manera breve, el AMPc en el interior de la célula compite para la unión del AMPc biotinilado procedente del kit en una perla Aceptora recubierta del anticuerpo anti-AMPc y una perla Donante recubierta de estreptavidina. Como el nivel de AMPc en el interior de la célula aumenta, se produce una perturbación del complejo de perla Aceptora-AMPc biotinilado-perla Donante y disminuye la señal.

Se disolvió glucagón en HCl 0,01 N a 1 mg/ml y se congeló inmediatamente a -80 grados C en alícuotas de 30 µl. La alícuota de glucagón se diluyó y se usó en el ensayo funcional en una hora. Se cosecharon las células procedentes de placas de cultivo de tejido subconfluente con Solución de Disociación Celular Libre de Enzimas (Specialty Media 5-004-B). Se aglomeraron las células a baja velocidad y se lavaron 3 veces con tampón de ensayo [Hepes 25 mM en HBSS con Mg y Ca (GIBCO, 14025-092) con BSA Libre de Ácidos Grasos al 0,1%) (ICN)], a continuación se diluyeron hasta una concentración final de 250.000 células por ml. Se diluyeron en serie los compuestos en DMSO y a continuación se diluyeron en tampón de ensayo con una concentración 3X de glucagón y DMSO al 3%. Se predeterminó la CE80 de glucagón a partir de una respuesta completa a la dosis de glucagón y representa la dosis a la cual los glucagones producen un 80% de respuesta máxima al glucagón. Se preparó una mezcla de AMPC biotinilado (1 unidad/pocillo final) procedente del Kit Alpha Screen e IBMX 3X (1500 µM) en Tampón de Ensayo.

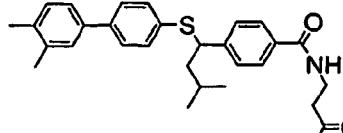
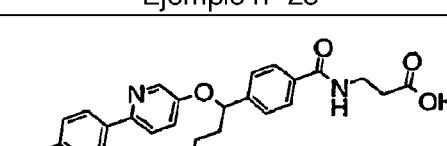
Se llevó a cabo el ensayo funcional en Placas Costar de poliestireno, blancas, de bajo volumen, de 96 pocillos. Se colocaron 0,02 ml de la mezcla de AMPc biotinilado/IBMX en cada pocillo, seguido por la adición de 0,02 ml de dosis respuesta de glucagón, la curva normalizada de AMPc, o las mezclas de compuesto/glucagón. Se comenzó la reacción mediante la adición de 0,02 ml de células (5000/pocillo final). Tras 60 minutos a temperatura ambiente, se detuvo la reacción mediante la adición de 0,03 ml de Tampón de Lisis [Hepes 10 mM, pH 7<sup>a</sup>, NP40 al 1%, y BSA libre de ácidos grasos al 0,01% (ICN) que contenía 1 unidad cada/pocillo de perlas Aceptoras y Donantes procedentes del Kit Alpha Screen]. Se llevó a cabo la adición de Tampón de Lisis bajo una luz verde para evitar el blanqueamiento de las perlas de detección. Se envolvieron las placas en papel y se dejaron equilibrar durante la noche a temperatura ambiente. Se leyeron las placas en un Equipo Packard Fusion<sup>TM</sup>.

Las unidades Alpha Screen se convirtieron a pmoles de AMPc generado por pocillo basándose en la curva normalizada del AMPc. Los pmoles de AMPc producido en presencia del compuesto se convirtieron en % de una respuesta máxima con la dosis CE80 de glucagón únicamente. Con cada experimento, se determinó la dosis de glucagón necesaria producir una respuesta del 50% de pmoles de AMPc. Esta dosis CE50 se usó para normalizar los resultados de una Kb usando una ecuación de Cheng-Prusoff modificada (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973), en la que  $K_b = (CE50 \text{ del compuesto}) / [1 + (pM \text{ de glucagón usados} / DE50 \text{ en pM para la dosis respuesta de glucagón})]$ .

35 Los compuestos de acuerdo con la invención tienen preferiblemente un valor Ki no mayor de 50  $\mu\text{M}$  tal como se determinó mediante el Ensayo de Unión al Receptor de Glucagón (hGlucR) que se da a conocer en el presente documento. Más preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la invención tienen un valor Ki menor de 5  $\mu\text{M}$ , preferiblemente menor de 500 nM, e incluso más preferido, menor de 100 nM tal como se determinó mediante el Ensayo de Unión al Receptor de Glucagón (hGlucR) que se da a conocer en el presente documento. Generalmente, los compuestos de acuerdo con la invención muestran una mayor afinidad por el receptor de glucagón en comparación con el receptor de GLP-1, y preferiblemente tienen una mayor afinidad de unión con el receptor de glucagón que con el receptor de GLP-1.

45 A continuación se proporcionan los resultados para el compuesto indicado.

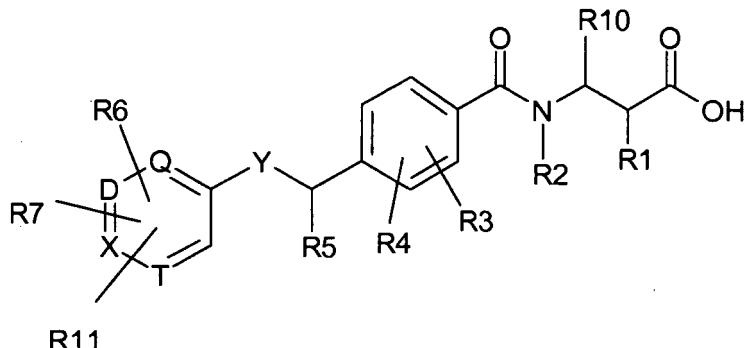
TABLA 1

Ejemplo	Ki (nM)
 Ejemplo nº 25	265
 Ejemplo nº 77	254

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado estructuralmente por la Fórmula I

5



20

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la que:

Y es -O- ó -S-;

25

Q, D, X, y T representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales como se indica en el presente documento), o nitrógeno (opcionalmente sustituido con oxígeno), con la condición de que no más de dos de Q, D, X, y T sean nitrógeno;

30

R1 es -H, -OH, o -halógeno;

35

R2 es -H o -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R3 y R4 son independientemente -H, -halógeno, -CN, -OH, -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>):

40

R5 se selecciona entre -H, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), -arilo, -aril-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), -alquenilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -heterocicloalquilo, -aril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -heteroaril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquinilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -aril-alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), y -heteroaril-alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), y en el que -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), -arilo, -aril-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), -heterocicloalquilo, -alquenilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -aril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -heteroaril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquinilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -aril-alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -heteroaril-alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), están sustituidos cada uno opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O) OR12, -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -OS(O)<sub>2</sub>R12, -N(R12)<sub>2</sub>, -NR12C(O)R12, -NR12SO<sub>2</sub>R12, -SR12, =S(O)R12, -S(O)<sub>2</sub>R12, y -S(O)<sub>2</sub>N(R12)<sub>2</sub>;

45

R6 y R7 se seleccionan independientemente en cada caso entre -H, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), terc-butoxiiminometilo, 1,3-dioxan-2-ilo, hidroximetilo, formilo, hidroxiiminometilo, morfilino-4-il-metilo, 4-metilpentiloxi, y pentiloxi;

50

con la condición sin embargo de que cuando D sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando T sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a T, y con la condición de que cuando Q sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a Q y con la condición de que cuando X sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a X; pudiendo R6 y R7 formar un anillo de seis miembros con los átomos a los cuales están unidos, y el anillo formado de esta manera puede contener opcionalmente hasta dos oxígenos, y adicionalmente, el anillo formado de esta manera puede estar sustituido con hasta cuatro halógenos;

55

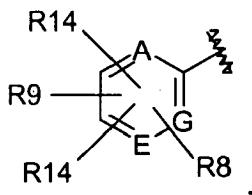
R8 y R9 se seleccionan independientemente en cada caso entre -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), arilo, -aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -ariloxi, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -OS(O)<sub>2</sub>R12, -N(R12)<sub>2</sub>, -NR12C(O)R12, -NR12SO<sub>2</sub>R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)<sub>2</sub>R12, -O-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), y -S(O)<sub>2</sub>N(R12)<sub>2</sub>; y en el que -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquil(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -arilo, -aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -ariloxi, y -alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) están sustituidos cada uno opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre -hidrógeno, -hidroxi,

60

# ES 2 337 596 T3

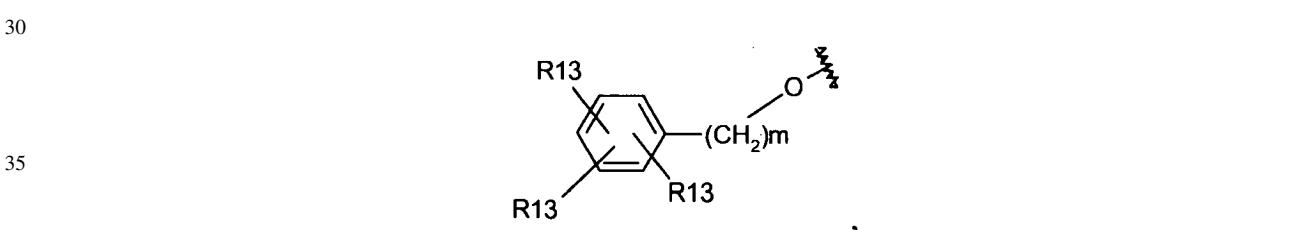
-ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-C(O)OR12, -alcoxilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -heterocicloalquilo, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, OS(O)<sub>2</sub>R12, -N(R12)<sub>2</sub>, -NR12C(O)R12, -NR12SO<sub>2</sub>R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)<sub>2</sub>R12, y -S(O)<sub>2</sub>N(R12)<sub>2</sub>,

- 5 R10 se selecciona entre -H, halógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo, -arilo, -aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -heteroarilo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquenilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquenilo (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -aril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -heteroaril-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>), -alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), cicloalquinilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -aril-alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), y -heteroaril-alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>));
- 10 R11 se selecciona independientemente en cada caso entre -H, -halógeno

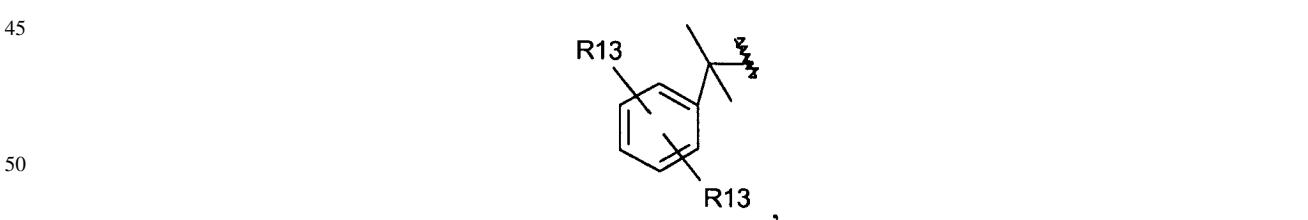


20 en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental, en la que A, G, y E representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales tal como se indica en el presente documento) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G, y E sean nitrógeno;

25 con la condición sin embargo de que cuando A sea nitrógeno, entonces R8, R9, y R14 no estén unidos a A, y con la condición de que cuando G sea nitrógeno, entonces R8, R9, y R14 no estén unidos a G, y con la condición de que cuando E sea nitrógeno, entonces R8, R9, y R14 no estén unidos a E,



40 en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental, en la que m es un entero de 0, 1, 2, ó 3 y cuando m sea 0, entonces (CH<sub>2</sub>)m es un enlace y



55 en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental, con la condición de que, sin embargo, cuando D sea nitrógeno, entonces R11 no esté unido a D, y con la condición de que cuando T sea nitrógeno, entonces R11 no esté unido a T, y con la condición de que cuando Q sea nitrógeno, entonces R11 no esté unido a Q, y con la condición de que cuando X sea nitrógeno, entonces R11 no esté unido a X;

60 R12 se selecciona independientemente en cada caso entre -hidrógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, y -arilo

65 R13 se selecciona independientemente en cada caso entre -hidrógeno, -halógeno, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), fenilo, y -alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>);

R14 es independientemente en cada caso -H, halógeno, o -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

# ES 2 337 596 T3

2. Un compuesto de Fórmula I, como se reivindica en la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

Y es -O- ó -S-;

5 Q, D, X, y T representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales como se indica en el presente documento), o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, D, X, y T sean nitrógeno;

10 R1 es -H, -OH, o -halógeno;

R2 es -H o -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

15 R3 y R4 son independientemente -H, -halógeno, -CN, -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>);

20 R5 se selecciona entre -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), fenilo, -fenil-fenil-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), -alquenilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -heterocicloalquilo, -alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), y -cicloalquinilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), y en el que -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>), -heterocicloalquilo, -alquenilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), -cicloalquenilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -alquinilo((C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)), y -cicloalquinilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), están sustituidos cada uno opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente entre -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

25 R6 y R7 se seleccionan independientemente en cada caso entre -H, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), terc-butoxiiminometilo, 1,3-dioxan-2-ilo, hidroximetilo, formilo, hidroxiiminometilo, morfilino-4-il-metilo, 4-metilpentiloxi, y pentiloxi; con la condición, sin embargo, de que cuando D sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando T sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a T, y con la condición de que cuando Q sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a Q, y con la condición de que cuando X sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a X;

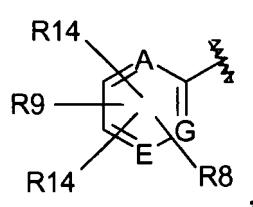
30 en el que R6 y R7 pueden formar opcionalmente un anillo de seis miembros con los átomos a los cuales están unidos, y el anillo formado de esta manera puede contener opcionalmente hasta dos oxígenos, y adicionalmente, el anillo formado de esta manera puede estar sustituido opcionalmente con hasta cuatro halógenos;

35 R8 y R9 se seleccionan independientemente en cada caso entre -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -OS(O)R12, -N(R12)<sub>2</sub>, -NR12C(O) R12, -NR12SO<sub>2</sub>R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)<sub>2</sub>R12, -O-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), y -S(O)<sub>2</sub>N(R12)<sub>2</sub>; y en el que -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), y -O-alquenilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) están sustituidos cada uno opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, y -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>);

40 R10 se selecciona entre -H, halógeno, y alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R11 se selecciona independientemente en cada caso entre -H, -halógeno

50



55

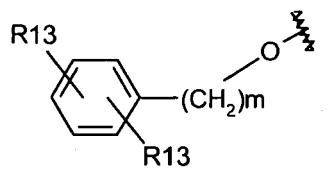
60

en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental, en la que A, G, y E representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales como se indica en el presente documento) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G, y E sean nitrógeno;

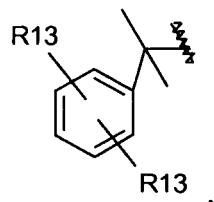
65

con la condición, sin embargo, de que cuando A sea nitrógeno, entonces R8, R9, y R14 no estén unidos a A, y con la condición de que cuando G sea nitrógeno, entonces R8, R9, y R14 no estén unidos a G, y con la condición de que cuando E sea nitrógeno, entonces R8, R9, y R14 no estén unidos a E,

ES 2 337 596 T3



10 en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental, en la que m es un entero de 0, 1, 2, ó 3, y cuando m sea 0, entonces  $(\text{CH}_2)^m$  es un enlace, y



20 en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental, con la condición, sin embargo, de que cuando D sea nitrógeno, entonces R11 no esté unido a D, y con la condición de que cuando T sea nitrógeno, entonces R11 no esté unido a T, y con la condición de que cuando Q sea nitrógeno, entonces R11 no esté unido a Q, y con la condición de que cuando X sea nitrógeno, entonces R11 no esté unido a X;

- 25
- R12 se selecciona independientemente en cada caso entre -hidrógeno, y -alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
  - 30 R13 se selecciona independientemente en cada caso entre -hidrógeno, -halógeno, -alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), fenilo, y -alquenilo( $\text{C}_2\text{-C}_7$ ); y
  - 35 R14 se selecciona independientemente en cada caso entre -H, halógeno, o -alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

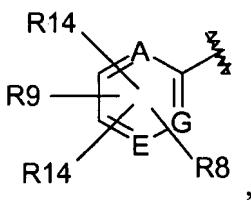
3. Un compuesto de Fórmula I, como se reivindica en la reivindicación 1 ó 2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

- 40 Y es -O-, ó -S-;
- Q, D, X, y T representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales como se indica en el presente documento);
- 45 R1 es -H, -OH, o -halógeno;
- R2 es -H;
- 50 R3 y R4 son independientemente -H, -halógeno, o -alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
- R5 se selecciona entre -alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ ) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), y -cicloalquilo( $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
- 55 R6 y R7 se seleccionan independientemente en cada caso entre -H, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ), -alquenilo( $\text{C}_2\text{-C}_7$ ), -alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -cicloalquilo( $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ ), terc-butoxiiminometilo, 1,3-dioxan-2-ilo, hidroximetilo, formilo, hidroxiiminometilo, morfilino-4-il-metilo, 4-metilpentiloxi, y pentiloxi; con la condición, sin embargo, de que cuando D sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a D, y con la condición de que cuando T sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a T, y
- 60 con la condición de que cuando Q sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a Q, y con la condición de que cuando X sea nitrógeno, entonces R6 o R7 no estén unidos a X,
- R8 y R9 se seleccionan independientemente en cada caso entre -hidrógeno, -halógeno, -alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alcoxi( $\text{C}_1\text{-C}_7$ ), -cicloalquilo( $\text{C}_3\text{-C}_7$ ), -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -OS(O)R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)<sub>2</sub>R12, y -O-alquenilo( $\text{C}_2\text{-C}_7$ );

# ES 2 337 596 T3

R10 es -H;

R11 se selecciona independientemente en cada caso entre -H, -halógeno, y



15 en la que la marca en zig-zag muestra el punto de unión a la molécula parental, en la que A, G, y E representan independientemente carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales como se indica en el presente documento);

R12 se selecciona independientemente en cada caso entre -hidrógeno, y -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

20 R14 es independientemente en cada caso -H, halógeno, o -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

25 4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, ó 3, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que Y es -O- ó -S-; R1 es hidrógeno u-OH; R2 es hidrógeno; R3 y R4 son independientemente hidrógeno o halógeno; R5 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo, octilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-trifluoropropilo, 4-trifluorobutilo, ciclohexilo, o 4-bromo-fenilo; R6 y R7 son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo, terc-butilo, ciclohexilo, pentilo, isopropoxi, cloro, flúor, bromo, hidroxi, trifluorometilo, -CN, metoxi, tercbutoxiiminometilo, 1,3-dioxan-2-ilo, hidroximetilo, formilo, hidroxiiminometilo, morfolino-4-il-metilo, 4-metilpentiloxi, y pentiloxi, y en el que R6 y R7 se combinan para formar, con el pentilo al cual están unidos, un resto de benzodioxina condensada; R8 y R9 son independientemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo, etilo, pentilo, isopropilo, terc-butilo, trifluorometilo, acetilo, 2-metilpropilo, metoxi, ciclohexilo, aliloxi, o trifluorometoxi; R10 es hidrógeno; R11 es hidrógeno, halógeno, fenilo (sustituido, independientemente en cada caso, una vez con R8, una vez con R9, y dos veces con R14), piridinilo (sustituido, independientemente en cada caso, una vez con R8, una vez con R9, y dos veces con R14) o benzoxi (sustituido dos veces con R13); R13 es hidrógeno, trifluorometilo, tercbutilo, isopropilo, cloro, flúor, bromo, metilo, etilo, o fenilo, T es -CH-, -CR<sub>6</sub>-, o N; X es -CH- o -CR<sub>11</sub>-; D es -CH-, -CR<sub>6</sub>-, -CR<sub>11</sub>-, o N; y Q es -CH-, -CR<sub>6</sub>-, o N; R14 es hidrógeno, bromo, flúor, metilo, tercbutilo, o isopropilo.

40 5. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, ó 4 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que Y es -O-.

6. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, ó 4 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que Y es -S-.

45 7. El compuesto de la reivindicación 5 ó 6 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R1, R2, R3, R4 y R10 son -H.

50 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, ó 7 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que D, X, Q, y T son carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales como se indica en el presente documento).

55 9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, ó 7 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que D sea nitrógeno, y T, Q, y X son carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales como se indica en el presente documento).

60 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, ó 7 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que R6 y R7 son independientemente hidrógeno o metilo; X es carbono sustituido con R11; A, G, y E son carbono (sustituido con hidrógeno o los sustituyentes opcionales como se indica en el presente documento); y R5 es -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>).

11. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre

65 Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

# ES 2 337 596 T3

Ácido 3-{4-[3-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
Ácido 3-{4-[1-(4-terc-butil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
5 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
Ácido 3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
10 Ácido 3-{4-[(4-bromo-fenil)-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
Ácido 3-{4-[2-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
15 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
20 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
Ácido 3-{4-[1-(4-ciclohexil-fenoxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
25 Ácido 3-{4-[1-(4-benciloxi-fenoxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
Ácido 3-[4-(1-fenoxi-hexil)-benzoilamino]-propiónico racémico;  
30 Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
35 Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
40 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
Ácido 3-{4-[3-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
45 Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-nonil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
Ácido 3-(4-{3-metil-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;  
50 Ácido 3-(4-{2-metil-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-fenoxi]-propil}-benzoilamino)-propiónico racémico;  
Ácido 3-(4-{1-[4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfanil]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;  
55 Ácido 3-{4-[1-(3',4'-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
Ácido 3-{4-[1-(4'-ciano-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
60 Ácido 3-{4-[1-(4'-Isobutil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
Ácido 3-(4-{1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;  
65 Ácido 3-{4-[1-(4'-etil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;  
Ácido 3-{4-[1-(4-benciloxi-fenoxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

# ES 2 337 596 T3

Ácido 3-{4-[1-(4-benciloxi-fenoxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-{4-[3-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-butil]-benzoilamino-propiónico, Isómero 1;

5 Ácido 3-{4-[3-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

10 Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-(4-[1-(4'-terc-butyl-bifenil-4-iloxy)-propil]-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

15 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butyl-bifenil-4-iloxy)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butyl-bifenil-4-iloxy)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

20 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butyl-bifenil-4-iloxy)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butyl-bifenil-4-iloxy)-3-metil-butyl]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

25 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butyl-bifenil-4-iloxy)-3-metil-butyl]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

30 Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butyl-bifenil-4-iloxy)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butyl-bifenil-4-iloxy)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

35 Ácido 3-{4-[2-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[2-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

40 Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

45 Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

50 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butyl-bifenil-4-iloxy)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butyl-bifenil-4-iloxy)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

55 Ácido 3-(4-{1-[4'-(1-fluoro-1-metil-etil)-bifenil-4-ilsulfanil]-3-metil-butyl}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-(4-{1-[4'-(1-fluoro-1-metil-etil)-bifenil-4-ilsulfanil]-3-metil-butyl}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;

60 Ácido 3-(4-{3-metil-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-fenoxi]-butyl}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-(4-{3-metil-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-fenoxi]-butyl}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-nonil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

65 Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-nonil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

# ES 2 337 596 T3

- Ácido 3-{4-[1-(4'-etil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;
- Ácido 3-{4-[1-(4'-etil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;
- 5 Ácido 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4-dimetil-pentil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;
- Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;
- 10 Ácido 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;
- 15 Ácido 3-(4-{3-metil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;
- Ácido 3-(4-{4,4-dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico racémico;
- 20 Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico racémico;
- Ácido 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4-trifluoro-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;
- Ácido 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;
- 25 Ácido 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4-dimetil-pentil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;
- Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;
- 30 Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;
- Ácido 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;
- 35 Ácido 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;
- Ácido 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;
- 40 Ácido 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;
- Ácido 3-(4-{1-[6-(4-Isobutil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;
- 45 Ácido 3-{4-[1-(3'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- Ácido 3-{4-[1-(4'-acetil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 50 Ácido 3-{4-[1-(3',4'-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- Ácido 3-{4-[1-(4'-metilsulfonil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 55 Ácido 3-{4-[1-(2',3'-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- Ácido 3-{4-[1-(2',6'-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 60 Ácido 3-{4-[1-(3'-isopropil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- Ácido 3-{4-[1-(3'-acetil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 65 Ácido 3-{4-[1-(4'-pentil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- Ácido 3-{4-[1-(4'-ciclohexil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

# ES 2 337 596 T3

Ácido 3-{4-[1-(4-aliloxi-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

5 Ácido 3-{4-[1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-(4-{1-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

10 Ácido 3-{4-[1-(4-pentil-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-(4-{1-[4-(4-terc-butil-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

15 Ácido 3-(4-{1-[4-(3,5-bistrifluorometil-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

Ácido 3-(4-{1-[4-(4-isopropil-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

20 Ácido 3-(4-{1-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

Ácido 3-(4-{1-[4-(4-ethyl-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

Ácido 3-(4-{1-[4-(4-bromo-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

25 Ácido 3-(4-{1-[4-(4-fluoro-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

Ácido 3-(4-{1-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

30 Ácido 3-(4-{1-[4-(4-fenil-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

Ácido 3-(4-{1-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

35 Ácido 3-(4-{1-[4-(3,4-dimetil-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

Ácido 3-(4-{1-[4-(4-isopropoxifenoxi)-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

40 Ácido 3-{4-[1-(3',5'-bistrifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

45 Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

50 Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(3',5'-bistrifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(3',5'-bistrifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

55 Ácido 3-{4-[1-(4-terc-butil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4-terc-butil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

60 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

65 Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

# ES 2 337 596 T3

Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

5 Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

10 Ácido 3-{4-[1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isó-  
mero 1;

15 Ácido 3-{4-[1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isó-  
mero 2;

Ácido 3-(4-{1-[4-(4-trifluorometil-fenoxy)-fenoxy]-heptil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

20 Ácido 3-(4-{1-[4-(4-trifluorometil-fenoxy)-fenoxy]-heptil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

25 Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-(4-{1-[4'-isopropil-bifenil-4-ilsulfanil]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

30 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

35 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-terc-butyl-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butyl-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butyl]-benzoilamino}-2(R)-hidroxi-propiónico;

40 Ácido 3-{4-[1-(4'-pentil-bifenil-4-iloxi)-butyl]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-Isobutil-bifenil-4-iloxi)-butyl]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

45 Ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4'-acetil-bifenil-4-iloxi)-butyl]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

50 Ácido 3-{4-[1-(3',5'-dicloro-bifenil-4-iloxi)-butyl]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(3',5'-dicloro-bifenil-4-iloxi)-butyl]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

55 Ácido 3-{4-[1-(2',3',4'-trifluoro-bifenil-4-iloxi)-butyl]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(2',4'-dimetoxi-bifenil-4-iloxi)-butyl]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

60 Ácido 3-{4-[1-(4'-t-butyl-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-t-butyl-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

65 Ácido 3-{4-[1-(4'-pentilfenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-pentilfenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

# ES 2 337 596 T3

Ácido 3-(4-{1-[4-(1-metil-1-fenil-etil)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-(4-{1-[4-(1-metil-1-fenil-etil)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;

5 Ácido 3-{4-[1-(2',4',6'-trimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-fluoro-2'-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

10 Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-fluoro-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

15 Ácido 3-{4-[ciclopropil-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[ciclopropil-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

20 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

25 Ácido 3-{4-[1-(4'-cloro-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

30 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

35 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-{3-fluoro-4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{3-fluoro-4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

40 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

45 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

50 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

55 Ácido 3-{4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

60 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

65 Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

# ES 2 337 596 T3

Ácido 3-{4-[1-(4'-fluoro-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-4-{-(4'-fluoro-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

5 Ácido 3-{4-[1-(4'-ethyl-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-ethyl-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

10 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

15 Ácido 3-{4-[1-(4'-ethyl-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-ethyl-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

20 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

25 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

30 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

35 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

40 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

45 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

50 Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-{4-[1-(2-ciano-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

55 Ácido 3-{4-[1-(2-ciano-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

60 Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-{4-[1-(2-ethyl-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(2-ethyl-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

65 Ácido 3-{4-[1-(4'-cloro-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-cloro-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

# ES 2 337 596 T3

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

5 Ácido 3-{4-[2-metil-1-(2-metil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[2-metil-1-(2-metil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

10 Ácido 3-{4-[1-(2-cloro-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(2-cloro-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

15 Ácido 3-{4-[1-(2-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(2-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

20 Ácido 3-{4-[2-metil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[2-metil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

25 Ácido 3-(4-{3-metil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isóme-  
ro 1;

Ácido 3-(4-{3-metil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isóme-  
ro 2;

30 Ácido 3-(4-{1-[6-(4-isopropil-fenil)-5-metil-piridin-3-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-(4-{1-[6-(4-isopropil-fenil)-5-metil-piridin-3-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;

35 Ácido 3-(3-fluoro-4-{3-metil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isó-  
mero 1;

Ácido 3-(3-fluoro-4-{3-metil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isó-  
mero 2;

40 Ácido 3-(4-{3-metil-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-(4-{3-metil-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;

45 Ácido 3-{4-[1-(4-terc-butil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4-terc-butil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

50 Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

55 Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

60 Ácido 3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;

65 Ácido 3-{4-[1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isó-  
mero 1;

# ES 2 337 596 T3

- Ácido 3-{4-[1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;
- 5 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;
- Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;
- 10 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;
- Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;
- 15 Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;
- Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;
- 20 Ácido 3-(4-{3,3-dimetil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;
- Ácido 3-(4-{3,3-dimetil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;
- 25 Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metoxi-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;
- Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metoxi-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;
- 30 Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;
- Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;
- 35 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;
- Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;
- 40 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butoxiimino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;
- Ácido 3-(4-{1-[2-(terc-butoxiimino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;
- 45 Ácido 3-(4-{1-[2-(terc-butoxiimino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;
- Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 1;
- 50 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 2;
- Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 1;
- 55 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 2;
- 60 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 1;
- Ácido 3-{4-[1-(4'-fluoro-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;
- 65 Ácido 3-{4-[1-(4'-fluoro-2,6,2'-trimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;
- Ácido 3-{4-[1-(4'-cloro-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

## ES 2 337 596 T3

Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

5 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

10 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico racémico;

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

15 Ácido 3-{4-[1-(2-ciano-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

20 Ácido 3-{4-[1-(2-etil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-[4-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-benzoilamino]-propiónico;

Ácido 3-[4-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-benzoilamino]-propiónico;

25 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-etil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

30 Ácido 3-(3-fluoro-4-{3-metil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

Ácido 3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

35 Ácido 3-(4-{3-metil-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

40 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico racémico;

45 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico quiral, Isómero 1;

50 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico quiral, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

55 Ácido 3-{4-[1-(4-terc-butil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico racémico;

60 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico racémico;

65 Ácido 3-{4-[1-(4-pentil-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-(4-{1-[4-(1-metil-1-fenil-etyl)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

# ES 2 337 596 T3

Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

5 Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4-cloro-3-trifluorometil-fenoxy)-heptil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico racémico;

10 Ácido 3-{4-[1-(3-cloro-4-metil-fenoxy)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

15 Ácido 3-{4-[ciclopropil-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

20 Ácido 3-{4-[1-(4'-acetil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

25 Ácido 3-{4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-(4-{1-[6-(4-isopropil-fenil)-5-metil-piridin-3-iloxi]-4,4-dimetilpentil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

30 Ácido 3-(4-{4,4-dimetil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

35 Ácido 3-(4-{4,4-dimetil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

40 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico racémico;

45 Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metoxi-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

50 Ácido 3-{3-fluoro-4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2-cloro-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

55 Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-2-cloro-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

60 Ácido 3-{4-[1-(2',4'-bistrifluorometil-2-cloro-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

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

65 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(2-hidroxi-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

# ES 2 337 596 T3

- Ácido 3-{4-[1-(2-[1,3]dioxan-2-il-4'-isopropil-bifenil-4-iloxy)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 5        Ácido 3-(4-{1-[2-(terc-butoxiimino-metil)-4'-isopropil-bifenil-4-iloxy]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;
- Ácido 3-(4-{1-[2-(terc-butoxiimino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;
- 10      Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-bifenil-4-iloxy)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- Ácido 3-{4-[1-(4'-ethyl-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxy)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 15      Ácido 3-{4-[1-(2-metil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxy)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxy)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 20      Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxy)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- Ácido 3-{4-[1-(4'-ethyl-2-metil-bifenil-4-iloxy)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 25      Ácido 3-{4-[1-(4'-acetil-2-metil-bifenil-4-iloxy)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- Ácido 3-{4-[1-(4'-fluoro-2-metil-bifenil-4-iloxy)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 30      Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butyl-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butyl-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 35      Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butyl-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butyl-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 40      Ácido 3-{4-[1-(3,5-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- Ácido 3-{4-[1-(4'-cloro-3,5-dimetil-bifenil-4-iloxy)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 45      Ácido 3-{4-[1-(4'-cloro-3-metil-bifenil-4-iloxy)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 50      Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxy)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 55      Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxy)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 60      Ácido 3-{4-[2-metil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxy)-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-cloro-bifenil-4-iloxy)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 65      Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butyl-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxy)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxy)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

# ES 2 337 596 T3

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

Ácido 3-{4-[1-(2,6-difluoro-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

5 Ácido 3-{4-[1-(2-cloro-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(2-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

10 Ácido 3-(4-{3-metil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

Ácido 3-(4-{1-[6-(4-isopropil-fenil)-5-metil-piridin-3-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

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

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

20 Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-bifenil-3-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

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

25 Ácido 3-{4-[3-metil-1-(6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-6-metil-bifenil-3-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

30 Ácido 3-{4-[1-(2-hidroximetil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(2-formil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

35 Ácido 3-3-3-(4-{1-[2-(hidroxiimino-metil)-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-morfolin-4-ilmetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

40 Ácido 3-(4-{3,3-dimetil-1-[5-metil-1-oxi-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico;

45 Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

50 Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

55 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 1;

60 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 2;

65 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 1;

## ES 2 337 596 T3

- Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 2;
- 5 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 10 Ácido 3-{4-[1-(2,4,6-tri-t-butil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 15 Ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1 racémico;
- 20 Ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;
- 25 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 30 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 35 Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 40 Ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico racémico;
- 45 Ácido 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;
- 50 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;
- 55 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;
- 60 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;
- 65 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;
- Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;
- Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;
- Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;
- Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;
- Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;
- Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;
- Ácido 3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

# ES 2 337 596 T3

- Ácido 3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;
- 5 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 10 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 15 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 20 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 25 Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 30 Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 35 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;
- 40 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;
- 45 Ácido 3-{4-[3-metil-1-(2,2',4'-tricloro-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;
- 50 Ácido 3-{4-[3-metil-1-(2,2',4'-tricloro-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, isómero 2;
- 55 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;
- 60 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;
- 65 Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;
- 70 Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;
- 75 Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;
- 80 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;
- 85 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;
- 90 Ácido 3-{4-[5-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;
- 95 Ácido 3-{4-[5-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;
- 100 Ácido 3-(4-[1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-5-metil-hexil]-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;
- 105 Ácido 3-(4-[1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-5-metil-hexil]-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;
- 110 Ácido 3-(4-[5-metil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-hexil]-benzoilamino)-propiónico racémico;

# ES 2 337 596 T3

Ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

5 Ácido 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-5-metil-hexil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[5-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

10 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-5,5,5-trifluoro-pentil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

15 Ácido 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-5,5,5-trifluoro-pentil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4,4-trifluoro-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

20 Ácido 3-(4-{1-[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4,4-trifluoro-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-{4-[(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-ciclohexil-metil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

25 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

30 Ácido 3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[6-(4-isopropil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

35 Ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

Ácido 3-(4-{[6-(4-terc-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil-metil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

40 Ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[6-(4-isopropil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

45 Ácido 3-(4-{ciclohexil-[6-(4-isopropil-fenil)-piridin-3-iloxi]-metil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[ciclohexil-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

50 Ácido 3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[ciclohexil-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

55 Ácido 3-{4-[ciclohexil-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

60 Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

Ácido 3-{4-[(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-ciclohexil-metil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

65 Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(2'-3'-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[ciclohexil-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

# ES 2 337 596 T3

Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4'-etil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

5 Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

10 Ácido 3-{4-[1-(2,4,6-triisopropil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(2,3,4,5,6-pentametil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

15 Ácido 3-{4-[1-(2,4,6-tri-t-butil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(3,5-dimetil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

20 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

25 Ácido 3-{4-[1-(4-etyl-3,5-dimetil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

30 Ácido 3-(4-{1-[4-(4-metil-pentiloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4-pentiloxi-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

35 Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

40 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

45 Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

50 Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-hexil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-hexil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;

55 Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;

60 Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

65 Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

Ácido 3-{4-[1-(4-hidroxi-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ES 2 337 596 T3

Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

5 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, isómero 1;

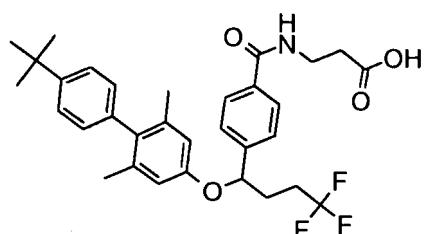
Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

10 Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, isómero 1; y

Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, isómero 1,

15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula

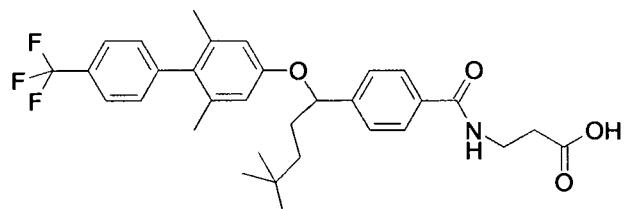


30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de la reivindicación 12 que es ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35

14. Un compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

50

15. Un compuesto de la reivindicación 14 que es ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

55

16. Un compuesto de la reivindicación 1 que es ácido 3-{4-[1-(4'-terc-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

60

18. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de un trastorno metabólico diabético u otro relacionado con glucagón.

19. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de la diabetes tipo II.

65