Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

06-122207

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TITULO: ANTAGONISTAS DE RECPTOR DE GLUCAGON, PREPARACION Y USOS TERAPEUTICOS

SOLICITANTE: ELI-LILLY AND COMPANY

DIRECCIÓN: LILLY CORPORATE CENTER, INDIANAPOLIS, INDIANA 46285 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 04 de diciembre de 2006

P2006/06237

# OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-122207- -00000-0000
Fec 2006-12-04 17:10:05 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 585

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**
**PCT**
**ENTRADA EN FASE NACIONAL**

(1) **SOLICITUD DE:**

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: ELI-LILLY AND COMPANY
Dirección: Lilly Corporate Center, Indianapolis Indiana 46285 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

(3) **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 Nº. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

(4) **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/019901 Fecha Junio 8, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/123668 A1 Fecha Diciembre 29, 2005

(6) Título (54) ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE GLUCAGON, PREPARACION Y USOS TERAPEUTICOS.

(7) **Clasificación Internacional (51)** C07D 323/60, 235/42, C07D 213/62, A61P 3/10, A61K 31/197.

(8) **Prioridad** SI [X] NO [ ]

| (33) País de Origen | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
|---|---|---|
| US | Junio 14, 2004 | 60/579 362 |
| | | |
| | | |
| | | |

(9) **Comprobante de pago No. 06 – 91.054** **Fecha Noviembre 28, 2006**

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [x] Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No 06-021-173
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [ ] Arte final 12 x 12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA: _____

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/019901

Scott Eugene CONNER
8426 Carefree Circle
Indianapolis, Indiana 46236
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Isabel Cristina GONZALEZ VALCARCEL
410 North Meridian, Apartment 815
Indianapolis, Indiana 46204
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Jason Eric LAMAR
6305 East Pleasant Run Parkway South Drive
Indianapolis, Indiana 46219
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Guoxin ZHU
9972 Parkshore Drive
Noblesville, Indiana 46060
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Jianke LI
7838 Red Clover Drive
Indianapolis, Indiana 46227
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China P.R.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-122207- -00000-0000
Fec 2006-12-04 17 10 05 Dep 2020 NUEGREACIONES
Tra 11 PATENTEIVII
Exe 579 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION Folios 685

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 91,054
FECHA : NOVIEMBRE 28 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| OLARTE RAISBEGR | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 56710009 | 27/11/2006 | 3,794,000.00 |

***** C O N C E P T O *****

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 463,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 463,000.00 |

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE**

**ELI LILLY AND COMPANY**

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Peter G. Stringer, Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.

Todd Rokita — Secretario de Estado

Secretario de Estado de Indiana — Estado de Indiana

**APOSTILLA**

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Público
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

CERTIFICADO

5. En Indianapolis, Indiana 6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8. No. A2003- 11279
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Estado de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, fax (317) 233-3283

**CERTIFICACION NOTARIAL**

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Ingles - Español - Inglés
Resolución No 2117 del 7 Oct 1987

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C

Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Ingles
Resolución No 2117 del 7 Oct 1987

# OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com


## Power of Attorney

The undersigned,

El suscrito,

ELI LILLY AND COMPANY

domiciled in

domiciliado en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

## Poder

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

City,Country/Ciudad,País: Indianapolis, Indiana, United States of America

# SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA

Todd Rokita
Secretary of State

## *APOSTILLE*

**(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)**

1. **Country: United States of America**

2. **This public document has been signed by** *Catherine Michel*

3. **acting in the capacity of circuit court clerk in & for** *Johnson* **County**

4. **and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana**

**Certified**

5. **at Indianapolis, Indiana**

6. **this** *Twenty-second* **day of** *July, 2003*

7. **by Secretary of State of Indiana**

8. **No. A2003-** *11279*

9. **Seal/Stamp:**

10. **Signature:**

**Todd Rokita**

**Indiana Secretary of State**

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

# OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com


9

## Notarial Certification

On this date,
17 July 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That
Peter G. Stringer
of legal age and domiciled in
7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Executive Director, International Patents
of ELI LILLY AND COMPANY

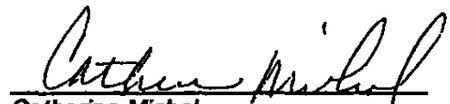
3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in
Indianapolis, Indiana, United States of America
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):
Delegation of Authority Concerning Certain Patent Matters, executed January 20, 2003; pursuant to the authority granted to the General Counsel of the Company by the executive Committee of the Board of Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



*Catherine Michel*
*My Commission Expires October 21, 2008*
*Resident of Johnson County*

## Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
Peter G. Stringer
mayor de edad y domiciliado
7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de

4 Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
29 December 2005 (29.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/123668 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07C 323/60, 235/42, C07D 213/62, A61P 3/10, A61K 31/197

(21) International Application Number:
PCT/US2005/019901

(22) International Filing Date: 8 June 2005 (08.06.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/579,362 14 June 2004 (14.06.2004) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): CONNER, Scott, Eugene [US/US], 8426 Carefree Circle, Indianapolis, IN 46236 (US). ZHU, Guoxin [CN/US], 9972 Parkshore Drive, Noblesville, IN 46060 (US). LI, Jianke [CN/US], 7838 Red Clover Drive, Indianapolis, IN 46227 (US)

(74) Agents: WOOD, Dan, L. et al., Patent Division, Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-6288 (US)

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Declarations under Rule 4.17:**

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

— *of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only*

**Published:**

— *with international search report*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette*

(54) Title: GLUCAGON RECEPTOR ANTAGONISTS, PREPARATION AND THERAPEUTIC USES

(57) Abstract: The present invention discloses novel compounds of Formula I, or pharmaceutically acceptable salts thereof, which have glucagon receptor antagonist or inverse agonist activity, as well as methods for preparing such compounds. In another embodiment, the invention discloses pharmaceutical compositions comprising compounds of Formula I as well as methods of using them to treat diabetic and other glucagon related metabolic disorders, and the like

WO 2005/123668 A1

# GLUCAGON RECEPTOR ANTAGONISTS, PREPARATION AND THERAPEUTIC USES

This patent application claims the benefit of United States Provisional Patent Application No. 60/579,362 filed June 14, 2004.

This invention relates to compounds that are antagonists or inverse agonists of the glucagon receptor, and to pharmaceutical compositions thereof, and the uses of these compounds and compositions in the treatment of the human or animal body. The present compounds show a high affinity and selective binding for the glucagon receptor, and as such are useful in the treatment of disorders responsive to the modulation of glucagon receptors, such as diabetic and other glucagon related metabolic disorders, and the like.

Glucagon is a key hormonal agent that, in cooperation with insulin, mediates homeostatic regulation of the amount of glucose in the blood. Glucagon primarily acts by stimulating certain cells (important among these are liver cells) to release glucose when blood glucose levels fall. The action of glucagon is opposite to that of insulin, which stimulates cells to take up and store glucose whenever blood glucose levels rise. Both glucagon and insulin are peptide hormones. Glucagon is produced in the alpha islet cells of the pancreas and insulin is produced in the beta islet cells. Glucagon exerts its action by binding to and activating its receptor, which is a member of the Glucagon-Secretin branch of the 7-transmembrane G-protein coupled receptor family. The receptor functions by activating the adenylyl cyclase second messenger system resulting in an increase in cAMP levels. The glucagon receptor, or naturally occurring variants of the receptor, may possess intrinsic constitutive activity, invitro, as well as in vivo (i.e. activity in the absence of an agonist). Compounds acting as inverse agonists can inhibit this activity.

Diabetes mellitus is a common disorder of glucose metabolism. The disease is characterized by hyperglycemia and may be classified as type 1 diabetes, the insulin-dependent form, or type 2 diabetes, which is non-insulin-dependent in character. Subjects with type 1 diabetes are hyperglycemic and hypoinsulinemic, and the conventional treatment for this form of the disease is to provide insulin. However, in some patients with type 1 or type 2 diabetes, absolute or relative elevated glucagon levels have been shown to contribute to the hyperglycemic state. Both in healthy control animals as well as in animal models of type 1 and type 2 diabetes, removal of circulating glucagon with selective and specific antibodies has resulted in reduction of the glycemic level. Mice

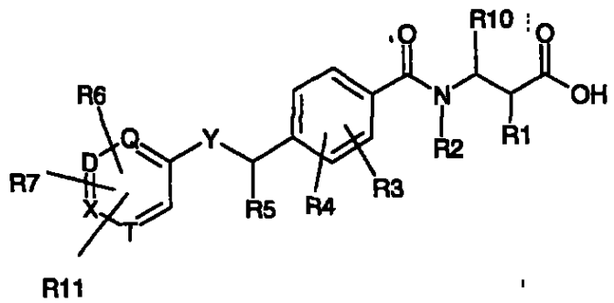
with a homozygous deletion of the glucagon receptor exhibit increased glucose tolerance. Also, inhibition of glucagon receptor expression using antisense oligonucleotides ameliorates diabetic syndrome in db/db mice. These studies suggest that glucagon suppression or an action that antagonizes glucagon could be a useful adjunct to conventional treatment of hyperglycemia in diabetic patients. The action of glucagon can be suppressed by providing an antagonist or an inverse agonist, i.e. substances that inhibit or prevent constituitive, or glucagon-induced, glucagon receptor mediated responses.

Several publications disclose peptides that are stated to act as glucagon antagonists. Peptide antagonists of peptide hormones are often potent; however they are generally known not to be orally available because of degradation by physiological enzymes and poor distribution in vivo. Therefore, orally available non-peptide antagonists of peptide hormones are generally preferred.

A number of publications have appeared in recent years reporting non-peptide agents that act at the glucagon receptor. In spite of the number of treatments for diseases that involve glucagon, the current therapies suffer from one or more inadequacies, including poor or incomplete efficacy, unacceptable side effects, and contraindications for certain patient populations. Thus, there remains a need for an improved treatment using alternative or improved pharmaceutical agents that modulate glucagon receptor activity and treat the diseases that could benefit from glucagon receptor modulation. The present invention provides such a contribution to the art based on the finding that a novel class of compounds has a high affinity, selective, and potent inhibitory activity at the glucagon receptor. The present invention is distinct in the particular structures and their activities.

## SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a compound structurally represented by Formula I:




(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

Y is -O- or -S-;

Q, D, X, and T independently represent carbon (substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein), or nitrogen (optionally substituted with oxygen), provided that no more than two of Q, D, X, and T are nitrogen;

R1 is -H, -OH, or -halogen;

R2 is –H or -($C_1$-$C_3$) alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R3 and R4 are independently

- H, -halogen, -CN, -OH, -($C_1$-$C_7$) alkoxy, -($C_1$-$C_7$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), or -($C_2$-$C_7$) alkenyl;

R5 is selected from the group consisting of

-H, -($C_1$-$C_{12}$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl, -phenyl, -phenyl-phenyl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -aryl, -aryl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkenyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -aryl-($C_2$-$C_{10}$)alkenyl, -heteroaryl-($C_2$-$C_{10}$)alkenyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkynyl, -aryl-( $C_2$-$C_{12}$)alkynyl, and -heteroaryl-($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, and wherein -($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl, -phenyl, -phenyl-phenyl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -aryl, -aryl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -heterocycloalkyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkenyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkenyl, -aryl-($C_2$-$C_{10}$)alkenyl, -heteroaryl-($C_2$-$C_{10}$)alkenyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, -($C_3$-$C_{12}$) cycloalkynyl, -aryl-($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, -heteroaryl-($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, are each optionally substituted with from one to three substituents each independently selected from the group consisting of -hydrogen, -hydroxy, -cyano, -nitro, -halo, -oxo, -($C_1$-$C_7$)alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_1$-$C_7$)alkyl-COOR12, -($C_1$-$C_7$)alkoxy, -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -$NR12SO_2$R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, and -$S(O)_2N(R12)_2$;

R6 and R7 are independently at each occurrence selected from the group consisting of -H, -halogen, -hydroxy, -CN, -($C_1$-$C_7$) alkoxy, -($C_2$-$C_7$)alkenyl, -($C_1$-$C_{10}$)alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl,

tert-butoxyiminomethyl, 1,3-dioxan-2-yl, hydroxymethyl, formyl, hydroxyiminomethyl, morphylino-4-yl-methyl, 4-methylpentyloxy, and pentyloxy;

provided however that wherein D is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to D, and provided that wherein T is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to T, and provided that wherein Q is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to Q, and provided that wherein X is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to X;

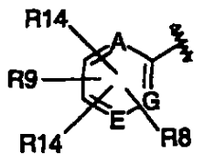
wherein R6 and R7 may optionally form a six membered ring with the atoms to which they are attached, and the ring so formed may optionally contain up to two oxygens, and further the ring so formed may optionally be substituted with up to four halogens;

R8 and R9 are independently at each occurrence selected from the group consisting of -hydrogen, -hydroxy, -CN, -nitro, -halo, -($C_1$-$C_7$)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_1$-$C_7$)alkoxy, -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl, -aryl, -aryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -aryloxy, -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -OS(O)$_2$R12, -N(R12)$_2$, -NR12C(O) R12, -NR12$SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)$_2$R12, -O($C_2$-$C_7$)alkenyl, and -S(O)$_2$N(R12)$_2$; and wherein -($C_1$-$C_7$)alkyl, -($C_1$-$C_7$)alkoxy, -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl, -aryl, -aryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -aryloxy, and -O($C_2$-$C_7$)alkenyl are each optionally substituted with from one to three substituents independently selected from the group consisting of -hydrogen, -hydroxy, -cyano, -nitro, -halo, -oxo, -($C_1$-$C_7$)alkyl, -($C_1$-$C_7$)alkyl-C(O)OR12, -($C_1$-$C_7$)alkoxyl, -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl, -heterocycloalkyl, -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -OS(O)$_2$R12, -N(R12)$_2$, -NR12C(O)R12, -NR12$SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)$_2$R12, and -S(O)$_2$N(R12)$_2$;

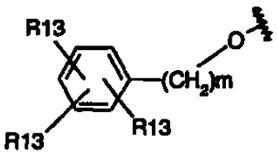
R10 is selected from the group consisting of -H, halogen, -($C_1$-$C_{12}$)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -cycloalkyl, -aryl, -aryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl -($C_1$-$C_7$)alkyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkenyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkenyl, -aryl-($C_2$-$C_{10}$)alkenyl, -heteroaryl-($C_2$-$C_{10}$)alkenyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkynyl, -aryl-($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, and -heteroaryl-($C_2$-$C_{12}$)alkynyl;

R11 is independently at each occurrence selected from the group consisting of

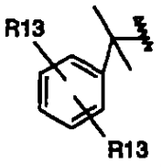
-H, -halogen,




, wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule, wherein A, G, and E independently represent carbon (substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein) or nitrogen, provided that no more than two of A, G, and E are nitrogen;
provided however that wherein A is nitrogen, then R8, R9, and R14 are not attached to A, and provided that wherein G is nitrogen, then R8, R9, and R14 are not attached to G, and provided that wherein E is nitrogen, then R8, R9, and R14 are not attached to E,




, wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule, wherein m is an integer of 0, 1, 2, or 3, and when m is 0, then $(CH_2)m$ is a bond, and




, wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule,
provided however that wherein D is nitrogen, then R11 is not attached to D, and provided that wherein T is nitrogen, then R11 is not attached to T, and provided that wherein Q is nitrogen, then R11 is not attached to Q, and provided that wherein X is nitrogen, then R11 is not attached to X;

R12 is independently at each occurrence selected from the group consisting of -hydrogen, -($C_1$-$C_7$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), and –aryl;

R13 is independently at each occurrence selected from the group consisting of -hydrogen, -halogen, -($C_1$-$C_7$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), phenyl, and -($C_2$-$C_7$)alkenyl; and

R14 is independently at each occurrence

-H, halogen, or -($C_1$-$C_7$) alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens).

The present invention provides compounds that are useful as glucagon receptor antagonists or inverse agonists. The present invention further provides compounds that are selective antagonists or inverse agonists of the glucagon receptor over the GLP-1 receptor. The present invention further provides a pharmaceutical composition which comprises a compound of Formula I, or a pharmaceutical salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

Due to their interaction with the glucagon receptor, the present compounds are useful in the treatment of a wide range of conditions and disorders in which an interaction with the glucagon receptor is beneficial. These disorders and conditions are defined herein as "diabetic and other glucagon related metabolic disorders". One of skill in the art is able to identify "diabetic and other glucagon related metabolic disorders" by the involvement of glucagon receptor mediated signaling either in the pathophysiology of the disorder, or in the homeostatic response to the disorder. Thus, the compounds may find use for example to prevent, treat, or alleviate, diseases or conditions or associated symptoms or sequelae, of the endocrinological system, the central nervous system, the peripheral nervous system, the cardiovascular system, the pulmonary system, and the gastrointestinal system, while reducing and or eliminating one or more of the unwanted side effects associated with the current treatments. "Diabetic and other glucagon related metabolic disorders" include, but are not limited to, diabetes, type 1 diabetes, type 2 diabetes, hyperglycemia, hyper insulinemia, beta-cell rest, improved beta-cell function by restoring first phase response, prandial hyperglycemia, preventing apoptosis, impaired fasting glucose (IFG), metabolic syndrome, hypoglycemia, hyper-/hypokalemia, normalizing glucagon levels, improved LDL/HDL ratio, reducing snacking, eating disorders, weight loss, polycystic ovarian syndrome (PCOS), obesity as a consequence of diabetes, latent autoimmune diabetes in adults (LADA), insulitis, islet transplantation, pediatric diabetes, gestational diabetes, diabetic late complications, micro-/macroalbuminuria, nephropathy, retinopathy, neuropathy, diabetic foot ulcers, reduced intestinal motility due to glucagon administration, short bowel syndrome, antidiarrheic, increasing gastric secretion, decreased blood flow, erectile dysfunction, glaucoma, post surgical stress, ameliorating organ tissue injury caused by reperfusion of blood flow after

ischemia, ischemic heart damage, heart insufficiency, congestive heart failure, stroke, myocardial infarction, arrythmia, premature death, anti-apoptosis, wound healing, impaired glucose tolerance (IGT), insulin resistance syndromes, syndrome X, hyperlipidemia, dyslipidemia, hypertriglyceridemia, hyperlipoproteinemia, hypercholesterolemia, arteriosclerosis including atherosclerosis, glucagonomas, acute pancreatitis, cardiovascular diseases, hypertension, cardiac hypertrophy, gastrointestinal disorders, obesity, diabetes as a consequence of obesity, diabetic dyslipidemia, etc.

In addition, the present invention provides a compound of Formula I, or a pharmaceutical salt thereof, or a pharmaceutical composition which comprises a compound of Formula I, or a pharmaceutical salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient: for use in inhibiting the glucagon receptor; for use in inhibiting a glucagon receptor mediated cellular response in a mammal; for use in reducing the glycemic level in a mammal; for use in treating a disease arising from excessive glucagon; for use in treating diabetic and other glucagon related metabolic disorders in a mammal; and for use in treating diabetes, obesity, hyperglycemia, atherosclerosis, ischemic heart disease, stroke, neuropathy, and wound healing. Thus, the methods of this invention encompass a prophylactic and therapeutic administration of a compound of Formula I.

The present invention further provides the use of a compound of Formula I, or a pharmaceutical salt thereof for the manufacture of a medicament for inhibiting the glucagon receptor; for the manufacture of a medicament for inhibiting a glucagon receptor mediated cellular response in a mammal; for the manufacture of a medicament for reducing the glycemic level in a mammal; for the manufacture of a medicament for treating a disease arising from excessive glucagon; for the manufacture of a medicament for treating diabetic and other glucagon related metabolic disorders in a mammal; and for the manufacture of a medicament for preventing or treating diabetes, obesity, hyperglycemia, atherosclerosis, ischemic heart disease, stroke, neuropathy, and improper wound healing.

The present invention further provides a method of treating conditions resulting from excessive glucagon in a mammal; a method of inhibiting the glucagon receptor in a mammal; a method of inhibiting a glucagon receptor mediated cellular response in a mammal; a method of reducing the glycemic level in a mammal; a method of treating

diabetic and other glucagon related metabolic disorders in a mammal; a method of preventing or treating diabetes, obesity, hyperglycemia, atherosclerosis, ischemic heart disease, stroke, neuropathy, and improper wound healing; said methods comprising administering to a mammal in need of such treatment a glucagon receptor-inhibiting amount of a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition which comprises a compound of Formula I, or a pharmaceutical salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

In addition, the present invention provides a pharmaceutical composition which comprises a compound of Formula I, or a pharmaceutical salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient: adapted for use in inhibiting the glucagon receptor; adapted for use in inhibiting glucagon receptor mediated cellular responses; adapted for use in reducing the glycemic level in a mammal; adapted for use in treating diabetic and other glucagon related metabolic disorders in a mammal; and adapted for use in preventing or treating diabetes, obesity, hyperglycemia, atherosclerosis, ischemic heart disease, stroke, neuropathy, and wound healing.

The compound or salt of the present invention further provides a diagnostic agent for identifying patients having a defect in the glucagon receptor, as a therapy to increase gastric acid secretions, and to reverse intestinal hypomobility due to glucagon administration. The invention also provides a method for the treatment of disorders or diseases, wherein a glucagon antagonistic action is beneficial, the method comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of a compound according to the invention. In another embodiment of the invention, the present compounds are used for the preparation of a medicament for the treatment of any glucagon-mediated conditions and diseases. In another embodiment of the invention, the present compounds are used for the preparation of a medicament for the treatment of hyperglycemia. In yet another embodiment of the invention, the present compounds are used for the preparation of a medicament for lowering blood glucose in a mammal. The present compounds are effective in lowering the blood glucose, both in the fasting and the postprandial stage. In still another embodiment of the invention, the present compounds are used for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of IGT. In a further embodiment of the invention, the present compounds are used for the preparation of a

pharmaceutical composition for the treatment of type 2 diabetes. In yet a further embodiment of the invention the present compounds are used for the preparation of a pharmaceutical composition for the delaying or prevention of the progression from IGT to type 2 diabetes. In yet another embodiment of the invention the present compounds are used for the preparation of a pharmaceutical composition for the delaying or prevention of the progression from non-insulin requiring type 2 diabetes to insulin requiring type 2 diabetes. In a further embodiment of the invention the present compounds are used for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of type 1 diabetes. Such treatment is normally accompanied by insulin therapy. In yet a further embodiment of the invention the present compounds are used for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of obesity. In still a further embodiment of the invention the present compounds are used for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of disorders of the lipid metabolism. In still another embodiment of the invention the present compounds are used for the preparation of a pharmaceutical composition for the treatment of an appetite regulation or energy expenditure disorder. In a further embodiment of the invention, treatment of a patient with the present compounds is combined with diet and/or exercise.

## DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

General terms used in the description of compounds, compositions, and methods herein described, bear their usual meanings. Throughout the instant application, the following terms have the indicated meanings:

"GLP-1" means glucagon-like peptide 1. The term "glucagon receptor" means one or more receptors that interact specifically with glucagon to result in a biological signal. The term "GLP-1 receptor" means one or more receptors that interact specifically with glucagon-like peptide 1 to result in a biological signal.

The term "glucagon receptor antagonist" means a compound of the present invention with the ability to block cAMP production in response glucagon.

The term "glucagon receptor inverse agonist" means a compound of the present invention with the ability to inhibit the constitutive activity of glucagon receptor.

The term "selective" antagonist or inverse agonist means a compound having greater affinity for the glucagon receptor as compared to the affinity for the GLP-1 receptor.

In the general formulae of the present document, the general chemical terms have their usual meanings. For example;

"Halogen" or "halo" means fluoro, chloro, bromo and iodo.

The term "alkyl," unless otherwise indicated, refers to those alkyl groups of a designated number of carbon atoms of either a straight or branched saturated configuration. "($C_1$-$C_3$) alkyl" are one to three carbon atoms, such as methyl, ethyl, propyl, n-propyl, isopropyl, and the like and branched or isomeric forms thereof, and optionally may be substituted with one to three halogens or a designated number of substituents as set forth in the embodiments recited herein, "($C_1$-$C_7$) alkyl" are one to seven carbon atoms such as methyl, ethyl, propyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl, pentyl, isopentyl, hexyl, heptyl, and the like, and branched or isomeric forms thereof, and optionally may be substituted with one to three halogens or a designated number of substituents as set forth in the embodiments recited herein, and "($C_1$-$C_{10}$) alkyl" are one to ten carbon atoms, such as methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, nonyl, decyl, and the like, and branched or isomeric forms thereof, and optionally may be substituted with one to three halogens or a designated number of substituents as set forth in the embodiments recited herein. "($C_1$-$C_{12}$) alkyl" are one to twelve carbon atoms, such as methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, nonyl, decyl, and the like, and branched or isomeric forms thereof, and optionally may be substituted with one to three halogens or a designated number of substituents as set forth in the embodiments recited herein.

The term "($C_3$-$C_{12}$) cycloalkyl" refers to a saturated or partially saturated carbocycle containing one or more rings of from 3 to 12 carbon atoms, typically 3 to 7 carbon atoms optionally substituted with up to three halogens. Examples of ($C_3$-$C_{12}$) cycloalkyl include but are not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl, and the like. "($C_3$-$C_7$) cycloalkyl" means a ring with three to seven carbon atoms such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl, cycloheptyl, and the like, optionally substituted with up to three halogens.

The term "($C_1$-$C_7$) alkoxy" represents an alkyl group of one to seven carbon atoms attached through an oxygen bridge, such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, tert-butoxy, pentoxy, and the like, and may be optionally substituted with three

halogens or a designated number of substituents as set forth in the embodiments recited herein.

The terms "($C_2$-$C_7$) alkenyl", "($C_2$-$C_{10}$) alkenyl", "($C_2$-$C_{10}$) alkylenyl", "($C_2$-$C_{12}$) alkenyl", or "($C_2$-$C_{12}$) alkylenyl" means hydrocarbon chains of the indiacted number of carbon atoms of either a straight or branched configuration having at least one carbon-carbon double bond which may occur at any point along the chain, such as ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, vinyl, alkyl, 2-butenyl and the like, and may be optionally substituted with one to three halogens or a designated number of substituents as set forth in the embodiments recited herein.

The term "($C_3$-$C_{12}$) cycloalkenyl " refers to a partially saturated carbocycle containing one or more rings of from 3 to 12 carbon atoms, typically 3 to 7 carbon atoms optionally substituted with up to three halogens.

The term "($C_2$-$C_{12}$) alkynyl" means a hydrocarbon chain of two to twelve carbon atoms of either a straight or branched configuration and having at least one carbon-carbon triple bond, which may occur at any point along the chain. Example of alkynyl is acetylene. Alkynyl as defined above may be optionally substituted with up to three halogens or the designated number of substituents as set forth in the embodiments recited herein.

The term "($C_3$-$C_{12}$) cycloalkynyl" refers to a carbocycle containing one or more rings of from 3 to 12 carbon atoms, typically 3 to 7 carbon atoms, having at least one carbon-carbon triple bond which may occur at any point along the chain or ring, optionally substituted with up to three halogens. Cycloalkynyl as defined above may be optionally substituted with the designated number of substituents as set forth in the embodiments recited herein.

The term "aryl" includes carbocyclic aromatic ring systems (e.g. phenyl), fused polycyclic aromatic ring systems (e.g. naphthyl and anthracenyl), and aromatic ring systems fused to carbocyclic non-aromatic ring systems (e.g., 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl). "Aryl" as defined above may be optionally substituted with a designated number of substituents as set forth in the embodiments recited herein.

The term "aryloxy" refers to an aryl group which is linked to the parent molecule through an oxygen bridge.

The term "heteroaryl" group, as used herein, is an aryl ring system having at least one heteroatom such as nitrogen, sulfur, or oxygen, and includes monocyclic, bicyclic, or tricyclic aromatic rings of 5 to 14 carbon atoms containing one or more heteroatoms selected from the group consisting of O, N, and S. The "heteroaryl" as defined above may be optionally substituted with a designated number of substituents as set forth in the embodiments recited herein. Examples of heteroaryl are, but are not limited to, furanyl, indolyl, thienyl (also referred to herein as "thiophenyl") thiazolyl, imidazolyl, isoxazoyl, oxazoyl, pyrazoyl, pyrrolyl, pyrazinyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrimidinyl and purinyl, cinnolinyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzotriazolyl, benzoxazolyl, quinoline, isoxazolyl, isoquinoline, and the like.

The term "arylalkyl" refers to an aryl group which is linked to the parent molecule through an alkyl moiety, and "arylalkyl" may be further optionally substituted with a designated number of substituents as set forth in the embodiments recited herein.

The term "heterocycloalkyl" refers to a non-aromatic ring which contains one or more oxygen, nitrogen or sulfur and includes a monocyclic, bicyclic or tricyclic non-aromatic ring of 5 to 14 carbon atoms containing one or more heteroatoms selected from O, N, or S.

The term "optionally substituted," or "optional substituents," as used herein, means that the groups in question are either unsubstituted or substituted with one or more of the substituents specified. When the groups in question are substituted with more than one substituent, the substituents may be the same or different. Furthermore, when using the terms "independently," "independently are," and "independently selected from" mean that the groups in question may be the same or different. Certain of the herein defined terms may occur more than once in the structural formulae, and upon such occurrence each term shall be defined independently of the other.

The term "patient" includes human and non-human animals such as companion animals (dogs and cats and the like) and livestock animals. Livestock animals are animals raised for food production. Ruminants or "cud-chewing" animals such as cows, bulls, heifers, steers, sheep, buffalo, bison, goats and antelopes are examples of livestock. Other examples of livestock include pigs and avians (poultry) such as chickens, ducks, turkeys and geese. Yet other examples of livestock include fish, shellfish and crustaceans raised in aquaculture. Also included are exotic animals used in food production such as

alligators, water buffalo and ratites (e.g., emu, rheas or ostriches). The patient to be treated is preferably a mammal, in particular a human being.

The term "a glucagon receptor mediated cellular response" includes various responses by mammalian cells to glucagon stimulation or glucagon receptor activity. For example "glucagon receptor mediated cellular responses," include but are not limited to, release of glucose from liver, or other cells, in response to glucagon stimulation or glucagon receptor activity. One of ordinary skill in the art can readily identify other cellular responses mediated by glucagon receptor activity, for example by observing a change in the responsive cellular endpoint after contacting the cell with an effective dose of glucagon.

The terms "treatment", "treating" and "treat", as used herein, include their generally accepted meanings, i.e., the management and care of a patient for the purpose of preventing, prohibiting, restraining, alleviating, ameliorating, slowing, stopping, delaying, or reversing the progression or severity of a disease, disorder, or pathological condition, described herein, including the alleviation or relief of symptoms or complications, or the cure or elimination of the disease, disorder, or condition.

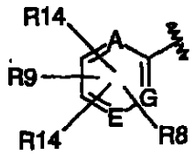
"Composition" means a pharmaceutical composition and is intended to encompass a pharmaceutical product comprising the active ingredient(s) including compound(s) of Formula I, and the inert ingredient(s) that make up the carrier. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention encompass any composition made by admixing a compound of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

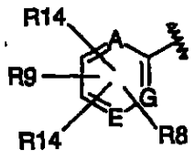
The term "suitable solvent" refers to any solvent, or mixture of solvents, inert to the ongoing reaction that sufficiently solubilizes the reactants to afford a medium within which to effect the desired reaction.

The term "unit dosage form" means physically discrete units suitable as unitary dosages for human subjects and other non-human animals, each unit containing a predetermined quantity of active material calculated to produce the desired therapeutic effect, in association with a suitable pharmaceutical carrier.

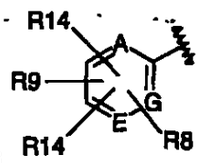
In one embodiment, the present invention provides compounds of Formula I as described in detail herein. While all of the compounds of the present invention are useful, certain of the compounds are particularly interesting and are preferred. The following

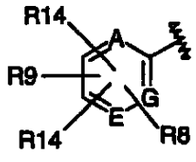
listing sets out several groups of preferred compounds. It will be understood that each of the listings may be combined with other listings to create additional groups of preferred embodiments.

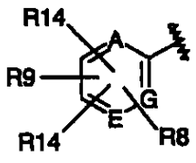
1. wherein Y is -O-,
2. wherein Y is -S-,
3. wherein D, Q, X, and T are carbon(substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein),
4. wherein R1, R2, R3, R4 and R10 are hydrogen,
5. wherein X is carbon and R11 is attached to X,
6. wherein D is carbon and R11 is attached to D,
7. wherein X is carbon and R11 is attached to X and R11 is 

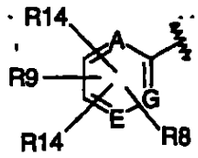
, wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule, and wherein A, G, and E independently represent carbon (substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein) or nitrogen, provided that no more than two of A, G, and E are nitrogen;
8. wherein X is carbon and R11 is attached to X and R11 is 

, wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule, and wherein A, G, and E independently represent carbon (substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein) or nitrogen, provided that no more than two of A, G, and E are nitrogen, and R8 and R9 are independently at each occurrence selected from the group consisting of -hydrogen, -hydroxy, -CN, -nitro, -halo, -($C_1$-$C_7$)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_1$-$C_7$)alkoxy, -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl, -aryl, -aryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -aryloxy, -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -OS(O)$_2$R12, -N(R12)$_2$, -NR12C(O)R12, -N R12$SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)$_2$ R12, and -S(O)$_2$N(R12)$_2$,

9. wherein X is carbon and R11 is attached to X and R11 is  , wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule, and wherein A, G, and E independently represent carbon (substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein) or nitrogen, provided that no more than two of A, G, and E are nitrogen, and R8 and R9 are independently at each occurrence selected from the group consisting of -hydrogen, -hydroxy, -CN, -nitro, -halo, -($C_1$-$C_7$)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_1$-$C_7$)alkoxy, and -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl,

10. wherein X is carbon and R11 is attached to X and R11 is  , wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule, and wherein A, G, and E are carbon (substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein),

11. wherein X is carbon and R11 is attached to X and R11 is  , wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule, and wherein A, G, and E are carbon(substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein), and R8 and R9 are independently at each occurrence selected from the group consisting of -hydrogen, -hydroxy, -CN, -nitro, -halo, -($C_1$-$C_7$)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_1$-$C_7$)alkoxy, -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl, -aryl, -aryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -aryloxy, -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -OS(O)$_2$R12, -N(R12)$_2$, -NR12C(O)R12, -N R12$SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)$_2$ R12, and -S(O)$_2$N(R12)$_2$,

12. wherein X is carbon and R11 is attached to X and R11 is 

, wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule, and wherein A, G, and E are carbon(substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein), and R8 and R9 are independently at each occurrence selected from the group consisting of -hydrogen, -hydroxy, -CN, -nitro, -halo, -($C_1$-$C_7$)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_1$-$C_7$)alkoxy, and -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl,
13. wherein one of D, X, Q or T is nitrogen,
14. wherein D is nitrogen,
15. wherein X is nitrogen,
16. wherein Q is nitrogen,
17. wherein T is nitrogen,
18. wherein two of D, X, Q and T are nitrogen,
19. wherein D and T are nitrogen,
20. wherein Q and X are nitrogen,
21. wherein R1 is hydrogen,
22. wherein R1 is –OH,
23. wherein R1 is halogen,
24. wherein R2 is hydrogen,
25. wherein R2 is -($C_1$-$C_3$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),
26. wherein R3 is hydrogen,
27. wherein R3 is halogen,
28. wherein R4 is hydrogen,
29. wherein R4 is halogen,
30. wherein R3 is selected from the group consisting of -($C_1$-$C_7$) alkoxy, -($C_1$-$C_7$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), and -($C_2$-$C_7$) alkenyl,
31. wherein R4 is selected from the group consisting of -($C_1$-$C_7$) alkoxy, -($C_1$-$C_7$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), and -($C_2$-$C_7$) alkenyl,
32. R5 is selected from the group consisting of

-H, -($C_1$-$C_{12}$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),
-($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl, -phenyl, -phenyl-phenyl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -aryl,
-aryl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkenyl,
-($C_3$-$C_{12}$)cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -aryl-($C_2$-$C_{10}$)alkenyl,
-heteroaryl-($C_2$-$C_{10}$)alkenyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkynyl,
-aryl-($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, and -heteroaryl-( $C_2$-$C_{12}$)alkynyl,

33. R5 is selected from the group consisting of
-H, -($C_1$-$C_{12}$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),
-($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl, -phenyl, -phenyl-phenyl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkenyl,
-($C_3$-$C_{12}$)cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, and
-($C_3$-$C_{12}$)cycloalkynyl,
34. R5 is selected from the group consisting of -($C_1$-$C_{12}$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), and -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl,
35. wherein R6 and R7 are methyl,
36. wherein R6 and R7 form a six membered ring with the atoms to which they are attached, and the ring so formed may optionally contain up to two oxygens, and further the ring so formed may optionally be substituted with up to four . halogens,
37. wherein R8 is attached in the para postion and is tertbutyl or trifloromethyl,
38. R10 is selected from the group consisting of -H, halogen,
-($C_1$-$C_{12}$)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl,
-($C_2$-$C_{12}$)alkenyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkenyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkynyl,
-($C_3$-$C_{12}$)cycloalkynyl, -aryl-($C_2$.$C_{12}$)alkynyl, and -heteroaryl-($C_2$-$C_{12}$)alkynyl,
39. R10 is selected from the group consisting of -H, halogen, or
-($C_1$-$C_{12}$)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens,

Another embodiment is a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:
Y is -O- or -S-;
Q, D, X, and T independently represent carbon or nitrogen, provided that no more than two of Q, D, X, and T are nitrogen;
R1 is -H, -OH, or -halogen;

R2 is –H or -($C_1$-$C_3$) alkyl;

R3 and R4 are independently at each occurrence selected from the group consisting of - H, -halogen, -CN, -OH, -($C_1$-$C_7$) alkoxy, -($C_1$-$C_7$) alkyl, -($C_2$-$C_7$) alkenyl;

R5 is selected from the group consisting of

-H, -($C_1$-$C_{12}$) alkyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl, -phenyl, -phenyl-phenyl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -aryl, -aryl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkenyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -aryl-($C_2$-$C_{10}$)alkenyl, -heteroaryl-($C_2$-$C_{10}$)alkenyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkynyl, -aryl-( $C_2$-$C_{12}$)alkynyl, and -heteroaryl-( $C_2$-$C_{12}$)alkynyl, and wherein -($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl, -phenyl, -phenyl-phenyl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -aryl, -aryl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl-( $C_1$-$C_{12}$)alkyl, -heterocycloalkyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkenyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkenyl, -aryl-($C_2$-$C_{10}$)alkenyl, -heteroaryl-($C_2$-$C_{10}$)alkenyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, -($C_3$-$C_{12}$) cycloalkynyl, -aryl-($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, and -heteroaryl-($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, are each optionally substituted with from one to three substituents each independently selected from the group consisting of -hydrogen, -hydroxy, -cyano, -nitro, -halo, -oxo, -($C_1$-$C_7$)alkyl, -($C_1$-$C_7$)alkyl-COOR12, -($C_1$-$C_7$)alkoxy, -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl, -aryloxy, -aryl, -aryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -heteroaryl,-heterocycloalkyl, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -$NR12SO_2$R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, and -$S(O)_2N(R12)_2$;

R6 and R7 are independently at each occurrence selected from the group consisting of -H, -halogen, -hydroxy, -CN, -($C_1$-$C_7$) alkoxy, -($C_2$-$C_7$)alkenyl, and -($C_1$-$C_7$)alkyl, provided however that wherein D is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to D, and provided that wherein T is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to T, and provided that wherein Q is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to Q, and provided that wherein X is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to X; wherein R6 and R7 may optionally form a six membered ring with the atoms to which they are attached, and the ring so formed may optionally contain up to two oxygens, and further the ring so formed may optionally be substituted with up to four halogens;

R8 and R9 are independently at each occurrence selected from the group consisting of

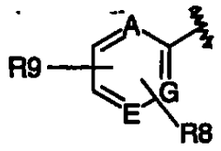
-hydrogen, -hydroxy, -CN, -nitro, -halo, -($C_1$-$C_7$)alkyl, -($C_1$-$C_7$)alkoxy, -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl, -aryl, -aryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -aryloxy, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O) R12, -$NR12SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, and -$S(O)_2N(R12)_2$; and wherein -($C_1$-$C_7$)alkyl, -($C_1$-$C_7$)alkoxy, -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl, -aryl, -aryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -aryloxy, are each optionally substituted with from one to three substituents independently selected from the group consisting of -hydrogen, -hydroxy, -cyano, -nitro, -halo, -oxo, -($C_1$-$C_7$)alkyl, -($C_1$-$C_7$)alkyl-COOR12, -($C_1$-$C_7$)alkoxyl, -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl, -aryloxy, -aryl, -aryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -heteroaryl, -heterocycloalkyl, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -$NR12SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, and -$S(O)_2N(R12)_2$;

R10 is selected from the group consisting of

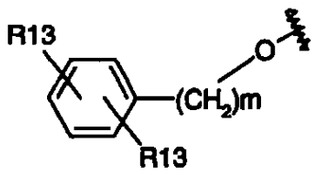
-H, -($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -cycloalkyl, -aryl, -aryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkenyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkenyl, -aryl-($C_2$-$C_{10}$)alkenyl, -heteroaryl-($C_2$-$C_{10}$)alkenyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkynyl, -aryl-($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, and -heteroaryl-($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, and wherein -($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -cycloalkyl, -aryl, -aryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl -($C_1$-$C_7$)alkyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkenyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkenyl, -aryl-($C_2$-$C_{10}$)alkenyl, -heteroaryl-($C_2$-$C_{10}$)alkenyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkynyl, -aryl-($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, and -heteroaryl-($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, are each optionally substituted with from one to three substituents each independently selected from the group consisting of -hydrogen, -hydroxy, -cyano, -nitro, -halo, -oxo, -($C_1$-$C_7$)alkyl, -($C_1$-$C_7$)alkyl-COOR12, -($C_1$-$C_7$)alkoxyl, -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl, -aryloxy, -aryl, -aryl-$C_1$-$C_7$ alkyl, -heteroaryl, -heterocycloalkyl, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -$NR12SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, and -$S(O)_2N(R12)_2$;

R11 is idependently at each occurrence selected from the group consisting of

-H,




, wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule, wherein A, G, and E independently represent carbon or nitrogen, provided that no more than two of A, G, and E are nitrogen; provided however that wherein A is nitrogen, then R8 or R9 are not attached to A, and provided that wherein G is nitrogen, then R8 or R9 are not attached to G, and provided that wherein E is nitrogen, then R8 or R9 are not attached to E;




, wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule, wherein m is an integer of 0, 1, 2, or 3, and when m is 0 m is a bond,

provided however that wherein D is nitrogen, then R11 is not attached to D, and provided that wherein T is nitrogen, then R11 is not attached to T, and provided that wherein Q is nitrogen, then R11 is not attached to Q, and provided that wherein X is nitrogen, then R11 is not attached to X;

R12 is independently at each occurrence selected from the group consisting of -hydrogen, -($C_1$-$C_7$) alkyl, and -aryl,

R13 is independently at each occurrence selected from the group consisting of -hydrogen, -halogen, -($C_1$-$C_7$) alkyl, and -($C_2$-$C_7$)alkenyl.

Another preferred embodiment is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Y is -O- or -S-;

Q, D, X, and T independently represent carbon (substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein) or nitrogen, provided that no more than two of Q, D, X, and T are nitrogen;

R1 is -H, -OH, or -halogen;

R2 is –H or -($C_1$-$C_3$) alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R3 and R4 are independently

- H, -halogen, -CN, -($C_1$-$C_7$) alkoxy, -($C_1$-$C_7$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), or -($C_2$-$C_7$) alkenyl;

R5 is selected from the group consisting of

-($C_1$-$C_{12}$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl, -phenyl, -phenyl-phenyl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkenyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, and -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkynyl, and wherein -($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl, -phenyl, -phenyl-phenyl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -heterocycloalkyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkenyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkenyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, and -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkynyl, are each optionally substituted with from one to three substituents each independently selected from the group consisting of -hydrogen, -hydroxy, -cyano, -nitro, -halo, -oxo, -($C_1$-$C_7$)alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R6 and R7 are independently at each occurrence selected from the group consisting of

-H, -halogen, -hydroxy, -CN, -($C_1$-$C_7$) alkoxy, -($C_2$-$C_7$)alkenyl, -($C_1$-$C_{10}$)alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl, tert-butoxyiminomethyl, 1,3-dioxan-2-yl, hydroxymethyl, formyl, hydroxyiminomethyl, morphylino-4-yl-methyl, 4-methylpentyloxy, and pentyloxy;

provided however that wherein D is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to D, and provided that wherein T is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to T, and provided that wherein Q is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to Q, and provided that wherein X is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to X;

wherein R6 and R7 may optionally form a six membered ring with the atoms to which they are attached, and the ring so formed may optionally contain up to two oxygens, and further the ring so formed may optionally be substituted with up to four halogens;

R8 and R9 are independently at each occurrence selected from the group consisting of

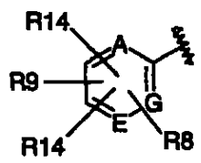
-hydrogen, -hydroxy, -CN, -nitro, -halo, -($C_1$-$C_7$)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_1$-$C_7$)alkoxy, -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl, -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -$NR12SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, -O($C_2$-$C_7$)alkenyl, and -$S(O)_2N(R12)_2$; and wherein -($C_1$-$C_7$)alkyl, -($C_1$-$C_7$)alkoxy, -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl, and -O($C_2$-$C_7$)alkenyl are each optionally substituted with from one to three substituents independently selected from the group consisting of -hydrogen, -hydroxy, -cyano, -nitro, -halo, -oxo, and -($C_1$-$C_7$)alkyl;

R10 is selected from the group consisting of

-H, halogen, and -($C_1$-$C_{12}$)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

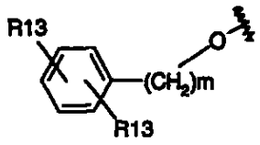
R11 is independently at each occurrence selected from the group consisting of

-H, -halogen,

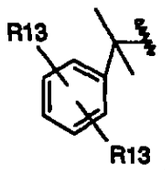



, wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule, wherein A, G, and E independently represent carbon (substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein) or nitrogen, provided that no more than two of A, G, and E are nitrogen;

provided however that wherein A is nitrogen, then R8, R9, and R14 are not attached to A, and provided that wherein G is nitrogen, then R8, R9, and R14 are not attached to G, and provided that wherein E is nitrogen, then R8, R9, and R14 are not attached to E,




, wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule, wherein m is an integer of 0, 1, 2, or 3, and when m is 0 then $(CH_2)m$ is a bond, and




, wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule,

provided however that wherein D is nitrogen, then R11 is not attached to D, and provided that wherein T is nitrogen, then R11 is not attached to T, and provided that wherein Q is nitrogen, then R11 is not attached to Q, and provided that wherein X is nitrogen, then R11 is not attached to X;

R12 is independently at each occurrence selected from the group consisting of -hydrogen, and -($C_1$-$C_7$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R13 is independently at each occurrence selected from the group consisting of -hydrogen, -halogen, -($C_1$-$C_7$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), phenyl, and -($C_2$-$C_7$)alkenyl; and

R14 is independently at each occurrence -H, halogen, or -($C_1$-$C_7$) alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens).

Another preferred embodiment is a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Y is -O- or –S-;

Q, D, X, and T independently represent carbon (substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein);

R1 is -H, -OH, or -halogen;

R2 is –H;

R3 and R4 are independently -H, -halogen, or -($C_1$-$C_7$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R5 is selected from the group consisting of

-($C_1$-$C_{12}$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), and

-($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R6 and R7 are independently at each occurrence selected from the group consisting of

-H, -halogen, -hydroxy, -CN, -($C_1$-$C_7$) alkoxy, -($C_2$-$C_7$)alkenyl, -($C_1$-$C_{10}$)alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl, tert-butoxyiminomethyl, 1,3-dioxan-2-yl, hydroxymethyl, formyl, hydroxyiminomethyl, morphylino-4-yl-methyl, 4-methylpentyloxy, and pentyloxy;

provided however that wherein D is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to D, and provided that wherein T is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to T, and provided that wherein Q is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to Q, and provided that wherein X is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to X;

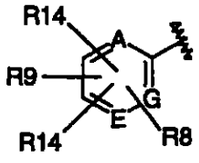
R8 and R9 are independently at each occurrence selected from the group consisting of

-hydrogen, -halogen, -($C_1$-$C_7$)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_1$-$C_7$)alkoxy, -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, and -O($C_2$-$C_7$)alkenyl;

R10 is –H;

R11 is independently at each occurrence selected from the group consisting of

-H, -halogen, and




, wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule, wherein A, G, and E independently represent carbon (substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein),

provided however that wherein A is nitrogen, then R8, R9, and R14 are not attached to A, and provided that wherein G is nitrogen, then R8, R9, and R14 are not attached to G, and provided that wherein E is nitrogen, then R8, R9, and R14 are not attached to E;

R12 is independently at each occurrence selected from the group consisting of

-hydrogen, and -($C_1$-$C_7$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R13 is independently at each occurrence selected from the group consisting of -hydrogen, -halogen, -($C_1$-$C_7$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), and -($C_2$-$C_7$)alkenyl; and

R14 is independently at each occurrence -H, halogen, or -($C_1$-$C_7$) alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens).

As used herein, the term "stereoisomer" refers to a compound made up of the same atoms bonded by the same bonds but having different three-dimensional structures called configurations. As used herein, the term "enantiomer" refers to two stereoisomers whose molecules are nonsuperimposable mirror images of one another. The term "chiral center" refers to a carbon atom to which four different groups are attached. As used herein, the term "diastereomers" refers to stereoisomers which are not enantiomers. In addition, two diastereomers which have a different configuration at only one chiral center are referred to herein as "epimers." The terms "racemate," "racemic mixture" or "racemic modification" refer to a mixture of equal parts of enantiomers.

The compounds of the present invention may be chiral, and it is intended that any enantiomers, whether pure, partially purified, or racemic mixtures, are included within the scope of the invention. Furthermore, when a double bond or a fully or partially saturated ring system or more than one center of asymmetry or a bond with restricted rotatability is present in the molecule diastereomers may be formed. It is intended that any diastereomers, as separated, pure or partially purified diastereomers or mixtures thereof are included within the scope of the invention. Furthermore, some of the compounds of the present invention may exist in different tautomeric forms and it is intended that any tautomeric forms, which the compounds are able to form, are included within the scope of the present invention. Thus, as one skilled in the art knows, certain aryls may exist in tautomeric forms. The invention also includes tautomers, enantiomers and other stereoisomers of the compounds of Formula I. Such variations are contemplated to be within the scope of the invention.

The terms "R" and "S" are used herein as commonly used in organic chemistry to denote specific configuration of a chiral center. The term "R" (rectus) refers to that configuration of a chiral center with a clockwise relationship of group priorities (highest to second lowest) when viewed along the bond toward the lowest priority group. The term "S" (sinister) refers to that configuration of a chiral center with a counterclockwise

relationship of group priorities (highest to second lowest) when viewed along the bond toward the lowest priority group. The priority of groups is based upon their atomic number (in order of decreasing atomic number). A partial list of priorities and a discussion of stereochemistry is contained in "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J.H. Fletcher, et al., eds., 1974) at pages 103-120.

The designation " ——— " refers to a bond that protrudes forward out of the plane of the page. The designation " ''''''' " refers to a bond that protrudes backward out of the plane of the page. The designation " ~~~ " refers to a bond wherein the stereochemistry is not defined.

The compounds of Formula I, when existing as a diastereomeric mixture, may be separated into diastereomeric pairs of enantiomers by, for example, fractional crystallization from a suitable solvent, for example methanol or ethyl acetate or a mixture thereof. The pair of enantiomers thus obtained may be separated into individual stereoisomers by conventional means, for example by the use of an optically active acid as a resolving agent. Alternatively, any enantiomer of a compound of Formula I may be obtained by stereospecific synthesis using optically pure starting materials or reagents of known configuration or through enantioselective synthesis.

The term "enantiomeric enrichment" as used herein refers to the increase in the amount of one enantiomer as compared to the other. A convenient method of expressing the enantiomeric enrichment achieved is the concept of enantiomeric excess, or "ee," which is found using the following equation:

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

wherein $E^1$ is the amount of the first enantiomer and $E^2$ is the amount of the second enantiomer. Thus, if the initial ratio of the two enantiomers is 50:50, such as is present in a racemic mixture, and an enantiomeric enrichment sufficient to produce a final ratio of 70:30 is achieved, the ee with respect to the first enantiomer is 40%. However, if the final ratio is 90:10, the ee with respect to the first enantiomer is 80%. An ee of greater than 90% is preferred, an ee of greater than 95% is most preferred and an ee of greater than 99% is most especially preferred. Enantiomeric enrichment is readily determined by one of ordinary skill in the art using standard techniques and procedures, such as gas or high performance liquid chromatography with a chiral column. Choice of

the appropriate chiral column, eluent and conditions necessary to effect separation of the enantiomeric pair is well within the knowledge of one of ordinary skill in the art. In addition, the specific stereoisomers and enantiomers of compounds of Formula I, can be prepared by one of ordinary skill in the art utilizing well known techniques and processes, such as those disclosed by J. Jacques, *et al.*, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions," John Wiley and Sons, Inc., 1981, and E.L. Eliel and S.H. Wilen," Stereochemistry of Organic Compounds," (Wiley-Interscience 1994), and European Patent Application No. EP-A-838448, published April 29, 1998. Examples of resolutions include recrystallization techniques or chiral chromatography. Unless otherwise indicated, a compound indicated to be "isomer 1" will be the first isomer eluted from the chiral separation column and "isomer 2" will be the second.

In general, the term "pharmaceutical" when used as an adjective means substantially non-toxic to living organisms. For example, the term "pharmaceutical salt" as used herein, refers to salts of the compounds of Formula I, which are substantially non-toxic to living organisms. See, *e.g.*, Berge, S.M, Bighley, L.D., and Monkhouse, D.C., "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 66:1, 1977. The present invention also encompasses pharmaceutically acceptable salts of the present compounds. Such salts include pharmaceutically acceptable acid addition salts, pharmaceutically acceptable metal salts, ammonium and alkylated ammonium salts. Also intended as pharmaceutically acceptable acid addition salts are any hydrates that the present compounds are able to form. Furthermore, the pharmaceutically acceptable salts comprise basic amino acid salts such as lysine, arginine and ornithine. Typical pharmaceutical salts include those salts prepared by reaction of the compounds of Formula I, with an inorganic or organic acid or base. Such salts are known as acid addition or base addition salts respectively. These pharmaceutical salts frequently have enhanced solubility characteristics compared to the compound from which they are derived, and thus are often more amenable to formulation as liquids or emulsions.

The term "acid addition salt" refers to a salt of a compound of Formula I, prepared by reaction of a compound of Formula I, with a mineral or organic acid. For exemplification of pharmaceutical acid addition salts see, *e.g.*, Berge, S.M, Bighley, L.D., and Monkhouse, D.C., *J. Pharm. Sci.*, 66:1, 1977. Since compounds of this invention can

be basic in nature, they accordingly react with any of a number of inorganic and organic acids to form pharmaceutical acid addition salts.

The acid addition salts may be obtained as the direct products of compound synthesis. In the alternative, the free base may be dissolved in a suitable solvent containing the appropriate acid, and the salt isolated by evaporating the solvent or otherwise separating the salt and solvent.

Acids commonly employed to form acid addition salts are inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, and the like, and organic acids, such as *p*-toluenesulfonic acid, ethanesulfonic acid, methanesulfonic acid, oxalic acid, *p*-bromophenylsulfonic acid, carbonic acid, succinic acid, citric acid, tartaric acid, benzoic acid, acetic acid and the like. Preferred pharmaceutical acid addition salts are those formed with mineral acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, and sulfuric acid, and those formed with organic acids such as maleic acid, tartaric acid, and methanesulfonic acid. Examples of such pharmaceutically acceptable salts thus are the sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, phosphate, monohydrogenphosphate, dihydrogenphosphate, metaphosphate, pyrophosphate, chloride, bromide, iodide, acetate, propionate, decanoate, caprylate, acrylate, formate, isobutyrate, caproate, heptanoate, propiolate, oxalate, malonate, succinate, suberate, sebacate, fumarate, maleate, butyne-1,4-dioate, hexyne-1,6-dioate, benzoate, chlorobenzoate, methylbenzoate, dinitrobenzoate, hydroxybenzoate, methoxybenzoate, phthalate, sulfonate, xylenesulfonate, phenylacetate, phenylpropionate, phenylbutyrate, citrate, lactate, β-hydroxybutyrate, glycollate, tartrate, methanesulfonate, propanesulfonate, naphthalene-1-sulfonate, naphthalene-2-sulfonate, mandelate and the like.

The skilled artisan would appreciate that some compounds of Formula I, may be acidic in nature and accordingly react with any of a number of inorganic and organic bases to form pharmaceutical base addition salts. The term "base addition salt" refers to a salt of a compound of Formula I, prepared by reaction of a compound of Formula I, with a mineral or organic base. For exemplification of pharmaceutical base addition salts see, *e.g.*, Berge, S.M, Bighley, L.D., and Monkhouse, D.C., *J. Pharm. Sci.*, 66:1, 1977. Bases commonly employed to form pharmaceutical base addition salts are inorganic bases, such as ammonium or alkali or alkaline earth metal hydroxides, carbonates, bicarbonates, and

the like. Such bases useful in preparing the salts of this invention thus include sodium hydroxide, potassium hydroxide, ammonium hydroxide, potassium carbonate, sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, calcium hydroxide, calcium carbonate, and the like. Examples of pharmaceutical base addition salts are the ammonium, lithium, potassium, sodium, calcium, magnesium, methylamino, diethylamino, ethylene diamino, cyclohexylamino, and ethanolamino salts, and the like of a compound of Formula I. The potassium and sodium salt forms are particularly preferred. The present invention also contemplates pharmaceutical base addition salts of compounds of Formula I.

The pharmaceutical salts of the invention are typically formed by reacting a compound of Formula I, with an equimolar or excess amount of acid or base. The reactants are generally combined in a mutual solvent such as diethylether, tetrahydrofuran, methanol, ethanol, isopropanol, benzene, and the like for acid addition salts, or water, an alcohol or a chlorinated solvent such as dichloromethane for base addition salts. The salts normally precipitate out of solution within about one hour to about ten days and can be isolated by filtration or other conventional methods. All pharmaceutically acceptable salts are contemplated in the present invention. The compound or salt of the present invention may form a solvate with low molecular weight solvents. Such solvates are also contemplated as being within the scope of the present invention.

The invention also encompasses prodrugs of the present compounds, which on administration undergo chemical conversion by metabolic processes before becoming pharmacologically active substances. In general, such prodrugs will be functional derivatives of present compounds, which are readily convertible *in vivo* into a compound of the present invention. Conventional procedures for the selection and preparation of suitable prodrug derivatives are described, for example in "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

In a further aspect of the invention the present compounds are administered in combination with one or more further active substances in any suitable ratios. Such further active substances may for example be selected from antidiabetics, antiobesity agents, antihypertensive agents, agents for the treatment of complications resulting from or associated with diabetes and agents for the treatment of complications and disorders

resulting from or associated with obesity. The following listing sets out several groups of combinations. It will be understood that each of the agents named may be combined with other agents named to create additional combinations.

Thus, in a further embodiment of the invention the present compounds may be administered in combination with one or more antidiabetics.

Suitable antidiabetic agents include insulin, insulin analogues and derivatives such as those disclosed in EP 792 290 (Novo Nordisk A/S), for example $N^{eB29}$-tetradecanoyl des (B30) human insulin, EP 214 826 and EP 705 275 (Novo Nordisk A/S), for example $Asp^{B28}$ human insulin, US 5,504,188 (Eli Lilly), for example $Lys^{B28}$ $Pro^{B29}$ human insulin, EP 368 187 (Aventis), for example Lantus®, which are all incorporated herein by reference, GLP-1 and GLP-1 derivatives such as those disclosed in WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), which is incorporated herein by reference, as well as orally active hypoglycemic agents.

The orally active hypoglycemic agents preferably comprise imidazolines, sulphonylureas, biguanides, meglitinides, oxadiazolidinediones, thiazolidinediones, insulin sensitizers, insulin secretagogues, such as glimepiride, α-glucosidase inhibitors, agents acting on the ATP-dependent potassium channel of the β-cells for example potassium channel openers such as those disclosed in WO 97/26265, WO 99/03861 and WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S) which are incorporated herein by reference, or mitiglinide, or a potassium channel blocker, such as BTS-67582, nateglinide, glucagon antagonists such as those disclosed in WO 99/01423 and WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S and Agouron Pharmaceuticals, Inc.), which are incorporated herein by reference, GLP-1 antagonists, DPP-IV (dipeptidyl peptidase-IV) inhibitors, PTPase (protein tyrosine phosphatase) inhibitors, inhibitors of hepatic enzymes involved in stimulation of gluconeogenesis and/or glycogenolysis, glucose uptake modulators, activators of glucokinase (GK) such as those disclosed in WO 00/58293, WO 01/44216, WO 01/83465, WO 01/83478, WO 01/85706, WO 01/85707, and WO 02/08209 (Hoffman-La Roche) or those disclosed in WO 03/00262, WO 03/00267 and WO 03/15774 (AstraZeneca), which are incorporated herein by reference, GSK-3 (glycogen synthase kinase-3) inhibitors, compounds modifying the lipid metabolism such as antilipidemic agents such as HMG CoA inhibitors (statins), compounds lowering food intake, PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor) ligands including the PPAR-alpha, PPAR-

gamma and PPAR-delta substypes; and RXR (retinoid X receptor) agonists; such as ALRT-268, LG-1268 or LG-1069

In another embodiment, the present compounds are administered in combination with insulin or an insulin analogue or derivative, such as $N^{eB29}$-tetradecanoyl des (B30) human insulin, $Asp^{B28}$ human insulin, $Lys^{B28}$ $Pro^{B29}$ human insulin, Lantus®, or a mix-preparation comprising one or more of these.

In a further embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with a sulphonylurea such as glibenclamide, glipizide, tolbautamide, chloropamidem, tolazamide, glimepride, glicazide and glyburide.

In another embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with a biguanide for example metormin.

In yet another embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with a meglitinide for example repaglinide or nateglinide.

In still another embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with a thiazolidinedione insulin sensitizer for example troglitazone, ciglitazone, piolitazone, rosiglitazone, isaglitazone, darglitazone, englitazone, CS-011/CI-1037 or T 174 or the compounds disclosed in WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 and WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation), which are incorporated herein by reference.

In still another embodiment of the invention the present compounds may be administered in combination with an insulin sensitizer for example such as 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 or the compounds disclosed in WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193 such as ragaglitazar (NN 622 or (-)DRF 2725) (Dr. Reddy's Research Foundation) and WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 63196, WO 00/63209, WO 00/63190 and WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S), which are incorporated herein by reference.

In a further embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with an α-glucosidase inhibitor for example voglibose, emiglitate, miglitol or acarbose.

In another embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with an agent acting on the ATP-dependent potassium channel of the β-cells for example tolbutamide, glibenclamide, glipizide, glicazide, BTS-67582 or repaglinide.

In yet another embodiment of the invention the present compounds may be administered in combination with nateglinide.

In still another embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with an antilipidemic agent or antihyperlipidemic agent for example cholestyramine, colestipol, clofibrate, gemfibrozil, lovastatin, pravastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin, probucol, dextrothyroxine, fenofibrate or atorvastin.

In still another embodiment of the invention the present compounds are administered in combination with compounds lowering food intake.

In another embodiment of the invention, the present compounds are administered in combination with more than one of the above-mentioned compounds for example in combination with metformin and a sulphonylurea such as glyburide; a sulphonylurea and acarbose; nateglinide and metformin; repaglinide and metformin, acarbose and metformin; a sulfonylurea, metformin and troglitazone; insulin and a sulfonylurea; insulin and metformin; insulin, metformin and a sulfonylurea; insulin and troglitazone; insulin and lovastatin; etc.

In a further embodiment of the invention the present compounds may be administered in combination with one or more antiobesity agents or appetite regulating agents.

Such agents may be selected from the group consisting of CART (cocaine amphetamine regulated transcript) agonists, NPY (neuropeptide Y) antagonists, MC4 (melanocortin 4) agonists, MC3 (melanocortin 3) agonists, orexin antagonists, TNF (tumor necrosis factor) agonists, CRF (corticotropin releasing factor) agonists, CRF BP (corticotropin releasing factor binding protein) antagonists, urocortin agonists, β3 adrenergic agonists such as CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 or AZ-40140 MSH (melanocyte-stimulating hormone) agonists, MCH (melanocyte-concentrating hormone) antagonists, CCK (cholecystokinin) agonists, serotonin re-uptake inhibitors such as fluoxetine, seroxat or citalopram, serotonin and noradrenaline re-uptake

inhibitors, mixed serotonin and noradrenergic compounds, 5HT (serotonin) agonists, bombesin agonists, galanin antagonists, growth hormone, growth factors such as prolactin or placental lactogen, growth hormone releasing compounds, TRH (thyreotropin releasing hormone) agonists, UCP 2 or 3 (uncoupling protein 2 or 3) modulators, leptin agonists, DA agonists (bromocriptin, doprexin), lipase/amylase inhibitors, PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) modulators, RXR (retinoid X receptor) modulators, TR β agonists, AGRP (Agouti related protein) inhibitors, H3 histamine antagonists, opioid antagonists (such as naltrexone), exendin-4, GLP-1 and ciliary neurotrophic factor (such as axokine), cannaboid receptor antagonist for example CB-1 (such as rimonabant). In another embodiment the antiobesity agent is dexamphetamine or amphetamine. In another embodiment the antiobesity agent is leptin. In another embodiment the antiobesity agent is fenfluramine or exfenfluramine. In still another embodiment the antiobesity agent is sibutramine. In a further embodiment the antiobesity agent is orlistat. In another embodiment the antiobesity agent is mazindol or phentermine. In still another embodiment the antiobesity agent is phendimetrazine, diethylpropion, fluoxetine, bupropion, topiramate or ecopipam.

Furthermore, the present compounds may be administered in combination with one or more antihypertensive agents. Examples of antihypertensive agents are β-blockers such as alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol and metoprolol, SCE (angiotensin converting enzyme) inhibitors such as benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril and ramipril, calcium channel blockers such as nifedipine, felodipine, nicardipine, isradipine, nimodipine, diltiazem and verapamil, and α-blockers such as doxazosin, urapidil, prazosin and terazosin. Further reference can be made to Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

The compounds of the present invention may be administered in combination with FAS inhibitors.

The compounds of the present invention may also be administered in combination with chemical uncouplers, hormone sensitive lipase inhibitor, imidazolines, 11-β-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors, lipoprotein lipase activator, AMPK activators, immunosuppresive drugs, nicotinamide, ASIS, anti-androgens or carboxypeptidase inhibitors.

It should be understood that any suitable combination of the compounds according to the invention with diet and/or exercise, one or more of the above-mentioned compounds and optionally one or more other active substances are considered to be within the scope of the present invention.

The compounds of Formula I, can be prepared by one of ordinary skill in the art following a variety of procedures, some of which are illustrated in the procedures and schemes set forth below. The particular order of steps required to produce the compounds of Formula I is dependent upon the particular compound to being synthesized, the starting compound, and the relative liability of the substituted moieties. The reagents or starting materials are readily available to one of skill in the art, and to the extent not commercially available, are readily synthesized by one of ordinary skill in the art following standard procedures commonly employed in the art, along with the various procedures and schemes set forth below.

The following Schemes, Preparations, Examples and Procedures are provided to better elucidate the practice of the present invention and should not be interpreted in any way as to limit the scope of the same. Those skilled in the art will recognize that various modifications may be made while not departing from the spirit and scope of the invention. All publications mentioned in the specification are indicative of the level of those skilled in the art to which this invention pertains.

The optimal time for performing the reactions of the Schemes, Preparations, Examples and Procedures can be determined by monitoring the progress of the reaction via conventional chromatographic techniques. Furthermore, it is preferred to conduct the reactions of the invention under an inert atmosphere, such as, for example, argon, or, particularly, nitrogen. Choice of solvent is generally not critical so long as the solvent employed is inert to the ongoing reaction and sufficiently solubilizes the reactants to effect the desired reaction. The compounds are preferably isolated and purified before their use in subsequent reactions. Some compounds may crystallize out of the reaction solution during their formation and then collected by filtration, or the reaction solvent may be removed by extraction, evaporation, or decantation. The intermediates and final products of Formula I may be further purified, if desired by common techniques such as recrystallization or chromatography over solid supports such as silica gel or alumina.

The skilled artisan will appreciate that not all substituents are compatible with all reaction conditions. These compounds may be protected or modified at a convenient point in the synthesis by methods well known in the art.

The terms and abbreviations used in the instant Schemes, Preparations, Examples and Procedures have their normal meanings unless otherwise designated. For example, as used herein, the following terms have the meanings indicated: "eq" refers to equivalents; "N" refers to normal or normality, "M" refers to molar or molarity, "g" refers to gram or grams, "mg" refers to milligrams; "L" refers to liters; "mL" refers to milliliters; "µL" refers to microliters; "mol" refers to moles; "mmol" refers to millimoles; "psi" refers to pounds per square inch; "min" refers to minutes; "h" or "hr" refers to hours; "°C" refers to degrees Celsius; "TLC" refers to thin layer chromatography; "HPLC" refers to high performance liquid chromatography; "$R_f$" refers to retention factor; "$R_t$" refers to retention time; "δ"refers to part per million down-field from tetramethylsilane; "MS" refers to mass spectrometry, Observed Mass indicates [M+H] unless indicated otherwise. "MS(FD)" refers to field desorption mass spectrometry, "MS(IS)" refers to ion spray mass spectrometry, "MS(FIA)" refers to flow injection analysis mass spectrometry, "MS(FAB)" refers to fast atom bombardment mass spectrometry, "MS(EI)" refers to electron impact mass spectrometry, "MS(ES)" refers to electron spray mass spectrometry, "UV" refers to ultraviolet spectrometry, "$^1$H NMR" refers to proton nuclear magnetic resonance spectrometry. In addition, "IR" refers to infra red spectrometry, and the absorption maxima listed for the IR spectra are only those of interest and not all of the maxima observed. "RT" refers to room temperature. "DEAD" refers to diethylazodicrboxylate. "$PPh_3$" refers to triphenylphosphine. "ADDP" refers to 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine. "$PPBu_3$" refers to tributylphosphine. "OTF" refers to triflate. "LAH" refers to lithium aluminum hydride. "DIBAL-H" refers to diisobutylaluminum hydride. "KOtBu" refers to potassoium t-butoxide. "THF" refers to tetrahydrofuran. "TBP" refers to tributylphosphine. "EDCI" refers to 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiamide hydrochloride. "DMAP" refers to dimethylaminopyridine. "HNMe(OMe)" refers to N,N,dimethylhydroxyamine. "CDMT" refers to 2-chloro-4,6-dimethoxy-[1,3,5] triazine. "NMM" refers to *N*-methyl morpholine. "DCM" refers to dichloromethane. "DMSO" refers to dimethylsulfoxide. "$ET_3N$" refers to triethylamine. "DMF" refers to dimethylformamide. "Et" in a formula

45
46

refers to ethyl; for example $Et_20$ refers to diethylether; and EtOAc refers to ethylacetate. "PyBOP" refers to bromo-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate. "Me" refers to methyl as in MeOH which is methanol. "Pd/C" refers to 10% palladium on carbon. Unless otherwise indicated, isomer 1 refers to the first isomer to be eluted in a chiral separation and isomer 2 refers to the second isomer to be eluted in a chiral separation.

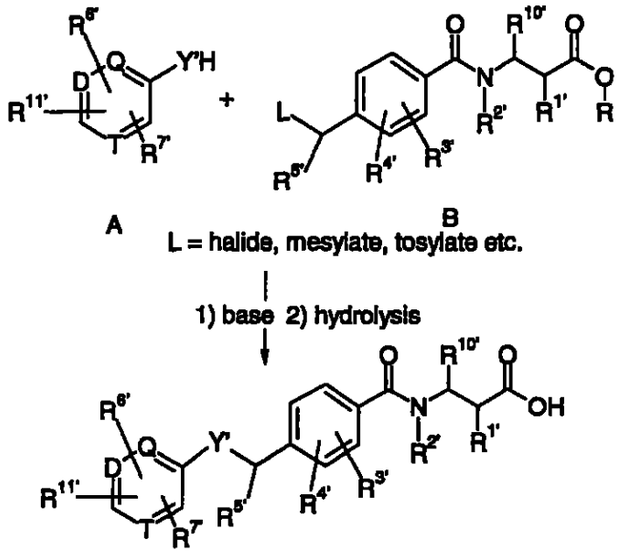
Infrared spectra are recorded on a Perkin Elmer 781 spectrometer. $^1$H NMR spectra are recorded on a Varian 400 MHz spectrometer at ambient temperature. Data are reported as follows: chemical shift in ppm from internal standard tetramethylsilane on the δ scale, multiplicity (b = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qn = quintet and m = multiplet), integration, coupling constant (Hz) and assignment. $^{13}$C NMR are recorded on a Varian 400 MHz spectrometer at ambient temperature. Chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane on the δ scale, with the solvent resonance employed as the internal standard ($CDCl_3$ at 77.0 ppm and DMSO-$d_6$ at 39.5 ppm). Combustion analyses are performed by Eli Lilly & Company Microanalytical Laboratory. High resolution mass spectra are obtained on VG ZAB 3F or VG 70 SE spectrometers. Analytical thin layer chromatography is performed on EM Reagent 0.25 mm silica gel 60-F plates. Visualization is accomplished with UV light.

**GENERAL SCHEMES**

Compounds of the present invention have been formed as specifically described in the examples. Further, many compounds are prepared as more generally using a) alkylation of a alcohol, phenol or thiophenol with a halide, b) a Mitsunobu protocol (O. Mitsunobu, 1981 Synthesis, p1); c) and other methods known to the skilled artisan. Alternative synthesis methods may also be effective and known to the skilled artisan. Unless otherwise indicated, all variables, such as Y', R1' to R15', etc., are as defined for analogous variables (R1 to R15, etc.) in the summary of the invention, and otherwise as defined herein.

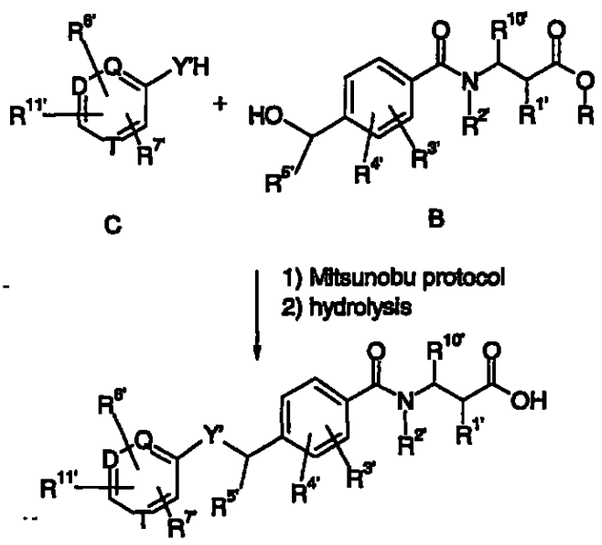
For example, an intermediate like A is alkylated with an alkylating agent B in the presence of a base (e.g. NaH, $K_2CO_3$, $Cs_2CO_3$ etc.). Hydrolysis in the presence of aqueous NaOH or LiOH gave the acid product.

**Scheme 1**




Alternatively, an intermediate like A is coupled with an alcohol C under Mitsunobu reaction condition (DEAD/$PPh_3$, ADDP/$PBu_3$ etc.). Hydrolysis in the presence of aqueous NaOH or LiOH gave the acid product:

**Scheme 2**

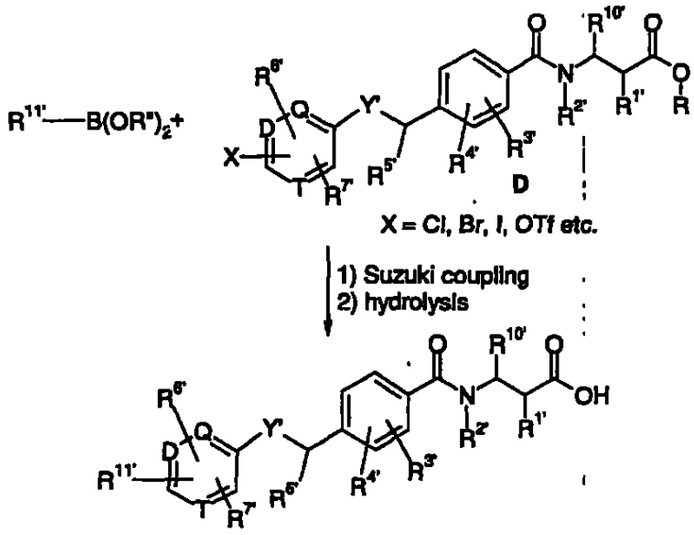



Under certain circumstances, the synthetic sequence can be altered, where an intermediate like D is coupled with an aryl boronic acid or ester under Suzuki reaction

47
48

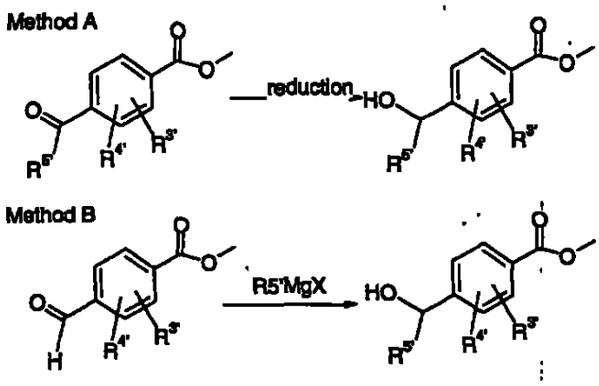
conditions (Pd catalyst, base): Hydrolysis in the presence of aqueous NaOH or LiOH gave the acid product:

**Scheme 3**



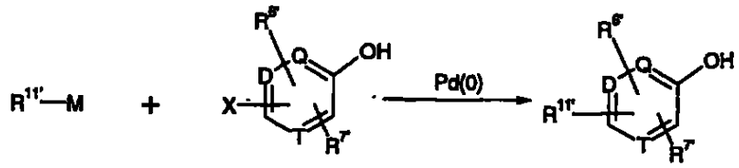

The alcohol intermediates A and C can be made by A) reduction of the ketone with or without chiral auxillary or B) alkylation of aldehyde with an organometallic reagent, e.g. Grignard reagent.

**Scheme 4**



The biaryl phenol analogs can be made by a palladium catalyzed cross-coupling reaction:

**Scheme 5**




The enantiomeric purifiedproducts are prepared either through A) chiral chromatography or B) Mitsunobu coupling between a phenol or thiophenol and a chiral alcohol that can be prepared using the methods known to the art.

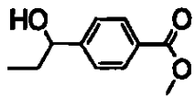
## PREPARATIONS AND EXAMPLES

The Examples provided herein are illustrative of the invention claimed herein and are not intended to limit the scope of the claimed invention in any way. Names of the preparations and examples are derived using ChemDraw.

Infrared spectra are recorded on a Perkin Elmer 781 spectrometer. 1H NMR spectra are recorded on a Varian 400 MHz spectrometer at ambient temperature. Data are reported as follows: chemical shift in ppm from internal standard tetramethylsilane on the (scale, multiplicity (b = broad, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qn = quintet and m = multiplet), integration, coupling constant (Hz) and assignment. 13C NMR are recorded on a Varian 400 MHz spectrometer at ambient temperature. Chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane on the (scale, with the solvent resonance employed as the internal standard (CDCl3 at 77.0 ppm and DMSO-d6 at 39.5 ppm). Combustion analyses are performed by Eli Lilly & Company Microanalytical Laboratory. High resolution mass spectra are obtained on VG ZAB 3F or VG 70 SE spectrometers. Analytical thin layer chromatography is performed on EM Reagent 0.25 mm silica gel 60-F plates. Visualization is accomplished with UV light.

### Preparation 1

**Racemic 4-(1-Hydroxy-propyl)-benzoic acid methyl ester**




To a solution of 4-formyl-benzoic acid methyl ester (3.0 g, 18.3 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C is added ethylmagnesium bromide (2M, 10 mL). After stirring at room

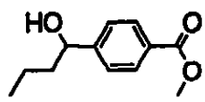
49
50

temperature for 2 hours, it is quenched with saturated ammonium chloride, extracted with EtOAc. The organic is concentrated to give the titled compound as colorless oil: 2.2 g (62 %).

The following compounds are made in a similar manner:

**Preparation 2**

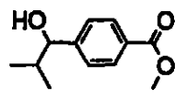
**Racemic 4-(1-Hydroxy-butyl)-benzoic acid methyl ester**



This compound is made from 4-formyl-benzoic acid methyl ester and n-propylmagnesium chloride following the general method exemplified in Preparation 1.

**Preparation 3**

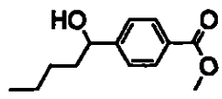
**Racemic 4-(1-Hydroxy-2-methyl-propyl)-benzoic acid methyl ester**



This compound is made from 4-formyl-benzoic acid methyl ester and isopropylmagnesium chloride following the general method exemplified in Preparation 1.

**Preparation 4**

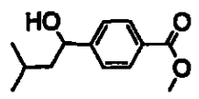
**Racemic 4-(1-Hydroxy-pentyl)-benzoic acid methyl ester**



This compound is made from 4-formyl-benzoic acid methyl ester and n-butyl magnesium chloride following the general method exemplified in Preparation 1.

**Preparation 5**

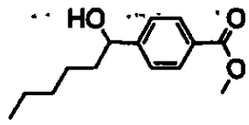
**Racemic 4-(1-Hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester**



This compound is made from 4-formyl-benzoic acid methyl ester and isobutylmagnesium chloride following the general method exemplified in Preparation 1.

**Preparation 6**

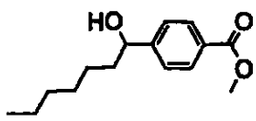
**Racemic 4-(1-Hydroxy-hexyl)-benzoic acid methyl ester**



This compound is made from 4-formyl-benzoic acid methyl ester and n-pentylmagnesium chloride following the general method exemplified in Preparation 1.

**Preparation 7**

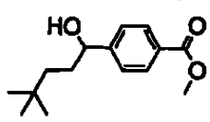
**Racemic 4-(1-Hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester**



This compound is made from 4-formyl-benzoic acid methyl ester and n-hexylmagnesium chloride following the general method of Preparation 1.

**Preparation 8**

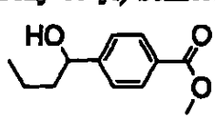
**Racemic 4-(1-Hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-benzoic acid methyl ester**



This compound is made from 4-formyl-benzoic acid methyl ester and 4,4-dimethylpentylmagnesium bromide following the general method of Preparation 1.

**Preparation 9**

**Racemic 4-(1-Hydroxy-butyl)-benzoic acid methyl ester**



**Step A. N-Methoxy-N-methyl-terephthalamic acid methyl ester**

To a solution of Terephthalic acid monomethyl ester (5.4 g, 30 mmol) and 2-chloro-4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazine (7.9 g, 45 mmol) in THF (300 mL) is added N-methyl morpholine (4.95 mL, 45 mmol), the mixture is stirred at room temperature overnight. Additional N-methyl morpholine (4.95 mL, 45 mmol) is added, followed by the addition of O, N-dimethyl-hydroxylamine HCl salt (3.51 g, 45 mmol). The reaction mixture is stirred overnight, and filtered through celite. The filtrate was concentrated and purified by column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate) giving the title compound (6.8 g).

**Step B. 4-Butyryl-benzoic acid methyl ester**

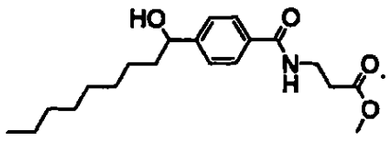
To a solution of N-methoxy-N-methyl-terephthalamic acid methyl ester (4.56 g, 20.4 mmol) in THF (100 mL) is added PrMgCl (2.0M, 30.6 mmol) at 0 °C, the reaction is warmed to room temperature, stirred overnight, quenched by $NH_4Cl$ aqueous solution, extracted with ethyl acetate. The combined organic layers are washed with brine, dried over sodium sulfate, concentrate. Column chromatography on silica gel gives the title compound (1 g, 23.7 %).

**Step C. Racemic 4-(1-Hydroxy-butyl)-benzoic acid methyl ester**

To a solution of 4-butyryl-benzoic acid methyl ester (400 mg, 1.94 mmol) in ethanol (5 mL) and THF (4 mL) is added sodium borohydride (110 mg, 2.9 mmol), the mixture is stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture is quenched by acetic acid (0.5 mL) and water (10 mL), extracted with ethyl acetate. Combined organic layers are washed with brine and dried over sodium sulfate. Concentration and column chromatography on silica gel gives the title compound (370 mg).

**Preparation 10**

**Racemic 3-[4-(1-Hydroxy-nonyl)-benzoylamino]-propionic acid methyl ester**




**Step A. 3-(4-Formyl-benzoylamino)-propionic acid methyl ester**

4-Formyl-benzoic acid, CDMT, and 4-methylmorpholine are combined in anhydrous DCM under nitrogen. The reaction is allowed to stir under nitrogen at room temperature overnight. The amine is then added to the reaction mixture, and allowed to stir at room temperature. Some water (<10% volume) is added to help solubility. The reaction is monitored by HPLC, and upon complete consumption of the acid, the reaction is diluted with DCM. The reaction is diluted with water and rinsed with 1N HCl. Upon acidification, a white solid precipitated from the biphasic mixture. The solid was isolated by filtration and dried under vacuum to afford the titled compound.

**Step B. Racemic 3-[4-(1-Hydroxy-nonyl)-benzoylamino]-propionic acid methyl ester**

To a solution of 3-(4-formyl-benzoylamino)-propionic acid methyl ester (1.2 g, 5 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C is added ethylmagnesium bromide (2M, 1.1 mL). After

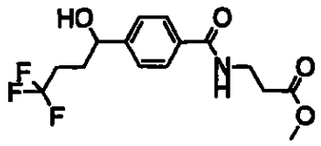
52
53

stirring at room temperature for 2 hours, it is quenched with saturated ammonium chloride, extracted with EtOAc. The organic is concentrated to give the titled compound as colorless oil: 270 mg (15 %).

The following compound is made in a substantially similar manner:

**Preparation 11**

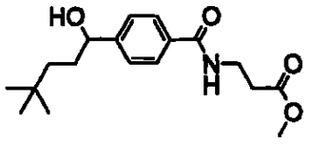
**Racemic 3-[4-(4,4,4-Trifluoro-1-hydroxy-butyl)-benzoylamino]-propionic acid methyl ester**



This compound is made by the general method exemplified in Preparation 10 using 3,3,3-trifluoropropylmagnesium bromide.

**Preparation 12**

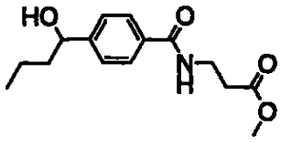
**Racemic 3-[4-(1-Hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-benzoylamino]-propionic acid methyl ester**



This compound is made by the general method exemplified in Preparation 10 using 2,2-dimethylbutylmagnesium bromide.

**Preparation 13**

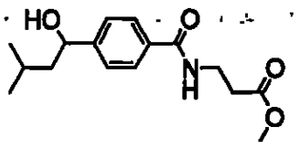
**Racemic 3-[4-(1-Hydroxy-butyl)-benzoylamino]-propionic acid methyl ester**



This compound is made by the general method exemplified in Preparation 10 using n-propylmagnesium bromide.

**Preparation 14**

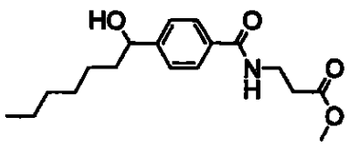
**Racemic 3-[4-(1-Hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoylamino]-propionic acid methyl ester**



This compound is made by the general methods as exemplified in Preparation 10 using isobutyl magnesium bromide as reagent.

**Preparation 15**

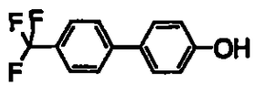
**Racemic 3-[4-(1-Hydroxy-heptyl)-benzoylamino]-propionic acid methy ester**



This compound is made by the general methods as exemplified in Preparation 10 using hexyl magnesium bromide as reagent.

**Preparation 16**

**4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-ol**

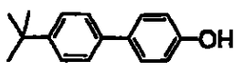


4-Bromophenol (5 g, 28.9 mmol), 4-trifluoromethyl phenyl boronic acid (6.59 g, 34.7 mmol), potassium carbonate (12 g, 86.7 mmol) and palladium acetate (0.324 g, 1.445 mmol) are placed in water (50 mL), and the resulting mixture is stirred at room temperature over night under open air. The mixture is filtered through celite and extracted with ethyl acetate (3 x 200 ml). The combined organic layers are washed with water, 1N HCl, water, brine, dried (MgSO4), concentrated and chromatographed to yield the title compound as a white solid (6.0 g, 87%).

The following compound is made in a substantially similar manner:

**Preparation 17**

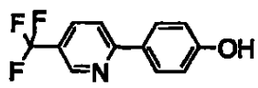
**4'-tert-Butyl-biphenyl-4-ol**



This compound is made by the general method exemplified in Preparation 16 using 4-tert-butyl phenyl boronic acid as reagent.

**Preparation 18**

**4-(5-Trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-phenol**



**Step A. 2-(4-Benzyloxy-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine**

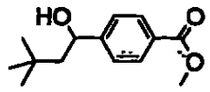
A mixture of 2-chloro-5-trifluoromethylpyridine (1.81 g, 10 mmol), 4-benzyloxyphenyl boronic acid (2.74 g, 12 mmol) and CsF (5.32 g, 35 mmol) in dioxane (40 mL) is degaseed and filled with nitrogen. $PdCl_2(dppf)$ (200 mg) is added under nitrogen, the reaction mixture is heated at 105 °C overnight. The mixture is cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate (100 mL), filtered through a pad of Celite. The filtrate is concentrated and the residue is purified by column chromatography on silica gel giving the title compound (2.55g, 77.4 %).

**Step B. 4-(5-Trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-phenol**

To a solution of 2-(4-Benzyloxy-phenyl)-5-trifluoromethyl-pyridine (2:55g) in ethanol (100 mL) and THF (25 mL) is added Pd/C (5%, 0.253 g), the mixture is stirred under 60 psi of hydrogen overnight. The catalyst is filtered off, concentration of the filtrate gave the title compound (1.25 g, 67.5%).

**Preparation 19**

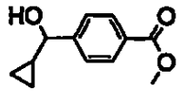
**Racemic 4-(1-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-benzoic acid methyl ester**



This compound is made from 4-formyl-benzoic acid methyl ester and 3,3-dimethyl-butanemagnesium bromide following the general method exemplified in Preparation 1.

**Preparation 20**

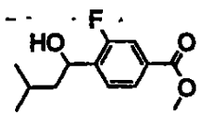
**Racemic 4-(Cyclopropyl-hydroxy-methyl)-benzoic acid methyl ester**



This compound is made from 4-formyl-benzoic acid methyl ester and Cyclopropyl magnesium bromide following the general method exemplified in Preparation 1.

**Preparation 21**

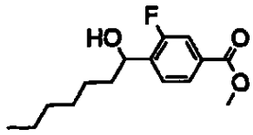
**Racemic 3-Fluoro-4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester**



This compound is made from 3-Fluoro-4-formyl-benzoic acid methyl ester and isobutylmagnesium bromide following the general method exemplified in Preparation 1.

**Preparation 22**

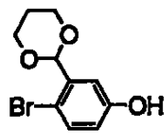
**Racemic 3-Fluoro-4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester**



This compound is made from 3-Fluoro-4-formyl-benzoic acid methyl ester and hexylmagnesium bromide following the general method exemplified in Preparation 1.

**Preparation 23**

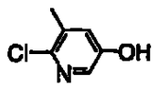
**4-Bromo-3-[1,3]dioxan-2-yl-phenol**



To the solution of 2-bromo-5-methoxy-benzaldehyde (10g, 46.5 mmol) at –78°C is added $BBr_3$ (25g, 93.75 mmol) and allowed to warm to room temperature. After 2h, the reaction is quenched with water and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers are washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, concentrated and purified by column chromatography to afford 3.6g of 2-bromo-5-hydroxy-benzaldehyde. To the solution of 2-bromo-5-hydroxy-benzaldehyde (1.45 g, 7.2mmol in benzene (30ml) and THF (6ml) is added 1,3-propanediol (2.74g, 36mmol) and TsOH (37mg, 0.22mmol). The mixture is refluxed for 24. After cooling down, the solvent is evaporated. The residue is loaded on silica and purified by column chromatography to afford the titled compound (2.3g) as brown oil.

**Preparation 24**

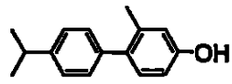
**6-Chloro-5-methyl-pyridin-3-ol**



2-Chloro-3-methyl-5-nitro-pyridine (2g, 11.6 mmol) and $SnCl_2 \cdot (H_2O)_2$ (7.86g, 34.8 mmol) are refluxed in MeOH overnight. After cooled down, the mixture is diluted with ethyl acetate, washed with water, brine, dried over $MgSO_4$, concentrated and purified by column chromatography to afford 6-chloro-5-methyl-pyridin-3-ylamine (1.7g). To the solution of 6-chloro-5-methyl-pyridin-3-ylamine (1.7g, 11.6 mmol) in 1N HCl is added the solution of $NaNO_2$ (960mg, 13.92mmol) in water (10ml) slowly at 0 °C. After the addition, the solution is stirred for 20min and then heated to 90 °C for 30min. The solution is cooled down, quenched with $K_2CO_3$, extracted with ether, dried over $MgSO_4$, and purified by column chromatography to afford the titled compound (560mg) as a yellow solid.

**Preparation 25**

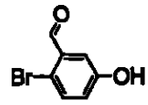
**4'-Isopropyl-2-methyl-biphenyl-4-ol**




4-Bromo-3-methylphenol (1.87 g, 10 mmol), 4-isopropyl phenyl boronic acid (2.0 g, 12 mmol), potassium carbonate (4.1 g, 30 mmol) and palladium acetate (0.112 g, 0.5 mmol) are placed in water (100 mL). And the resulting mixture is stirred at room temperature over night under open air. The mixture is filtered through Celite and extracted with ethyl acetate (3 x 200 ml). The combined organic layers are washed with water, 1N HCl, water, brine, dried ($MgSO_4$), concentrated and chromatographed to yield the title compound as a white solid (1.9g).

**Preparation 26**

**2-Bromo-5-hydroxy-benzaldehyde**

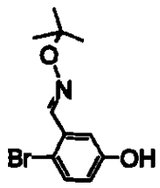



To 2-bromo-5-methoxy-benzaldehyde (10g, 31.25mmol) in dichloromethane (30ml) at -78 °C is added $BBr_3$ (25g, 93.75mmol) and allowed to warm to room temperature. After 2h, the reaction is quenched with water and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers are washed with water, brine, dried and purified by the column chromatography to afford 3.6g of the titled compound.

**Preparation 27**

57
58

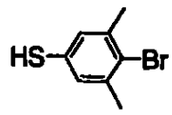
**2-Bromo-5-hydroxy-benzaldehyde O-tert-butyl-oxime**



To the solution of 2-bromo-5-hydroxy-benzaldehyde (402mg, 2mmol) in methanol (10ml) is added O-tert-butyl-hydroxylamine hydrochloride (125mg, 10mmol). The mixture is stirred at room temperature overnight. The resulting mixture is diluted with ethyl acetate, washed with brine, dried over $MgSO_4$, and evaporated to afford the titled compound (360mg) as colorless oil.

**Preparation 28**

**4-Bromo-3,5-dimethyl-benzenethiol**



**Step A. Dimethyl-thiocarbamic acid O-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenyl) ester**

4-Bromo-3,5-dimethyl-phenol (10.0 g, 50.01 mmol) is dissolved into dry dioxane (200 mL) and combined with 4-dimethylamino pyridine (1.0 g, 5.2 mmol), triethylamine (12.77 mL, 100.1 mmol), and dimethylamino-thiocarbomoyl chloride (7.69 g, 62.51 mmol). The reaction is heated to reflux under nitrogen. The reaction is monitored by TLC until all of the phenol is consumed, approximately 20h. After cooling to room temperature, the reaction is diluted with ethyl acetate (200 mL). Water (75 mL) is added and the two layers are separated. The organic layer is washed with brine (75mL) then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent is removed and the residue is purified by column chromatography, (6.4 g or 55% yield).

**Step B. Dimethyl-thiocarbamic acid S-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenyl) ester**

Dimethyl-thiocarbamic acid O-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenyl) ester (6.4 g, 22.3 mmol) is diluted with 50 mL of tetradecane and heated to reflux under nitrogen. The reaction is monitored by TLC until all the conversion was complete, approximately 20h. The reaction is allowed to cool to room temperature and then loaded onto silica gel

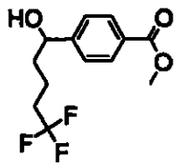
column and purified using flash column chromatography, yielding 5.78 g, or 90% of the target product.

**Step C. 4-Bromo-3,5-dimethyl-benzenethiol**

Dimethyl-thiocarbamic acid S-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenyl) ester (5.78 g, 20.14 mmol) is diluted with methanol (50 mL) and sodium methoxide (4.75 mL of 4.25M in methanol, 20.14 mmol) is added. The reaction is heated to reflux under nitrogen and monitored by TLC. After complete conversion, 20 hours, the reaction is allowed to cool to room temperature. The reaction is neutralized with 1N hydrochloric acid (7.5 mL) and diluted with ethyl acetate (150 mL). The two phases are separated and the organic layer is washed with water (75 mL), then brine (75 mL). The organic layer is dried over anhydrous sodium sulfate, concentrated and loaded onto silica gel column. The title compound is purified using flash column chromatography, yielding 4.0g, or 92%.

**Preparation 29**

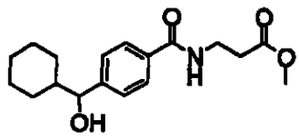
**(R,S) 4-(5,5,5-Trifluoro-1-hydroxy-pentyl)-benzoic acid methyl ester**



This compound is made following the general method exemplified in Preparation 1 using 4-formyl-benzoic acid methyl ester and 1,1,1-trifluoro-butane-4-magnesium bromide.

**Preparation 30**

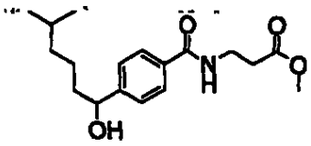
**(R,S) 3-[4-(Cyclohexyl-hydroxy-methyl)-benzoylamino]-propionic acid methyl ester**



This compound is made by the general method exemplified in Preparation 10 using 3-(4-formyl-benzoylamino)-propionic acid methyl ester and cyclohexylmagnesium bromide.

**Preparation 31**

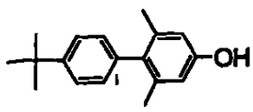
**(R,S) 3-[4-(1-Hydroxy-5-methyl-hexyl)-benzoylamino]-propionic acid methyl ester**



This compound is made by the general method exemplified in Preparation 10 using 3-(4-formyl-benzoylamino)-propionic acid methyl ester and 4-methylpentane-1-magnesiumbromide.

**Preparation 32**

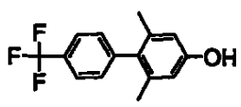
**4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol**



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 16 using 4-bromo-3,5-dimethyl-phenol and 4-tert-butyl phenyl boronic acid as reagents.

**Preparation 33**

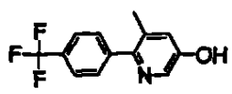
**2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol**



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 16 using 4-bromo-3,5-dimethyl-phenol and 4-trifuoromethyl phenyl boronic acid as reagents.

**Preparation 34**

**5-Methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-ol**



**Step A. 3-Methyl-5-nitro-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine**

To a solution of 2-chloro-3-methyl-5-nitro-pyridine(5.0 g, 28,73 mmol) in toluene(50 mL) is added palladium tetrakis triphenylphosphine(1.66 g, 1.44 mmol), 4-trifluoromethy l phenyl boronic acid(10.92 g, 57.46 mmol), and potassium fluoride (3.34g, 57.46 mmol). The reaction is purged with nitrogen three times and heated to reflux under nitrogen. At reflux, water (25 mL) is added to the reaction and the reaction is allowed to reflux under nitrogen. The reaction is monitored by HPLC, and upon completion, allowed to cool to room temperature. The reaction is diluted with ethyl

acetate and Celite is added, followed by water. This mixture is then filtered through a pad of Celite. The solution is poured into a separatory funnel and the organic layer is washed with water and brine. The organic layer is dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The product is purified by flash column chromatography (5.6 g, 19.71 mmol).

**Step B. 5-Methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-ylamine**

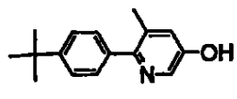
To a solution of the 3-methyl-5-nitro-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridine(3.5 g, 10.56 mmol) in ethanol(50 mL) is added palladium (10%) on carbon (0.700 g, 20% by wt.). The reaction is charged to 15 psi under a hydrogen atmosphere and allowed to stir for 4 hours. The reaction is diluted with ethyl acetate and Celite is added, followed by water. This mixture is then filtered through a pad of celite. The solution is concentrated, diluted with ethyl acetate, poured into a separatory funnel and the organic layer is washed with water and brine. The organic layer is dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The product is used directly in the next step (2.74 g, 10.87 mmol).

**Step C. 5-Methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-ol**

5-Methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-ylamine (2.74 g, 10.87 mmol) is suspended in hydrochloric acid (21.74 mL, 5N) and the solution is cooled to -15 °C in a brine/ice bath. Sodium nitrate (0.9 g, 13.04 mmol) in water (10 mL) is added slowly to the mixture. The reaction is allowed to stir at -15 °C for ten minutes after complete addition. Hexafluorophosphoric acid (5 mL, 21.74 mmol of a 60% wt. solution in water) is added slowly to the mixture. The resulting slurry is filtered, rinsed with cold water, methanol, and diethyl ether, and dried under vacuum. This solid is added in small portions to a round bottom containing acetic acid (10 mL) at 105°C. This solution is cooled to room temperature then treated with sodium hydroxide (25 mL, 5N) for 30 min. The pH of this solution is adjusted to 6 with hydrochloric acid, extracted with ethyl acetate, washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, then filtered and concentrated to provide the title product (2.2 g, 8.69 mmol).

**Preparation 35**

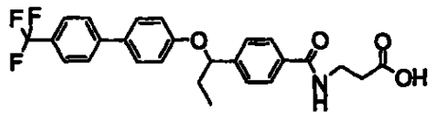
**6-(4-tert-Butyl-phenyl)-5-methyl-pyridin-3-ol**



This compound is made by the general method exemplified in Preparation 16 using 2-chloro-3-methyl-5-nitro-pyridine and 4-tbutyl phenyl boronic acid.

**Example 1**

**Racemic 3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid**



**Step A. 4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoic acid**

To a solution of 4-(1-hydroxy-propyl)-benzoic acid methyl ester (300 mg, 1.55 mmol) in toluene (10 mL) is added 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (ADDP, 585 mg, 2.32 mmol) at 0 °C, followed by the addition of tributylphosphine (0.58 mL, 2.32 mmol) and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol (442 mg, 1.86 mmol). The reaction mixture is warmed up to room temperature and stirred overnight. The mixture is loaded on silica gel, eluted with hexanes with a gradient from 0 % of ethyl acetate to 50 % of ethyl acetate giving 4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoic acid methyl ester. The ester product is taken into ethanol (2 mL), treated with sodium hydroxide (5N aqueous, 1 mL) for 3 hours at room temperature. The mixture is concentrated, diluted with ethyl acetate, acidified with 5 N HCl (1.1 mL), extracted with ethyl acetate. The organic layers are dried and concentrated giving 4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoic acid (570 mg).

**Step B. Racemic methyl 3-(4-{1-[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-heptyloxy}-benzoylamino)-propionoate**

To a mixture of 4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoic acid (270 mg, 0.68 mmol) in methylene chloride (7 mL) are added triethyl amine (0.28 mL, 2.03 mmol), DMAP (5.0 mg), 3-amino-propionic acid methyl ester (141 mg, 1.01. mmol) and EDCI (389 mg, 2.03 mmol) at room temperature. The reaction mixture is stirred at room temperature overnight, loaded on silica gel, eluted with eluted with hexanes with a gradient from 0 % of ethyl acetate to 100 % of ethyl acetate giving 3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (215 mg).

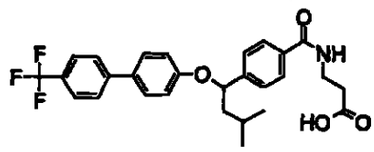
62
63

**Step C. Racemic 3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid**

To a mixture of 3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (60 mg, 0.12 mmol) in methanol (2 mL) is added sodium hydroxide (5 N aqueous, 0.5 mL) and stirred for 5 hours. The reaction mixture is concentrated and acidified by 5 N HCl (0.5 mL), extracted with ethyl acetate. Combined organic layers are washed with water and brine, dried over sodium sulfate. Concentration gives the title compound (54 mg). MS (ES): 472.2 $[M+H]^+$.

**Example 2**

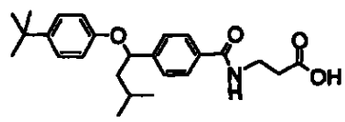
**Racemic 3-{4-[3-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 500.2 $[M+H]^+$.

**Example 3**

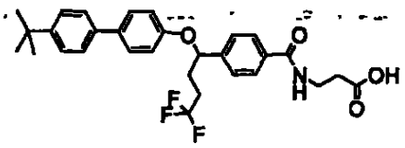
**Racemic 3-{4-[1-(4-tert-Butyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-benzoic acid methyl ester and 4-tert-butyl-phenol as starting materials. MS (ES): 412.3 $[M+H]^+$.

**Example 4**

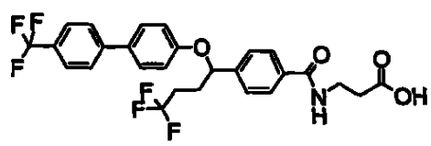
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-4,4,4-trifluorobutyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tert-butyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 526.2 $[M+H]^+$.

**Example 5**

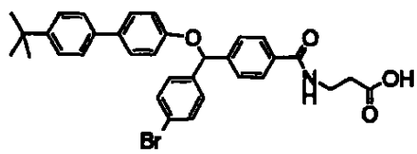
**Racemic 3-{4-[4,4,4-Trifluoro-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-4,4,4-trifluorobutyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 538.3 $[M+H]^+$.

**Example 6**

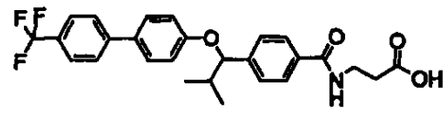
**Racemic 3-{4-[(4-Bromo-phenyl)-(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxy)-methyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-1-(4-bromophenyl)-methyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tbutyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 585.0.

**Example 7**

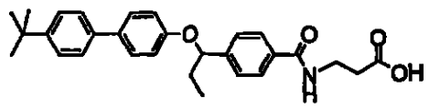
**Racemic 3-{4-[2-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-2-methylpropyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 486.2 $[M+H]^+$.

**Example 8**

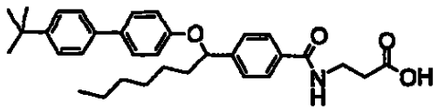
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-propyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tert-butyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 458.3 $[M-H]^-$.

**Example 9**

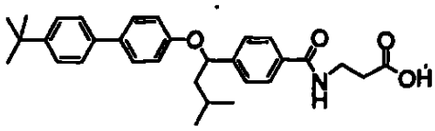
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tert-butyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

**Example 10**

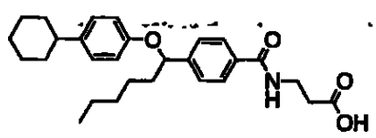
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tbutyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

**Example 11**

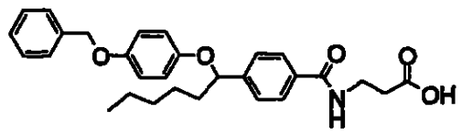
**Racemic 3-{4-[1-(4-Cyclohexyl-phenoxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-hexyl)-benzoic acid methyl ester and 4-cyclohexylphenol as starting materials. MS (ES): 452.3 $[M+H]^+$.

**Example 12**

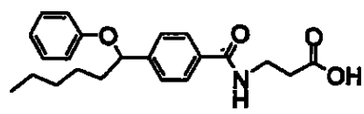
**Racemic 3-{4-[1-(4-Benzyloxy-phenoxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-hexyl)-benzoic acid methyl ester and 4-benzyloxyphenol as starting materials. MS (ES): 476.2 $[M+H]^+$.

**Example 13**

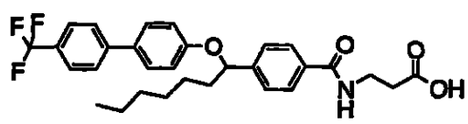
**Racemic 3-[4-(1-Phenoxy-hexyl)-benzoylamino]-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-hexyl)-benzoic acid methyl ester and phenol as starting materials. MS (ES): 370.3 $[M+H]^+$.

**Example 14**

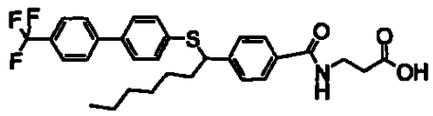
**Racemic 3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 528.2 $[M+H]^+$.

**Example 15**

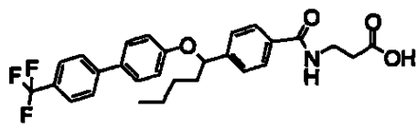
**Racemic 3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-mercaptol as starting materials. MS (ES): 542.2 $[M-H]^-$.

**Example 16**

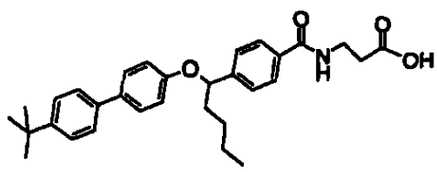
**Racemic 3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-pentyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 498.2 $[M-H]^-$.

**Example 17**

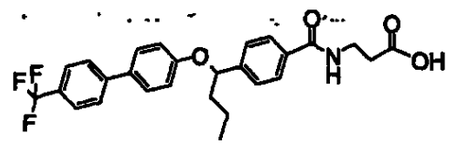
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-pentyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tbutyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 486.3 $[M-H]^-$.

**Example 18**

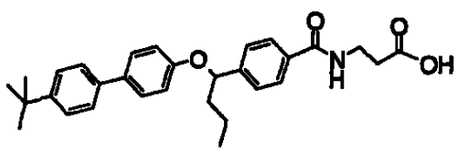
**Racemic 3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 486.2 $[M+H]^+$.

**Example 19**

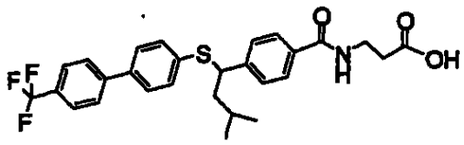
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tert-butyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 475.2 $[M+H]^+$.

**Example 20**

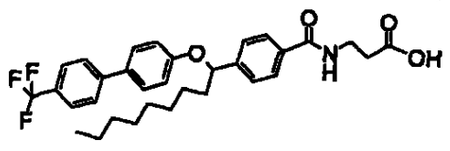
**Racemic 3-{4-[3-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-mercaptol as starting materials. MS (ES): 515.3 $[M-H]^-$.

**Example 21**

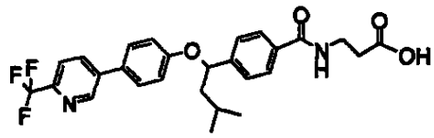
**Racemic 3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-nonyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-nonyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-mercaptol as starting materials. MS (ES): 554.2 $[M-H]^-$.

**Example 22**

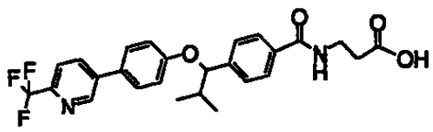
**Racemic 3-(4-{3-Methyl-1-[4-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-benzoic acid methyl ester and 4-(6-Trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-phenol as starting materials. MS (ES): 500.3 $[M-H]^-$.

**Example 23**

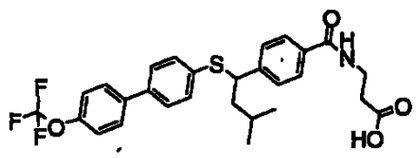
**Racemic 3-(4-{2-Methyl-1-[4-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-propyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-2-methylpropyl)-benzoic acid methyl ester and 4-(6-Trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-phenol as starting materials. MS (ES): 487.3 $[M+H]^+$.

**Example 24**

**Racemic 3-(4-{1-[4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid**



**Step A. 4-[1-(4-Bromo-phenylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoic acid**

To a solution of 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester (1240 mg, 5.59 mmol) in toluene (10 mL) is added 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (ADDP, 2114 mg, 8.38 mmol) at 0 °C, followed by the additions of tributylphosphine (2.09 mL,

8.38 mmol) and 4-bromo-thiophenol (1267 mg, 6.7 mmol). The reaction mixture is warmed up to room temperature and stirred overnight. The mixture is loaded on silica gel, eluted with hexanes with a gradient from 0 % of ethyl acetate to 50 % of ethyl acetate giving 4-[1-(4-bromo-phenylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoic acid methyl ester. 393 mg of the ester product is taken into ethanol (2 mL), treated with sodium hydroxide (5N aqueous, 1 mL) for 3 h at room temperature. The mixture is concentrated, diluted with ethyl acetate, acidified with 5 N HCl (1.1 mL), extracted with ethyl acetate. The organic layers are dried and concentrated giving 4-[1-(4-bromo-phenylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoic acid (379 mg).

**Step B. Racemic 3-{4-[1-(4-Bromo-phenylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester**

To a mixture of 4-[1-(4-bromo-phenylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoic acid (379 mg, 1 mmol) in methylene chloride (10 mL) are added triethyl amine (0.42 mL, 3 mmol), DMAP (5.0 mg), 3-amino-propionic acid methyl ester (209 mg, 1.5 mmol) and EDCI (577 mg, 3.0 mmol) at room temperature. The reaction mixture is stirred at room temperature overnight, loaded on silica gel, eluted with eluted with hexanes with a gradient from 0 % of ethyl acetate to 100 % of ethyl acetate giving 3-{4-[1-(4-Bromo-phenylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (350 mg).

**Step C. Racemic 3-{4-[3-Methyl-1-(4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester**

3-{4-[1-(4-bromo-phenylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (350 mg, 0.75 mmol), potassium carbonate (311 mg, 2.25 mmol), 4-triflouromethoxylphenyl boronic acid (311 mg, 1.5 mmol) and tetrakis-(triphenylphosphine)palladium (87 mg, 0.075 mmol) are place in a flask. After the reaction is purged with $N_2$ for several times, THF/$H_2O$ (20ml/5ml) is added. The resulting solution is refluxed overnight, loaded on silica gel, eluted with hexane and ethyl acetate to give 3-{4-[3-Methyl-1-(4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (294 mg) as a yellow solid.

**Step D. Racemic 3-(4-{1-[4'-(1-Fluoro-ethoxy)-biphenyl-4-ylsulfanyl]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid**

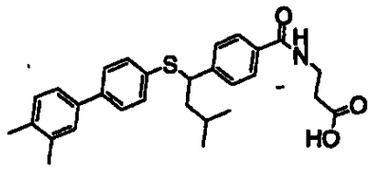
To a mixture of 3-{4-[3-Methyl-1-(4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (20 mg) in methanol (2 mL) is added

sodium hydroxide (5 N aqueous, 0.5 mL) and stirred for 5 h. The reaction mixture is concentrated and acidified by 5 N HCl (0.5 mL), extracted with ethyl acetate. Combined organic layers are washed with water and brine, dried over sodium sulfate. Concentration gives the title compound (18 mg). MS (ES): 531.2 $[M-H]^-$.

The following compounds are made in a substantially substantially similar manner:

**Example 25**

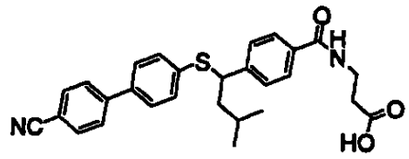
**Racemic 3-{4-[1-(3',4'-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 3,4-dimethylphenyl boronic acid as starting material in step C. MS (ES): 477.2 $[M+H]^+$.

**Example 26**

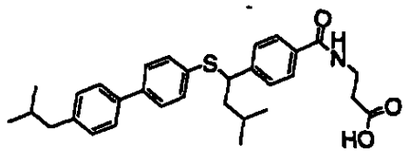
**Racemic 3-{4-[1-(4'-cyano-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-cyanophenyl boronic acid as starting material in step C. MS (ES): 472.2 $[M+H]^+$.

**Example 27**

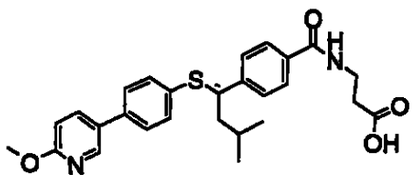
**Racemic 3-{4-[1-(4'-Isobutyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-isobutylphenyl boronic acid in step C. MS (ES): 505.2 $[M+H]^+$.

**Example 28**

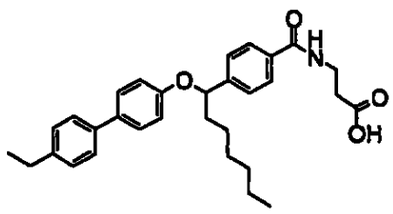
**Racemic 3-(4-{1-[4-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-methoxy-pyridin-3-yl boronic acid as starting material in step C. MS (ES): 480.2 $[M+H]^+$.

**Example 29**

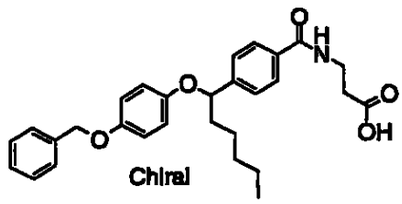
**Racemic 3-{4-[1-(4'-Ethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromophenol as reagents in step A and 4-ethylphenyl boronic acid in step C. MS (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

**Example 30**

**3-{4-[1-(4-Benzyloxy-phenoxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**



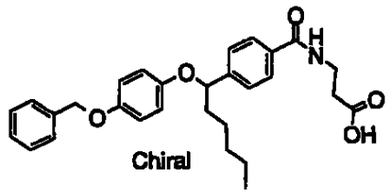

**Chiral Separation:** The racemic 3-{4-[1-(4-Benzyloxy-phenoxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester was resolved on a Chiralpak AD column (4.6 x 150 mm). Eluted with Isopropyl Alcohol/Heptane (30/70) and concentrated the

fractions to provide a purified enantiomer ester (isomer 1, 100 % ee). Hydrolysis of the purified enantiomer of the ester provided the title compound as a white solid. MS (ES): 476.3 $[M+H]^+$.

The following enantiomerically purifiedcompounds were obtained by substantially similar chiral separation using Chiralpak AD column (4.6 x 150 mm) or Chiralcel OJ column (4.6 x 250 mm):

**Example 31**

**3-{4-[1-(4-Benzyloxy-phenoxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




This compound is made by the general method as exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4-Benzyloxy-phenoxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD column (4.6 x 150 mm). MS (ES): 476.3 $[M+H]^+$.

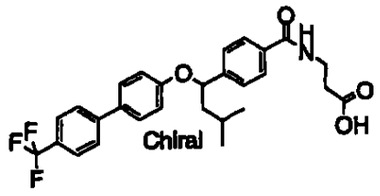
**Example 32**

**3-{4-[3-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 33**

**3-{4-[3-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[3-methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 500.3 $[M+H]^+$. Isomer 2 MS (ES): 500.3 $[M+H]^+$.

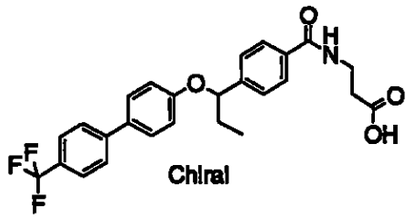
**Example 34**

**3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 35**

**3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 470.2 $[M-H]^-$. Isomer 2 MS (ES): 470.2 $[M-H]^-$.

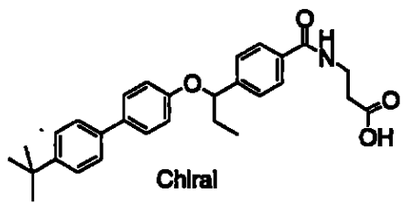
**Example 36**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 37**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 458.3 $[M-H]^-$. Isomer 2 MS (ES): 458.3 $[M-H]^-$.

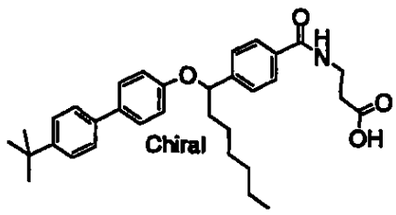
**Example 38**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 39**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 516.3 $[M+H]^+$. Isomer 2 MS (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

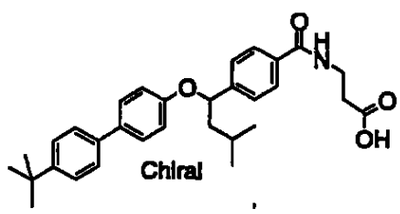
**Example 40**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 41**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 488.3 $[M+H]^+$. Isomer 2 MS (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

**Example 42**

75

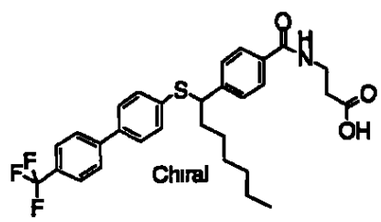
76

**3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 43**

**3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralcel OD column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 543.2 $[M-H]^-$. Isomer 2 MS (ES): 543.2 $[M-H]^-$.

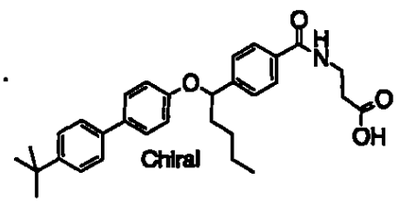
**Example 44**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 45**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 489.44 $[M+H]^+$. Isomer 2 MS (ES): 489.44 $[M+H]^+$.

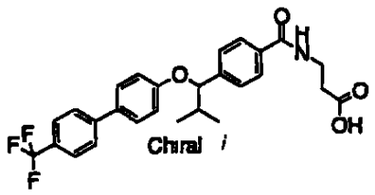
**Example 46**

**3-{4-[2-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 47**

**3-{4-[2-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[2-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 486.2 $[M+H]^+$, Isomer 2 MS (ES): 486.2 $[M+H]^+$.

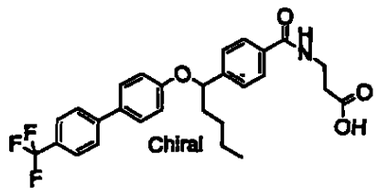
**Example 48**

**3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 49**

**3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




This compound is made by the general method as exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralcel OJ column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 501.2 $[M+H]^+$. Isomer 2 MS (ES): 501.2 $[M+H]^+$.

**Example 50**

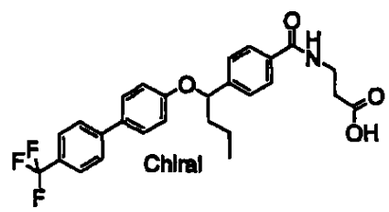
77
78

**3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 51**

**3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralcel OJ column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 486.2 $[M+H]^+$. Isomer 2 MS (ES): 486.2 $[M+H]^+$.

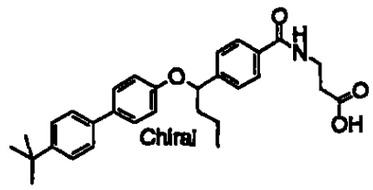
**Example 52**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 53**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 475.2 $[M+H]^+$. Isomer 2 MS (ES): 475.2 $[M+H]^+$.

**Example 54**

78
79

**3-(4-{1-[4'-(1-Fluoro-1-methyl-ethyl)-biphenyl-4-ylsulfanyl]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 55**

**3-(4-{1-[4'-(1-Fluoro-1-methyl-ethyl)-biphenyl-4-ylsulfanyl]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-(4-{1-[4'-(1-fluoro-1-methyl-ethyl)-biphenyl-4-ylsulfanyl]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 517.3 $[M+H]^+$. Isomer 2 MS (ES): 517.3 $[M+H]^+$.

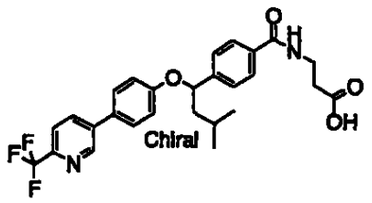
**Example 56**

**3-(4-{3-Methyl-1-[4-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 57**

**3-(4-{3-Methyl-1-[4-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-(4-{3-methyl-1-[4-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 501.2 $[M+H]^+$. Isomer 2 MS (ES): 501.2 $[M+H]^+$.

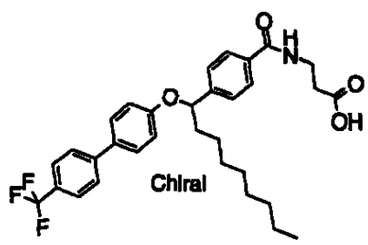
**Example 58**

**3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-nonyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 59**

**3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-nonyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-nonyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 554.2 $[M-H]^-$. Isomer 2 MS (ES): 554.2 $[M-H]^-$.

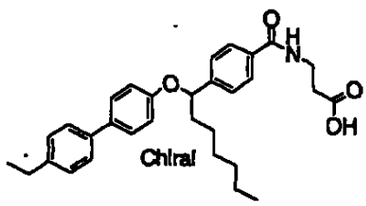
**Example 60**

**3-{4-[1-(4'-Ethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 61**

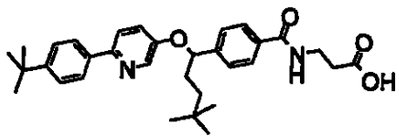
**3-{4-[1-(4'-Ethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-ethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 488.3 $[M+H]^+$. Isomer 2 MS (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

**Example 62**

**3-(4-{1-[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-4,4-dimethyl-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**



**Step A. 3-(4-Formyl-benzoylamino)-propionic acid methyl ester**

4-formyl-benzoic acid (20 g, 133 mmol), CDMT (24 g, 137 mmol), and 4-methyl-morpholine (15.4 mL, 140 mmol) are combined in anhydrous dichloromethane (DCM) (300 mL) under nitrogen. The reaction is allowed to stir under nitrogen at room temperature overnight. Beta-alanine methyl ester hydrochloride (20.4 g, (147 mmol) is then added to the reaction mixture, followed by 4-methylmorpholine (15.4 mL, 140 mmol), and allowed to stir at room temperature. Some water (<10% volume) is added to help solubility. The reaction is monitored by HPLC, and upon complete consumption of the acid, the reaction is diluted with DCM. The reaction is diluted with water and extracted with 1N HCl. The organic layer is washed with water and brine, followed by drying over anhydrous sodium sulfate. The solution is filtered and concentrated and further purified using flash column chromatography (30 g, 128 mmol).

**Step B. 3-[4-(1-Hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-benzoylamino]-propionic acid methyl ester**

A solution of 3-(4-Formyl-benzoylamino)-propionic acid methyl ester (4.8 g, 20.43 mmol) is dissolved in the anhydrous tetrahydrofuran (THF) (75 mL) and cooled to 0 °C under nitrogen. 2,2-Dimethyl-butyl magnesium bromide (16.3 mL, 1.5M solution in THF, 24.5 mmol) is then added slowly to the solution by addition funnel. The reaction is allowed to stir at 0 °C for 1 hour and the ice bath is removed. The reaction is monitored by TLC or HPLC to determine complete consumption of the aldehyde. The reaction is cooled back down to 0 °C and 1.0N hydrogen chloride solution is dropped in to quench. The solids are dissolved with enough water and the solution is diluted with ether. The two phases are separated and the organic layer is washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The alcohol (1.6 g, 4.98 mmol) is purified by column chromatography.

**Step C. 3-{4-[1-(6-Chloro-pyridin-3-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester**

3-[4-(1-Hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-benzoylamino]-propionic acid methyl ester (546 mg, 1.7 mmol) and 6-chloro-pyridin-3-ol (270 mg, 2.09 mmol) are combined in anhydrous toluene (10 mL), degassed, filled with nitrogen for 3 times, and cooled in an ice bath. Tributylphosphine (TBP) (630 uL, 2.55 mmol) is added to the reaction mixture under nitrogen at 0 °C, followed by addition of 1,1'-(azodicarbonyl)-dipiperidine(ADDP) (643 mg, 2.55 mmol). The reaction mixture is allowed to warm to room temperature and stirred over night, the mixture is loaded on silica gel column. Chromatography gave the title compound (722 mg, 1.67 mmol).

**Step D. 3-(4-{1-[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-4,4-dimethyl-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester**

To a solution of 3-{4-[1-(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (84 mg, 0.19 mmol) in toluene:water (1:1) (2 mL) is added palladium tetrakis triphenylphosphine (22.47 mg, 0.1 mol%), 4-tert-butylphenylboronic acid (58 mg, 0.39 mmol). The reaction is purged with nitrogen and heated to reflux and the potassium fluoride (23 mg, 0.39 mmol) is added. The reaction is monitored by HPLC, and upon completion, allowed to cool to room temperature. The reaction is diluted with ethyl acetate and then Celite is added, followed by water. This mixture is then filtered through a pad of Celite. The solution is separated in a seperatory funnel and the organic layer is washed with 0.1N sodium hydoxide, water, and brine. The organic layer is dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The 5-(4-{1-[6-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-4,4-dimethyl-pentyl}-phenyl)-5-oxo-pentanoic acid methyl ester (80 mg, 0.15 mmol) is purified by flash column chromatography.

**Step E. Chiral separation**

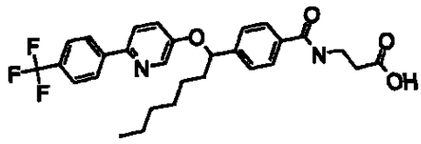
The racemic 3-(4-{1-[6-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-4,4-dimethyl-pentyl}-phenyl)-5-oxo-pentanoic acid methyl ester is resolved on a Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Eluted with Isopropyl Alcohol/Heptane (30/70) and concentrated the fractions to provide a purified enantiomer ester (isomer 1, 98.6 % ee).

**Step F. 3-(4-{1-[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-4,4-dimethyl-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid**

3-(4-{1-[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-4,4-dimethyl-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester (isomer 1, 80 mg, 0.15 mmol) is dissolved in the tetrahydrofuran (1 mL) and sodium hydroxide solution (5 M, 1.0 mL, 5 mmol) is added. The reaction is monitored by HPLC, and upon complete conversion, the reaction is neutralized with 5N HCl, diluted with diethyl ether and water. The two phases are separated, and the organic layer is washed, dried, and concentrated. The title compound is used without further purification. MS (ES): 515.2 [M-H]⁻, the structure was also confirmed by proton NMR.

**Example 63**

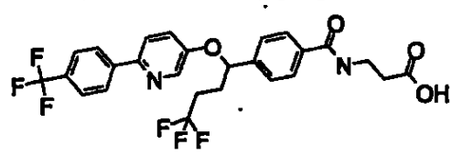
**Racemic 3-(4-{1-[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 62 using pentylmagnesium chloride in step B and 4-trifluromethyl phenyl boronic acid in step D as starting materials, without chiral separation in step E. MS (ES): 527.3 [M-H]⁻, the structure was also confirmed by proton NMR.

**Example 64**

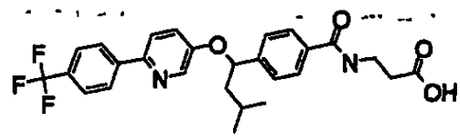
**Racemic 3-(4-{4,4,4-Trifluoro-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 62 using 3,3,3-trifluropropylmagnesium bromide in step B and 4-trifluromethyl phenyl boronic acid in step D as starting materials, without chiral separation in step E. MS (ES): 539.2 [M-H]⁻, the structure was also confirmed by proton NMR.

**Example 65**

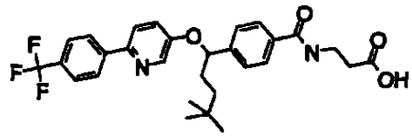
**Racemic 3-(4-{3-Methyl-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 62 using isobutylmagnesium chloride in step B and 4-trifluromethyl phenyl boronic acid in step D as starting materials, and without chiral separation in step E. MS (ES): 499.3 $[M-H]^-$, the structure was also confirmed by proton NMR.

**Example 66**

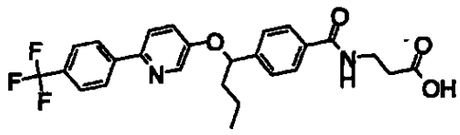
**Racemic 3-(4-{4,4-Dimethyl-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 62 using 3,3-dimethylbutyl magnesium bromide in step B and 4-trifluromethyl phenyl boronic acid in step D as starting materials without chiral separation in step E. MS (ES): 527.2 $[M-H]^-$, the structure was also confirmed by proton NMR.

**Example 67**

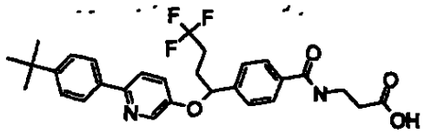
**Racemic 3-(4-{1-[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-butoxy}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 62 using pentylmagnesium chloride in step B and 4-trifluromethyl phenyl boronic acid in step D as starting materials without chiral separation in step E. MS (ES): 485.2 $[M-H]^-$, the structure was also confirmed by proton NMR.

**Example 68**

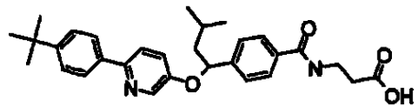
**Racemic 3-(4-{1-[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-4,4,4-trifluoro-butyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 62 using 3,3,3-trifluropropylmagnesium chloride in step B and 4-tert-butylphenyl boronic acid in step D as starting materials. MS (ES): 527.3 $[M-H]^-$, the structure was also confirmed by proton NMR.

**Example 69**

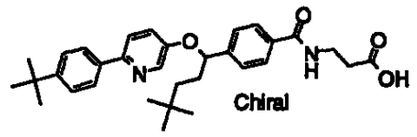
**Racemic 3-(4-{1-[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 62 using isobutylmagnesium chloride in step B and 4-tert-butylphenyl boronic acid in step D as starting materials. MS (ES): 487.3 $[M-H]^-$, the structure was also confirmed by proton NMR.

**Example 70**

**3-(4-{1-[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-4,4-dimethyl-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid, enantiomer 2**




The racemic 3-(4-{1-[6-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-4,4-dimethyl-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester (80 mg, 0.15 mmol) is resolved on a Chiralpak AD-H column (0.46 x 15 cm) with a flow rate of 0.6mL/min. and detection at 260nm. Elute with isopropyl alcohol in heptane and concentrate the fractions to provide a purified enantiomer ester (isomer 2, 99.9% ee). Hydrolysis of the enantiomer of the ester provided the title compound as a white solid. MS (ES): 517.3 $[M+H]^+$, 515.2 $[M-H]^-$, the structure was also confirmed by proton NMR.

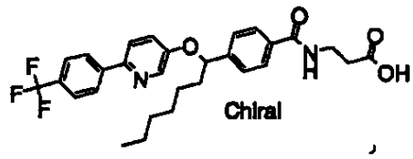
**Example 71**

**3-(4-{1-[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 72**

**3-(4-{1-[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 70 by resolving racemic 3-(4-{1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester on a Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm) with a flow rate of 0.6 mL/min. and detection at 260nm. Elute with acetonitrile in 3A alcohol (isomer 2, 99.9% ee). Isomer 1MS (ES): 527.2 $[M-H]^-$, the structure was also confirmed by proton NMR; Isomer 2 MS (ES): 527.2 $[M-H]^-$, the structure was also confirmed by proton NMR.

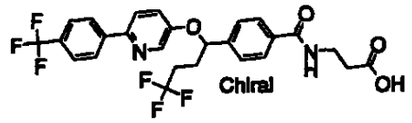
**Example 73**

**3-(4-{4,4,4-Trifluoro-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 74**

**3-(4-{4,4,4-Trifluoro-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 70 by resolving racemic 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester on a Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm) with a flow rate of 0.6 mL/min. and detection at 260nm. Elute with acetonitrile in 3A alcohol (isomer 2, 99.8% ee). Isomer 1MS (ES): 539.2 $[M-H]^-$, the

structure was also confirmed by proton NMR; Isomer 2 MS (ES): 539.2 [M-H]⁻, the structure was also confirmed by proton NMR.

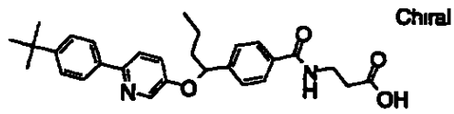
**Example 75**

**3-(4-{1-[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 76**

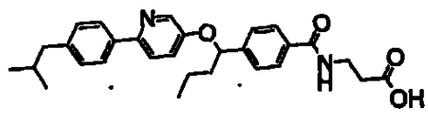
**3-(4-{1-[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 70 by resolving racemic 3-(4-{1-[6-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester on a Chiralpak AD-H column (0.46 x 15 cm) with a flow rate of 0.6 mL/min. and detection at 260nm. Eluted with isopropyl alcohol in heptane (isomer 2, >99% ee). MS (ES): 473.2 [M-H]⁻, the structure was also confirmed by proton NMR; MS (ES): 473.2 [M-H]⁻, the structure was also confirmed by proton NMR.

**Example 77**

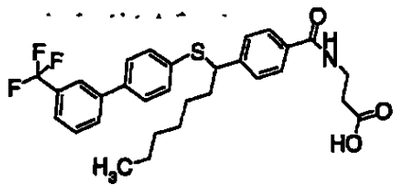
**Racemic 3-(4-{1-[6-(4-Isobutyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid**




This compound is made by the general method as exemplified in Example 62 using propylmagnesium chloride in step B and 4-isobuphenyl boronic acid in step D as starting materials, without chiral separation in step E. MS (ES): 473.4 [M-H]⁻, the structure was also confirmed by proton NMR.

**Example 78**

**Racemic 3-{4-[1-(3'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



**Step A. 4-[1-(4-Bromo-phenylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoic acid**

To a solution of 4-(1-hydroxy-3-methyl-heptyl)-benzoic acid methyl ester (1760 mg, 7.04 mmol) in toluene (70 mL) is added 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (ADDP, 2664 mg, 10.56 mmol) at 0 °C, followed by the additions of tributylphosphine (2.63 mL, 8.38 mmol) and 4-bromo-benzenethiol (1597 mg, 8.45 mmol). The reaction mixture is warmed up to room temperature and stirred overnight. The mixture is loaded on silica gel, eluted with hexanes with a gradient from 0 % of ethyl acetate to 50 % of ethyl acetate giving 4-[1-(4-bromo-phenylsulfanyl)-heptyl]-benzoic acid methyl ester. 1700 mg of the ester product is taken into ethanol (5 mL), treated with sodium hydroxide (5N aqueous, 2 mL) for 3 h at room temperature. The mixture is concentrated, diluted with ethyl acetate, acidified with 5 N HCl (2 mL), and extracted with ethyl acetate. The organic layers are dried and concentrated giving 4-[1-(4-bromo-phenylsulfanyl)-3-methyl-heptyl]-benzoic acid (1700 mg).

**Step B. Racemic 3-{4-[1-(4-Bromo-phenylsulfanyl)-3-methyl-heptyl]-*benzoylamino}-propionic acid methyl ester***

To a mixture of 4-[1-(4-bromo-phenylsulfanyl)-3-methyl-hepyl]-benzoic acid (1700 mg, 4.18 mmol) in methylene chloride (42 mL) are added triethyl amine (1.75 mL, 12.53 mmol), DMAP (5.0 mg), 3-amino-propionic acid methyl ester (875 mg, 6.27 mmol) and EDCI (2408 mg, 12.53 mmol) at room temperature. The reaction mixture is stirred at room temperature overnight, loaded on silica gel, eluted with eluted with hexanes with a gradient from 0 % of ethyl acetate to 100 % of ethyl acetate giving 3-{4-[1-(4-bromo-phenylsulfanyl)-3-methyl-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (1640 mg).

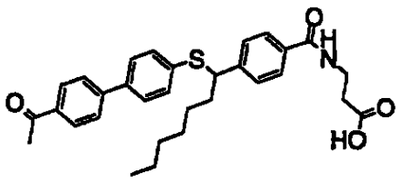
**Step C. Racemic 3-{4-[3-Methyl-1-(4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**

3-{4-[1-(4-bromo-phenylsulfanyl)-3-methyl-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (100 mg, 0.2 mmol), potassium carbonate (83 mg, 0.6 mmol), 3-triflouromethoxylphenyl boronic acid (76 mg, 0.4 mmol) and tetrakis-

(triphenylphosphine)palladium (23 mg, 0.02 mmol) are placed in a flask. After the reaction is purged with $N_2$ for several times, THF/$H_2O$ (20 ml/ 5 ml) is added. The resulting solution is refluxed overnight, concentrated, diluted with ethyl acetate, acidified with 1 N HCl (0.6 mL), extracted with ethyl acetate. The organic layers are dried and purified with reverse phase HPLC to afford the title compound (58 mg). MS (ES): 544.1 $[M+H]^+$.

**Example 79**

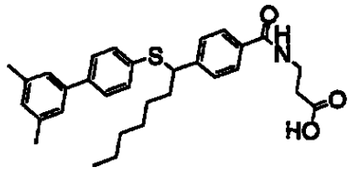
**Racemic 3-{4-[1-(4'-Acetyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made in a substantially similar manner as Example 78 using 4-acetylphenyl boronic acid as reagent in step C. MS (ES): 518.3 $[M+H]^+$.

**Example 80**

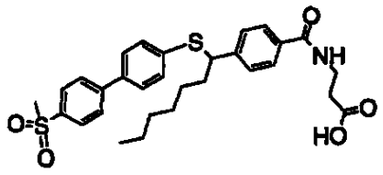
**Racemic 3-{4-[1-(3',4'-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made in a substantially similar manner as Example 78 using 3,4-dimethylphenyl boronic acid as reagent in step C. MS (ES): 504.3 $[M+H]^+$.

**Example 81**

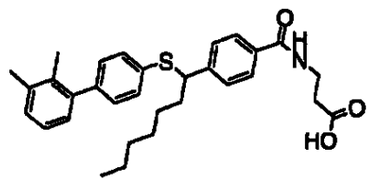
**Racemic 3-{4-[1-(4'-methylsulfonyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made in a substantially similar manner as Example 78 using 4-methylsulfonylphenyl boronic acid as reagent in step C. MS (ES): 554.3 $[M+H]^+$.

**Example 82**

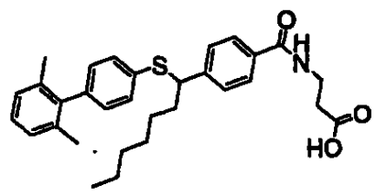
**Racemic 3-{4-[1-(2',3'-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made in a substantially similar manner as Example 78 using 2,3-dimethylphenyl boronic acid as reagent in step C. MS (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

**Example 83**

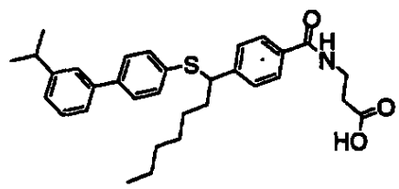
**Racemic 3-{4-[1-(2',6'-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made in a substantially similar manner as Example 78 using 2,6-dimethylphenyl boronic acid as reagent in step C. MS (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

**Example 84**

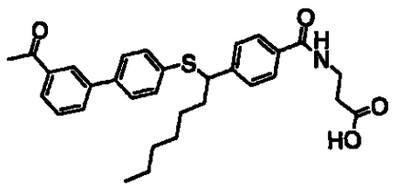
**Racemic 3-{4-[1-(3'-isopropyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made in a substantially similar manner as Example 78 using 3-isopropylphenyl boronic acid as reagent in step C. MS (ES): 518.3 $[M+H]^+$.

**Example 85**

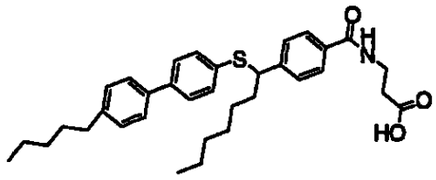
**Racemic 3-{4-[1-(3'-acetyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made in a substantially similar manner as Example 78 using 3-acetylphenyl boronic acid as reagent in step C. MS (ES): 518.3 $[M+H]^+$.

**Example 86**

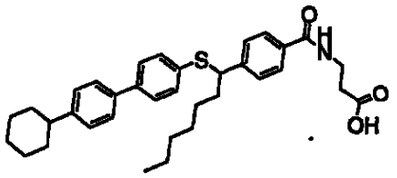
**Racemic 3-{4-[1-(4'-pentyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made in a substantially similar manner as Example 78 using 4-pentylphenyl boronic acid as reagent in step C. MS (ES): 546.3 $[M+H]^+$.

**Example 87**

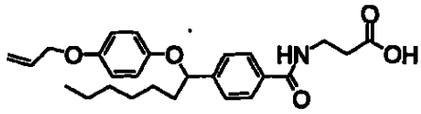
**Racemic 3-{4-[1-(4'-cyclohexyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made in a substantially similar manner as Example 78 using 4-cyclohexylphenyl boronic acid as reagent in step C. MS (ES): 558.3 $[M+H]^+$.

**Example 88**

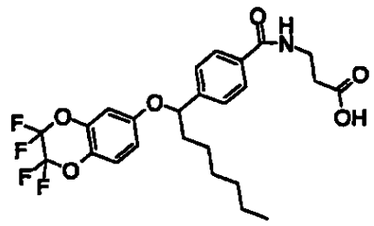
**Racemic 3-{4-[1-(4-Allyloxy-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made in a substantially similar manner as Example 1 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-allyloxy-phenol as reagents in step A. MS (ES): 438.3 $[M-H]^-$.

**Example 89**

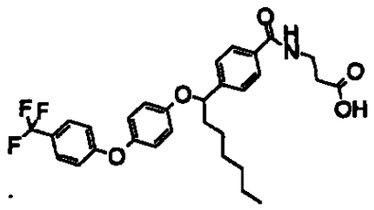
**Racemic 3-{4-[1-(2,2,3,3-Tetrafluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made in a substantially similar manner as Example 1 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ol as reagents in step A. MS (ES): 514.2 $[M+H]^+$.

**Example 90**

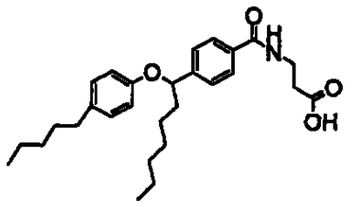
**Racemic 3-(4-{1-[4-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made in a substantially similar manner as Example 1 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-phenol as reagents in step A. MS (ES): 544.2 $[M+H]^+$.

**Example 91**

**Racemic 3-{4-[1-(4-Pentyl-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**

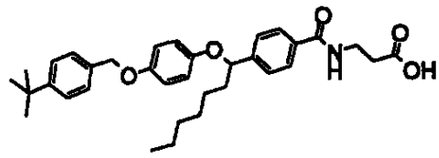


92
93

This compound is made in a substantially similar manner as Example 1 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-pentylphenol as reagents in step A. MS (ES): 454.2 $[M+H]^+$.

**Example 92**

**Racemic 3-(4-{1-[4-(4-tert-Butyl-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid**



**Step 1.**

Racemic 3-{4-[1-(4-Allyloxy-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (1.59 g, 3.51 mmol) and triphenyl-phosphine tetrakis palladium(203 mg, 0.18 mmol) are combined with anhydrous tetrahydrofuran (10 mL) in a round bottom flask under nitrogen. Diethyl amine (712 uL, 7.02 mmol) is added and the reaction is allowed to stir under nitrogen at room temperature. The reaction is monitored by HPLC, and upon complete conversion, the reaction is quenched with water. The reaction is diluted with diethyl ether and rinsed with 1N HCl, water, and brine. The ether layer is dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. Racemic 3-{4-[1-(4-Allyloxy-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (1.47 g, 3.50 mmol) is obtained pure after column chromatography.

**Step 2.**

To 3-{4-[1-(4-Hydroxy-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (70 mg, 0.17 mmol) in anhydrous dimethyl formamide (1.0 mL) is added cesium carbonate (110 mg, 0.34 mmol) in one portion. The mixture is allowed to stir under nitrogen at room temperature and 4-tert-butyl-benzyl bromide is added. The reaction is allowed to stir at room temperature for several hours and is monitored by HPLC. Upon complete consumption of starting material, the reaction is carefully quenched with water, extracted with ethyl acetate, washed, dried, and concentrated. 3-(4-{1-[4-(4-tert-Butyl-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester is purified by column chromatography.

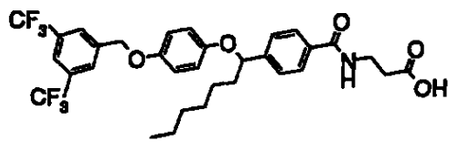
**Step 3.**

93
94

The 3-(4-{1-[4-(4-tert-Butyl-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester is dissolved in the THF (1.0 mL) and 5N NaOH (1.0 mL) is added. The mixture is heated to reflux under nitrogen and monitored by HPLC. Upon complete conversion, the reaction is neutralized with 5N HCl (1.0 mL), diluted with diethyl ether and water. The two phases are separated and the organic layer is washed, dried, and concentrated to provide the title compound (80 mg, 0.15 mmol). MS (ES): 544.2 $[M-H]^-$.

**Example 93**

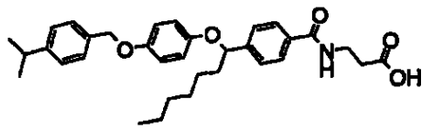
**Racemic 3-(4-{1-[4-(3,5-bistrifluoromethyl-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made in a manner substantially similar to Example 92 using 3,5-bistrifluoromethyl-benzyl bromide. MS (ES): 624.2 $[M-H]^-$.

**Example 94**

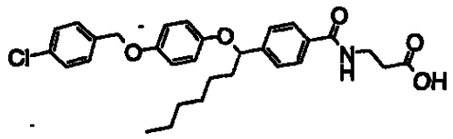
**Racemic 3-(4-{1-[4-(4-isopropyl-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made in a manner substantially similar to Example 92 using 4-isopropylbenzyl bromide. MS (ES): 530.2 $[M-H]^-$.

**Example 95**

**Racemic 3-(4-{1-[4-(4-chloro-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid**

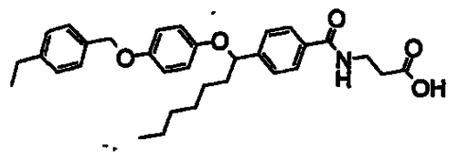


This compound is made in a manner substantially similar to Example 92 using 4-chlorobenzyl bromide. MS (ES): 522.2 $[M-H]^-$.

94
95

**Example 96**

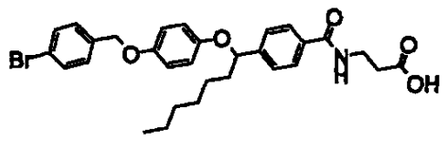
**Racemic 3-(4-{1-[4-(4-ethyl-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made in a manner substantially similar to Example 92 using 4-ethylbenzyl bromide. MS (ES): 516.3 $[M-H]^-$.

**Example 97**

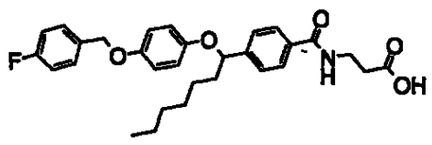
**Racemic 3-(4-{1-[4-(4-bromo-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made in a manner substantially similar to Example 92 using 4-bromobenzyl bromide. MS (ES): 566.2 $[M-H]^-$.

**Example 98**

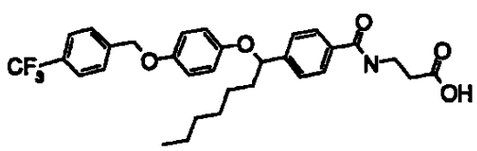
**Racemic 3-(4-{1-[4-(4-fluoro-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made in a manner substantially similar to Example 92 using 4-fluorobenzyl bromide. MS (ES): 506.2 $[M-H]^-$.

**Example 99**

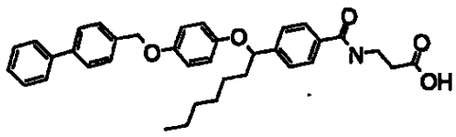
**Racemic 3-(4-{1-[4-(4-trifluoromethyl-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made in a manner substantially similar to Example 92 using 4-trifluoromethylbenzyl bromide. MS (ES): 556.3 [M-H]⁻.

**Example 100**

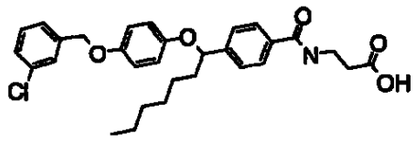
**Racemic 3-(4-{1-[4-(4-phenyl-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made in a manner substantially similar to Example 92 using 4-phenylbenzyl bromide. MS (ES): 564.3 [M-H]⁻.

**Example 101**

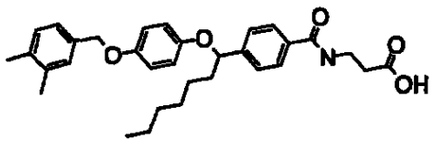
**Racemic 3-(4-{1-[4-(3-chloro-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made in a manner substantially similar to Example 92 using 3-chlorobenzyl bromide. MS (ES): 522.2 [M-H]⁻.

**Example 102**

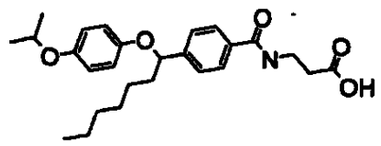
**Racemic 3-(4-{1-[4-(3,4-dimethyl-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made in a manner substantially similar to Example 92 using 3,4-dimethylbenzyl bromide as reagent. MS (ES): 516.3 [M-H]⁻.

**Example 103**

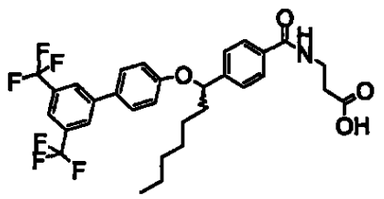
**Racemic 3-(4-{1-[4-(4-isopropoxyphenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made in a manner substantially similar to Example 92 using 4-isopropyl iodide. MS (ES): 440.2 $[M-H]^-$.

**Example 104**

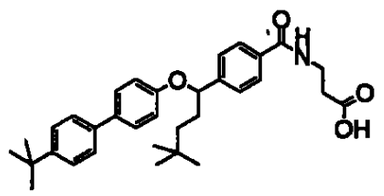
**Racemic 3-{4-[1-(3',5'-bistrifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromophenol as reagents in Step A and 3,5-bitrifluoromethylphenyl boronic acid in Step C as starting materials. MS (ES): 594.2 $[M-H]^-$.

**Example 105**

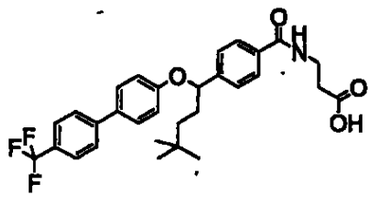
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4'-tert-butyl-biphenyl-4-ol and 4-(1-hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-benzoic acid methyl ester in step A as starting materials. MS (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

**Example 106**

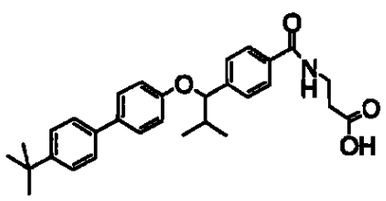
**Racemic 3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol and 4-(1-hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-benzoic acid methyl ester in step A as starting materials. MS (ES): 526.2 $[M-H]^-$.

**Example 107**

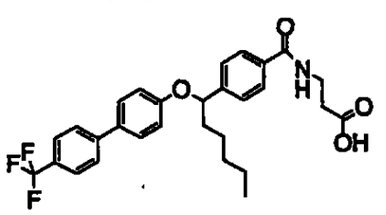
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4'-tert-butyl-biphenyl-4-ol and 4-(1-hydroxy-2-methyl-propyl)-benzoic acid methyl ester in step A as starting materials. MS (ES): 474.2 $[M+H]^+$.

**Example 108**

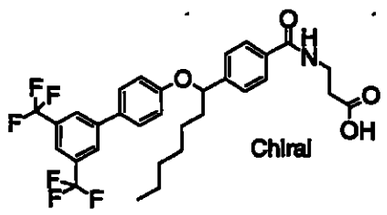
**Racemic 3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol and 4-(1-hydroxyhexyl)-benzoic acid methyl ester in step A as starting materials. MS (ES): 512.3 $[M-H]^-$.

**Example 109**

**3-{4-[1-(3',5'-bistrifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

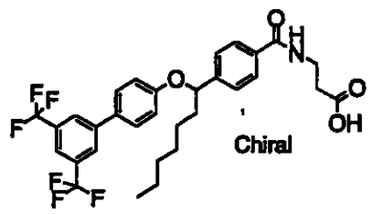



**Chiral Separation:**

The racemic 3-{4-[1-(4-benzyloxy-phenoxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester is resolved on a Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Elute with Isopropyl Alcohol/Heptane (15/85 ) and concentrate the fractions to provide a purified enantiomer ester (isomer 1, >99 % ee). Hydrolysis of the purified enantiomer of the ester provided the title compound as a white solid. MS (ES): 594.2 $[M-H]^-$.

**Example 110**

**3-{4-[1-(3',5'-bistrifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




This compound is made by the general method as exemplified in Example 109 by resolving racemic 3-{4-[1-(3',5'-bistrifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm) eluted with Isopropyl Alcohol/Heptane (15 /85 ). MS (ES): 594.2 $[M-H]^-$.

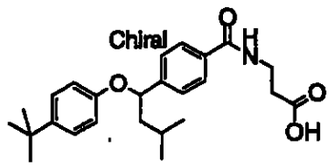
**Example 111**

**3-{4-[1-(4-tert-Butyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 112**

**3-{4-[1-(4-tert-Butyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 109 by resolving racemic 3-{4-[1-(4-tert-butyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm) eluted with Methanol (100% ). Isomer 1 MS (ES): 412.3 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 412.3 $[M+H]^+$.

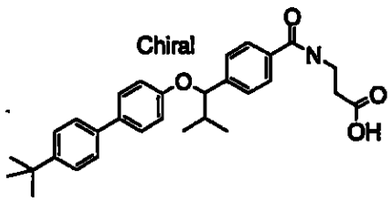
**Example 113**

**3-{4-[1-(4'-tertbutyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**or**

**Example 114**

**3-{4-[1-(4'-tertbutyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 109 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-tertbutyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm) eluted with Isopropyl Alcohol/Heptane (50 /50 ). Isomer 1 MS (ES): 474.2 $[M+H]^+$. Isomer 2 MS (ES): 474.2 $[M+H]^+$.

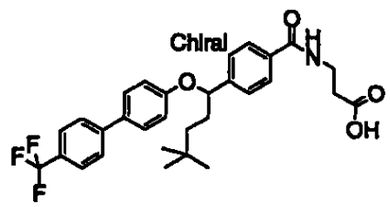
**Example 115**

**3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 116**

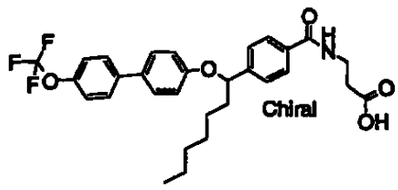
**3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 109 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm) eluted with Propyl Alcohol (100% ). Isomer 1MS (ES): 526.2 [M-H]$^-$. Isomer 2 MS (ES): 526.2 [M-H]$^-$.

**Example 117**

**3-{4-[1-(4'-Trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**




**Step A. Racemic 4-[1-(4-Bromo-phenoxyl)-heptyl]-benzoic acid**

To a solution of 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester (1800 mg, 7.2 mmol) in toluene (72 mL) is added 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (ADDP, 2725 mg, 10.8 mmol) at 0 °C, followed by the additions of tributylphosphine (2.69 mL, 10.8 mmol) and 4-bromo-phenol (1503 mg, 8.64 mmol). The reaction mixture is warmed up to room temperature and stirred overnight. The mixture is loaded on silica gel, eluted with hexanes with a gradient from 0 % of ethyl acetate to 50 % of ethyl acetate giving 4-[1-(4-bromo-phenoxyl)-heptyl]-benzoic acid methyl ester. 1900 mg of the ester product is taken into ethanol (5 mL), treated with sodium hydroxide (5N aqueous, 2 mL) for 3 h at room temperature. The mixture is concentrated, diluted with ethyl acetate, acidified with 5 N HCl (2 mL), and extracted with ethyl acetate. The organic layers are dried and concentrated giving 4-[1-(4-bromo-phenoxyl)-heptyl]-benzoic acid (1800 mg).

**Step B. Racemic 3-{4-[1-(4-Bromo-phenoxyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester**

To a mixture of 4-[1-(4-bromo-phenoxyl)-heptyl]-benzoic acid (1700 mg, 4.35 mmol) in methylene chloride (43 mL) are added triethyl amine (1.82 mL, 13.4 mmol), DMAP (5.0 mg), 3-amino-propionic acid methyl ester (910 mg, 6.52 mmol) and EDCI (2507 mg, 13.04 mmol) at room temperature. The reaction mixture is stirred at room temperature overnight, loaded on silica gel, eluted with eluted with hexanes with a gradient from 0 % of ethyl acetate to 100 % of ethyl acetate giving racemic 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (1660 mg).

**Step C. 3-{4-[1-(4-Bromo-phenoxyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester, isomers 1 and 2**

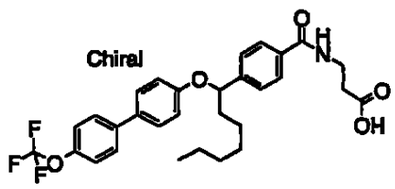
The racemic 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester was resolved on a Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Elute with Isopropyl Alcohol/Heptane (50 /50 ) and concentrated the fractions to provide a purified enantiomer ester (isomer 1, 99.5 % ee, isomer 2, 94.6 % ee).

**Step D. 3-{4-[1-(4'-Trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester, isomer 1**

3-{4-[1-(4-Bromo-phenoxyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (isomer 1, 100 mg, 0.21 mmol), potassium carbonate (85 mg, 0.63 mmol), 4-triflouromethoxylphenyl boronic acid (86 mg, 0.42 mmol) and tetrakis-(triphenylphosphine)palladium (24 mg, 0.021 mmol) are place in a flask. After the reaction is purged with $N_2$ for several times, THF/$H_2O$ (20 ml/5 ml) is added. The resulting solution is refluxed overnight, concentrated and acidified by 1 N HCl (0.6 mL), extracted with ethyl acetate. Combined organic layers are washed with water and brine, dried over sodium sulfate, purified by reverse phase HPLC to give the title compound (40 mg). MS (ES): 526.2 $[M-H]^-$.

**Example 118**

**3-{4-[1-(4'-Trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



102
103

This compound is made in a substantially similar manner as Example 117 using isomer 2 of 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester as starting material in step D. MS (ES): 526.2 $[M-H]^-$.

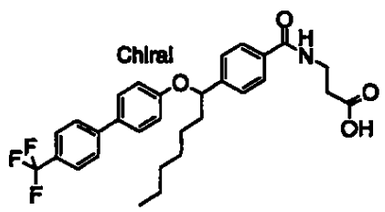
**Example 119**

**3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**or**

**Example 120**

**3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 117 using isomer 2 of 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and triflouromethylphenyl boronic acid as starting materials in step D. Isomer 1 MS (ES): 528.3 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 528.3 $[M+H]^+$.

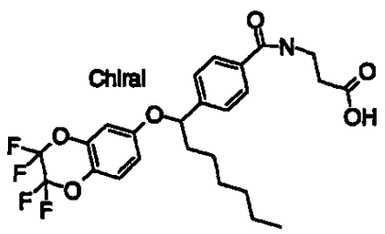
**Example 121**

**3-{4-[1-(2,2,3,3-Tetrafluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 122**

**3-{4-[1-(2,2,3,3-Tetrafluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 109 by resolving racemic 3-{4-[1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm) eluted with Propyl Alcohol/Heptane (15 /85 ). Isomer 1 MS (ES): 512.3 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS (ES): 514.2 $[M+H]^+$.

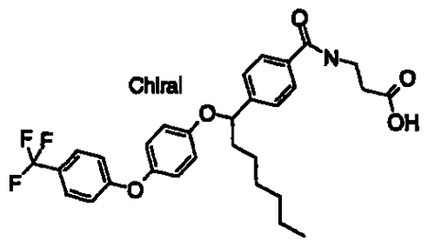
**Example 123**

**3-(4-{1-[4-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 124**

**3-(4-{1-[4-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 109 by resolving racemic 3-(4-{1-[4-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm) eluted with Propyl Alcohol/Heptane (15 /85 ). Isomer 1 MS (ES): 542.3 $[M-H]^-$. Isomer 2 MS (ES): 542.3 $[M-H]^-$.

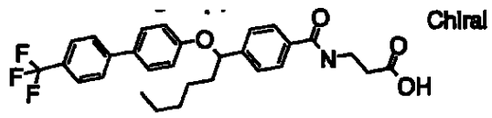
**Example 125**

**3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 126**

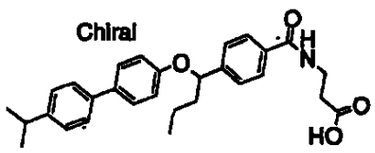
**3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 109 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralcel OJ-H column (4.6 x 150 mm) eluted with MeOH (100% ). Isomer 1 MS (ES): 512.3[M-H]$^-$. Isomer 2 MS (ES): 512.3[M-H]$^-$.

**Example 127**

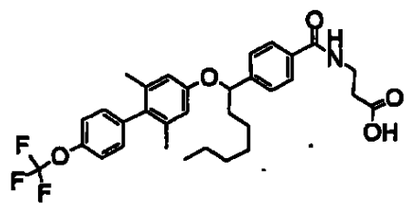
**3-(4-{1-[4'-isopropyl-biphenyl-4-ylsulfanyl]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**




This compound is made in a substantially similar manner as Example 117 using 4-(1-hydroxy-butyl)-benzoic acid methyl ester as starting material in step A and 4-isopropyphenylboronic acid as reagent in step D. MS (ES): 460.2 [M+H]$^+$.

**Example 128**

**Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**




**Step A. Racemic 4-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenoxyl)-heptyl]-benzoic acid**

To a solution of 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester (1000 mg, 4.0 mmol) in toluene (40 mL) is added 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (ADDP, 1514mg, 6.0 mmol) at 0 °C, followed by the additions of tributylphosphine (1.49 mL, 6.0mmol) and 4-bromo-3,5-dimethyl-phenol (965 mg, 4.8 mmol). The reaction mixture is warmed up to room temperature and stirred overnight. The mixture is loaded on silica gel, eluted with hexanes with a gradient from 0 % of ethyl acetate to 50 % of ethyl acetate giving 4-[1-(4-

bromo-phenoxyl)-heptyl]-benzoic acid methyl ester. The ester product (1800 mg) is taken into ethanol (5 mL), treated with sodium hydroxide (5N aqueous, 5 mL) for 3 h at room temperature. The mixture is concentrated, diluted with ethyl acetate, acidified with 5 N HCl (5 mL), extract with ethyl acetate. The organic layers are dried and concentrated giving 4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxyl)-heptyl]-benzoic acid (1790 mg).

**Step B. Racemic 3-{4-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenoxyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester**

To a mixture of 4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxyl)-heptyl]-benzoic acid (1790 mg, 4.27 mmol) in methylene chloride (43 mL) are added triethyl amine (1.79 mL, 12.82 mmol), DMAP (5.0 mg), 3-amino-propionic acid methyl ester (895 mg, 6.4 mmol) and EDCI (2463 mg, 12.8 mmol) at room temperature. The reaction mixture is stirred at room temperature overnight, loaded on silica gel, eluted with eluted with hexanes with a gradient from 0 % of ethyl acetate to 100 % of ethyl acetate giving racemic 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (945 mg).

**Step C. Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**

3-{4-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenoxyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (isomer 1, 100 mg, 0.2 mmol), potassium flouride (35 mg, 0.6 mmol), 4-triflouromethoxylphenyl boronic acid (83 mg, 0.4 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (23 mg, 0.02mmol) are place in a flask. After the reaction is purged with $N_2$ for several times, Toluene/$H_2O$ (20 ml/5 ml) is added. The resulting solution is refluxed overnight, loaded on silica gel, eluted with hexane and ethyl acetate to give 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, (105 mg).

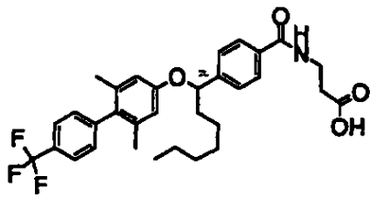
**Step D. 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**

To a mixture of 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (105 mg) in methanol (2 mL) is added sodium hydroxide (5 N aqueous, 0.5 mL) and stirred for 5 h. The reaction mixture is concentrated and acidified by 5 N HCl (0.5 mL), extracted with ethyl acetate. Combined

organic layers are washed with water and brine, dried over sodium sulfate. Concentration gives the title compound (114 mg). MS (ES): 572.3 $[M+H]^+$.

**Example 129**

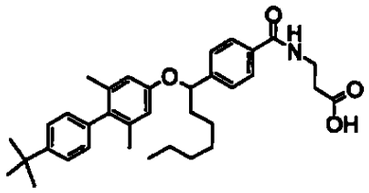
**Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made in a substantially similar manner as Example 128 using 4-trifluoromethylphenyl boronic acid as reagent in step C. MS (ES): 554.2 $[M-H]^-$.

**Example 130**

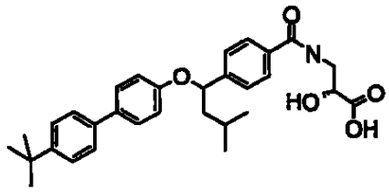
**Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-tertbutyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made in a substantially similar manner as Example 128 using 4-tertbutylphenyl boronic acid as reagent in step C. MS (ES): 542.3 $[M-H]^-$.

**Example 131**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-2(R)-hydroxy-propionic acid**



**Step A. 4-[1-(4'-tertbutyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoic acid**

To a solution of racemic 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester (300 mg, 1.35 mmol) in toluene (14 mL) is added 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine

(ADDP, 512 mg, 2.03 mmol) at 0 °C, followed by the addition of tributylphosphine (0.5 mL, 2.03 mmol) and 4'-tert butyl-biphenyl-4-ol (367 mg, 1.62 mmol). The reaction mixture is warmed up to room temperature and stirred overnight. The mixture is loaded on silica gel, eluted with hexanes with a gradient from 0 % of ethyl acetate to 50 % of ethyl acetate giving 4-[1-(4'-tertbutyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoic acid methyl ester. The ester product is taken into ethanol (5 mL), treated with sodium hydroxide (5N aqueous, 1 mL) for 3 h at room temperature. The mixture is concentrated, diluted with ethyl acetate, acidified with 5 N HCl (1 mL), extract with ethyl acetate. The organic layers are dried and concentrated giving 4-[1-(4'-tertbutyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoic acid (400 mg).

**Step B. 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-2(R)-hydroxy-propionic acid methyl ester**

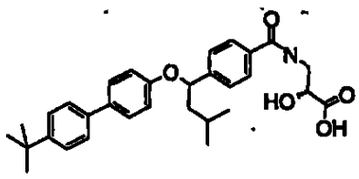
To a mixture of 4-[1-(4'-tertbutyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoic acid (120 mg) in methylene chloride (3 mL) are added triethyl amine (0.12 mL, 0.87 mmol), DMAP (5 mg), 3-Amino-2( R)-hydroxy-propionic acid methyl ester (67.3 mg, 0.43 mmol) and EDCI (166 mg, 0.87 mmol) at room temperature. The reaction mixture is stirred at room temperature overnight, loaded on silica gel, eluted with eluted with hexanes with a gradient from 0 % of ethyl acetate to 100 % of ethyl acetate giving 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-2(R)-hydroxy-propionic acid methyl ester (60 mg).

**Step C. 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-2(R)-hydroxy-propionic acid**

To a mixture of 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-2(R)-hydroxy-propionic acid methyl ester (60 mg, 0.12 mmol) in methanol (2 mL) is added sodium hydroxide (5 N aqueous, 0.5 mL) and stirred for 5 h. The reaction mixture is concentrated and acidified by 5 N HCl (0.5 mL), extracted with ethyl acetate. Combined organic layers are washed with water and brine, dried over sodium sulfate. Concentration gives the title compound (63 mg). MS (ES): 504.3 $[M+H]^+$.

**Example 132**

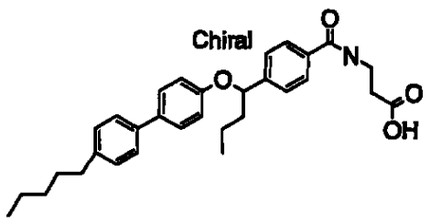
**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-2(S)-hydroxy-propionic acid**



This compound is made in a substantially similar manner as Example 131 using 3-amino-2( S)-hydroxy-propionic acid methyl ester as reagent in step B. MS (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

**Example 133**

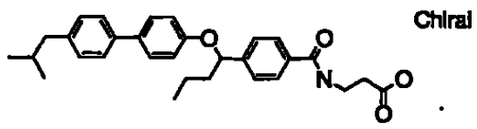
**3-{4-[1-(4'-Pentyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**




This compound is made in a substantially similar manner as Example 117 using isomer 1 of 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-pentylphenylboronic acid as starting materials in step D. MS (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

**Example 134**

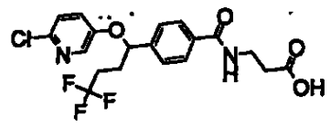
**3-{4-[1-(4'-Isobutyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**




This compound is made in a substantially similar manner as Example 117 using isomer 1 of 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-isobutylphenylbronic acid as starting materials in step D. MS (ES): 472.2 $[M-H]^-$.

**Example 135**

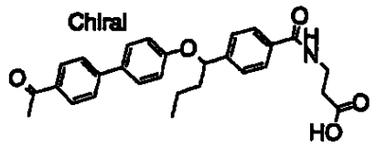
**Racemic 3-{4-[1-(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 62 starting from 3-{4-[1-(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester. MS: 429.2 $[M-H]^-$.

**Example 136**

**3-{4-[1-(4'-Acetyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**




This compound is made in a substantially similar manner as Example 117 using isomer 1 of 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-acetylphenylboronic acid as starting materials in step D. MS (ES): 458.3 $[M-H]^-$.

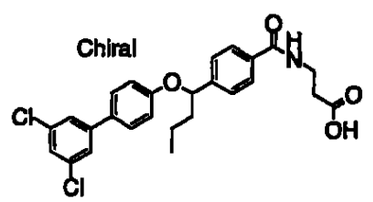
**Example 137**

**3-{4-[1-(3', 5'-dichloro-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 138**

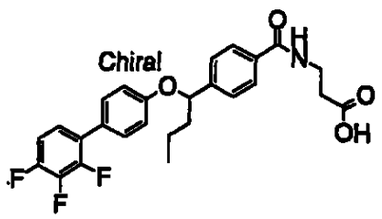
**3-{4-[1-(3', 5'-dichloro-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made in a manner substantially similar to Example 117 using isomer 1 of 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 3', 5'-dichlorophenylboronic acid as starting materials in step D. Isomer 1 MS (ES): 484.2 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS (ES): 486.2 $[M+H]^+$.

**Example 139**

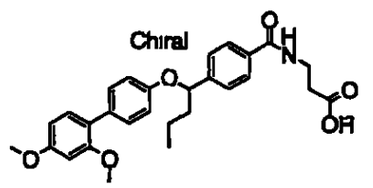
**3-{4-[1-(2', 3', 4'-trifluoro-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**




This compound is made in a substantially similar manner as Example 117 using isomer 1 of 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 2', 3', 4'-trifluorophenylboronic acid as starting materials in step D. MS (ES): 472.2 $[M+H]^+$.

**Example 140**

**3-{4-[1-(2', 4'-dimethoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**



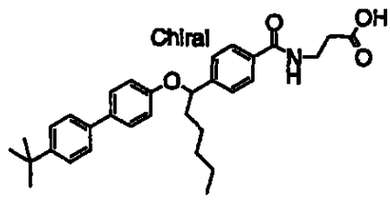

This compound is made in a substantially similar manner as Example 117 using isomer 1 of 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 2', 4'-dimethoxyphenylboronic acid as starting materials in step D. MS (ES): 478.3 $[M+H]^+$.

**Example 141**

**3-{4-[1-(4'-t-butyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1 and**

**Example 142**

**3-{4-[1-(4'-t-butyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



These compounds are made in a manner substantially similar to Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-t-butyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 502.2 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

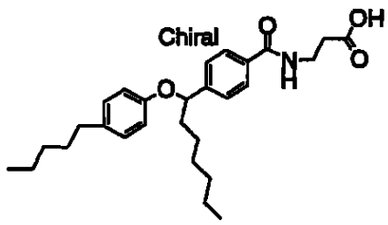
**Example 143**

**3-{4-[1-(4'-pentylphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 144**

**3-{4-[1-(4'-pentylphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made in a manner substantially similar to Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-pentylphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1MS (ES): 454.2 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 454.2 $[M+H]^+$.

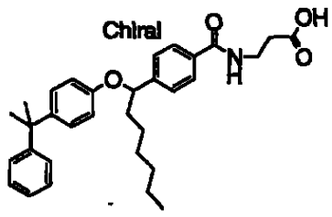
**Example 145**

**3-(4-{1-[4-(1-Methyl-1-phenyl-ethyl)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 146**

**3-(4-{1-[4-(1-Methyl-1-phenyl-ethyl)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2**

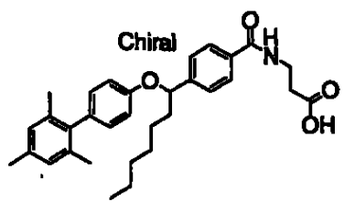



These compounds are made in a manner substantially similar to Example 30 by resolving racemic 3-(4-{1-[4-(1-methyl-1-phenyl-ethyl)-phenoxy]-heptyl}-

benzoylamino)-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 502.2 $[M+H]^+$. Isomer 2 MS (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

**Example 147**

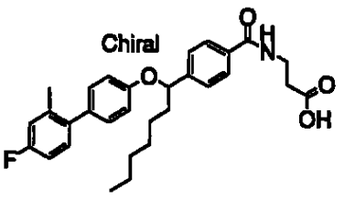
**3-{4-[1-(2', 4', 6'-trimethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**




This compound is made in a substantially similar manner as Example 117 using isomer 1 of 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 2', 4', 6'-trimethylphenylboronic acid as starting materials in step D. MS (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

**Example 148**

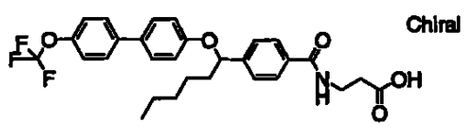
**3-{4-[1-(4'-Fluoro-2'-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**




This compound is made in a substantially similar manner as Example 117 using isomer 1 of 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-fluoro-2-methyl-phenylboronic acid as starting materials in step D. MS (ES): 492.3 $[M+H]^+$.

**Example 149**

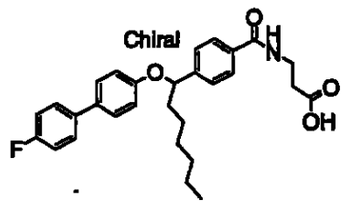
**3-{4-[1-(4'-Trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**



This compound is made in a substantially similar manner to Example 117 using isomer 1 of 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-trifluoromethoxy-phenylboronic acid as starting materials in step D. MS (ES): 530.2 $[M+H]^+$.

**Example 150**

**3-{4-[1-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**




This compound is made in a substantially similar manner to Example 117 using isomer 1 of 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-trifluoromethoxy-phenylboronic acid as starting materials in step D. MS (ES): 476.2 $[M-H]^-$.

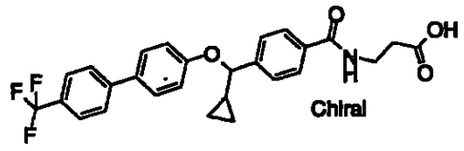
**Example 151**

**3-{4-[Cyclopropyl-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-methyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 152**

**3-{4-[Cyclopropyl-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-methyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[cyclopropyl-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-methyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 482.2 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS (ES): 482.2 $[M-H]^-$.

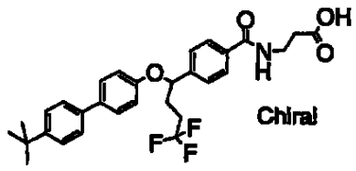
**Example 153**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

and

**Example 154**

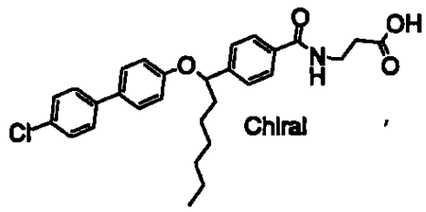
**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 528.3 $[M+H]^+$. Isomer 2 MS (ES): 528.3 $[M+H]^+$.

**Example 155**

**3-{4-[1-(4'-Chloro-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**




This compound is made in a substantially similar manner to Example 117 using isomer 1 of 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-chlorophenylboronic acid as starting materials in step D. MS (ES): 492.3 $[M-H]^-$.

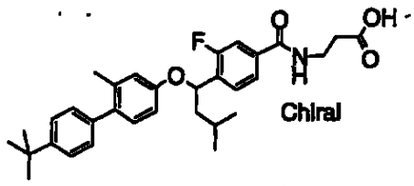
**Example 156**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-3-fluoro-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

and

**Example 157**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-3-fluoro-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-3-fluoro-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 520.2 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 520.2 $[M+H]^+$.

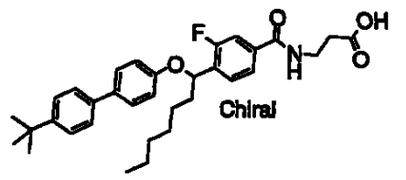
**Example 158**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-3-fluoro-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 159**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-3-fluoro-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-3-fluoro-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 534.2 $[M+H]^+$. Isomer 2 MS (ES): 534.2 $[M+H]^+$.

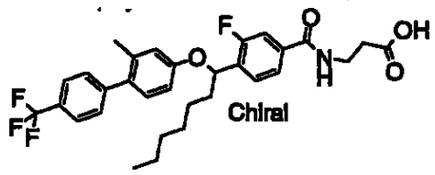
**Example 160**

**3-{3-Fluoro-4-[1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 161**

**3-{3-Fluoro-4-[1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{3-fluoro-4-[1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 560.2 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 560.2 $[M+H]^+$.

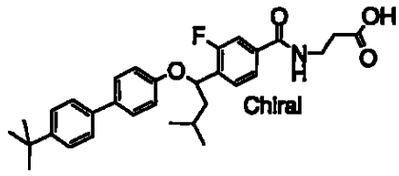
**Example 162**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-3-fluoro-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 163**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-3-fluoro-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-3-fluoro-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 506.2 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 506.2 $[M+H]^+$.

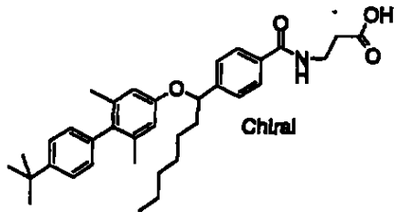
**Example 164**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 165**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 544.2 $[M+H]^+$. Isomer 2 MS (ES): 544.2 $[M+H]^+$.

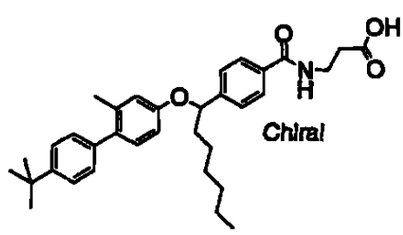
**Example 166**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 167**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 530.5 $[M+H]^+$. Isomer 2 MS (ES): 530.5 $[M+H]^+$.

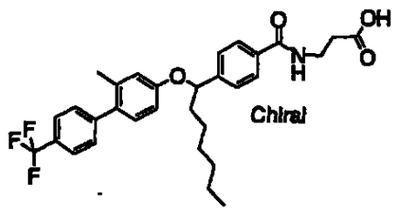
**Example 168**

**3-{4-[1-(2-Methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 169**

**3-{4-[1-(2-Methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 540.3 $[M-H]^-$. Isomer 2 MS (ES): 540.3 $[M-H]^-$.

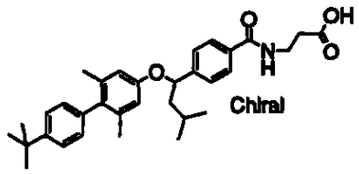
**Example 170**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 171**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 516.3 $[M+H]^+$. Isoemr 2 MS (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

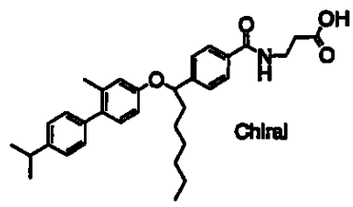
**Example 172**

**3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 173**

**3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-isopropyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 514.2 $[M-H]^-$. Isomer 2 MS (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

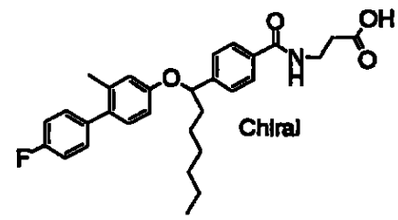
**Example 174**

**3-{4-[1-(4'-Fluoro-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 175**

**3-{4-[1-(4'-Fluoro-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-fluoro-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 492.3 $[M+H]^+$. Isomer 2 MS (ES): 490.2 $[M-H]^-$.

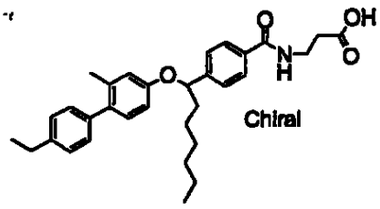
**Example 176**

**3-{4-[1-(4'-Ethyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 177**

**3-{4-[1-(4'-Ethyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-ethyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 502.2 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

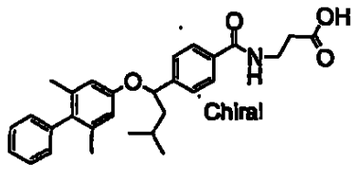
**Example 178**

**3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 179**

**3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralcel OJ column (4.6 x 250 mm). Isomer 1 MS (ES): 458.3 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS (ES): 458.3 $[M-H]^-$.

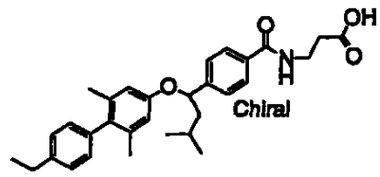
**Example 180**

**3-{4-[1-(4'-Ethyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 181**

**3-{4-[1-(4'-Ethyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-ethyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralcel OJ column (4.6 x 250 mm). Isoemr 1 MS (ES): 488.3 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

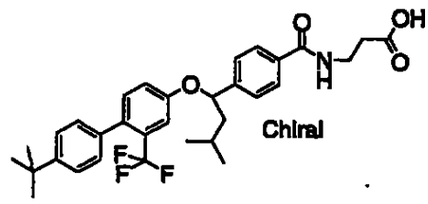
**Example 182**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 183**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 556.3 $[M+H]^+$. Isomer 2 MS (ES): 556.3 $[M+H]^+$.

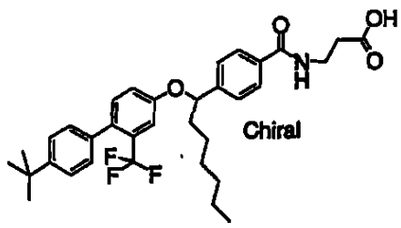
**Example 184**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 185**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 584.2 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 584.2 $[M+H]^+$.

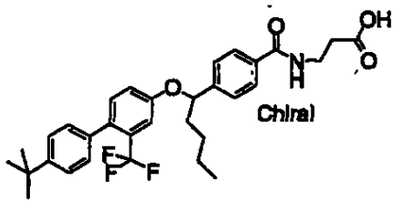
**Example 186**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 187**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 556.3 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 556.3 $[M+H]^+$.

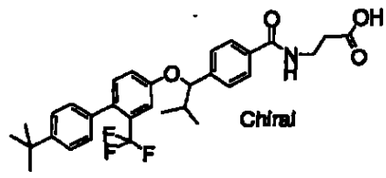
**Example 188**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 189**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 542.3 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 542.3 $[M+H]^+$.

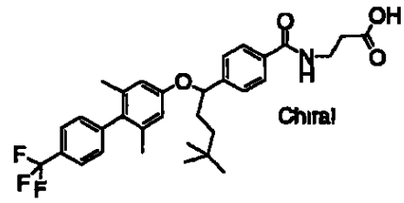
**Example 190**

**3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 191**

**3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 556.3 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 556.3 $[M+H]^+$.

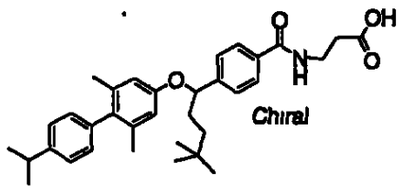
**Example 192**

**3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 193**

**3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



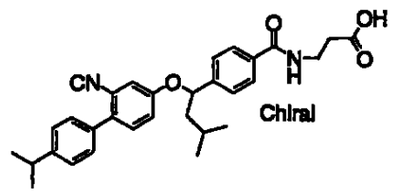

These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 530.5 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 530.2 $[M+H]^+$.

**Example 194**

**3-{4-[1-(2-Cyano-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**andExample 195**

**3-{4-[1-(2-Cyano-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(2-cyano-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 499.2 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 499.2 $[M+H]^+$.

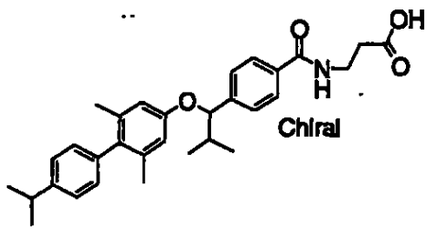
**Example 196**

**3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 197**

**3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 488.3 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

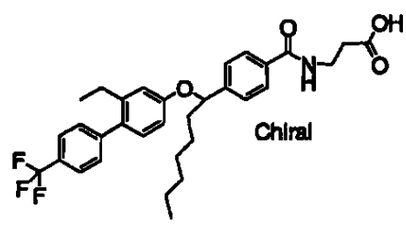
**Example 198**

**3-{4-[1-(2-Ethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 199**

**3-{4-[1-(2-Ethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(2-ethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 556.3 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 556.3 $[M+H]^+$.

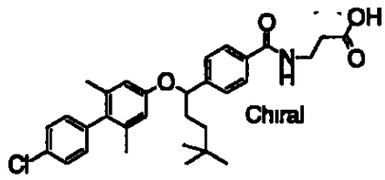
**Example 200**

**3-{4-[1-(4'-Chloro-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 201**

**3-{4-[1-(4'-Chloro-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-chloro-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 522.2 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 522.2 $[M+H]^+$.

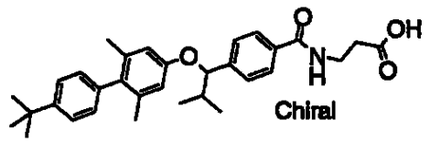
**Example 202**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 203**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). MS (ES): 502.2 $[M+H]^+$. MS (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

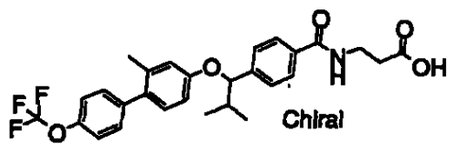
**Example 204**

**3-{4-[2-Methyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 205**

**3-{4-[2-Methyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[2-methyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 516.3 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

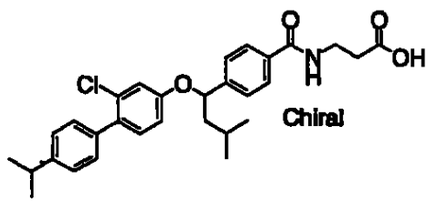
**Example 206**

**3-{4-[1-(2-Chloro-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 207**

**3-{4-[1-(2-Chloro-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(2-chloro-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 508.3 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 508.3 $[M+H]^+$.

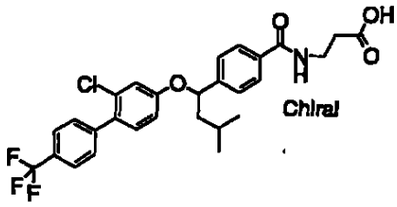
**Example 208**

**3-{4-[1-(2-Chloro-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 209**

**3-{4-[1-(2-Chloro-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(2-chloro-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 534.2 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 534.2 $[M+H]^+$.

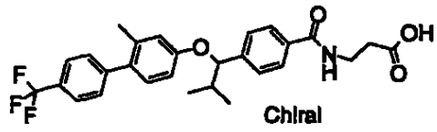
**Example 210**

**3-{4-[2-Methyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 211**

**3-{4-[2-Methyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[2-Methyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 500.3 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 500.3 $[M+H]^+$.

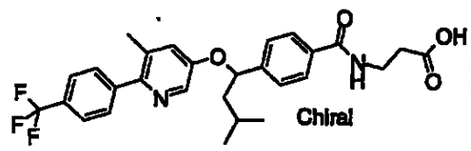
**Example 212**

**3-(4-{3-Methyl-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 213**

**3-(4-{3-Methyl-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-(4-{3-methyl-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 515.2 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 515.2 $[M+H]^+$.

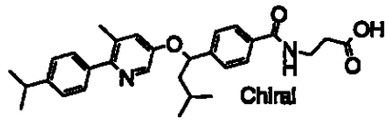
**Example 214**

**3-(4-{1-[6-(4-Isopropyl-phenyl)-5-methyl-pyridin-3-yloxy]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 215**

**3-(4-{1-[6-(4-Isopropyl-phenyl)-5-methyl-pyridin-3-yloxy]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-(4-{1-[6-(4-isopropyl-phenyl)-5-methyl-pyridin-3-yloxy]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 489.2 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 489.2 $[M+H]^+$.

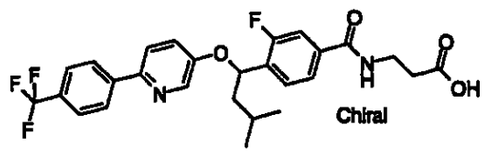
**Example 216**

**3-(3-Fluoro-4-{3-methyl-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 217**

**3-(3-Fluoro-4-{3-methyl-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2**



These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-(3-fluoro-4-{3-methyl-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 519.2 $[M+H]^+$. Isomer 2 MS (ES): 519.2 $[M+H]^+$.

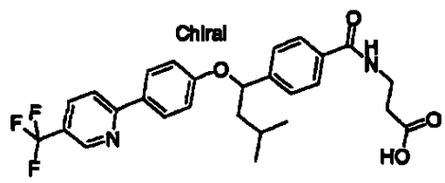
**Example 218**

**3-(4-{3-Methyl-1-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-phenoxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 219**

**3-(4-{3-Methyl-1-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-phenoxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-(4-{3-methyl-1-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-phenoxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). MS (ES): 501.2 $[M+H]^+$; MS (ES): 501.2 $[M+H]^+$.

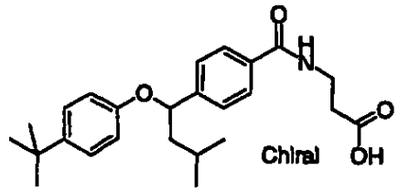
**Example 220**

**3-{4-[1-(4-tert-Butyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 221**

**3-{4-[1-(4-tert-Butyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4-tert-butyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 412.3 $[M+H]^+$. Isomer 2 MS (ES): 412.3 $[M+H]^+$.

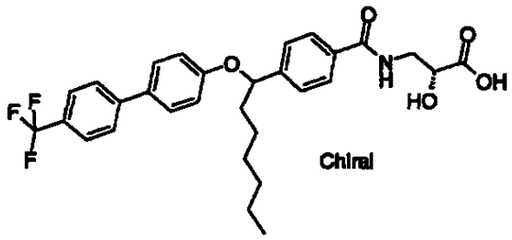
**Example 222**

**2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 223**

**2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 2-hydroxy-3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 542.3 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS (ES): 542.3 $[M-H]^-$.

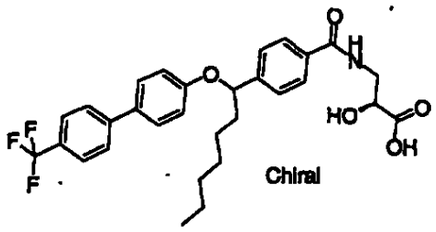
**Example 224**

**2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 225**

**2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 542.3 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS (ES): 542.3 $[M-H]^-$.

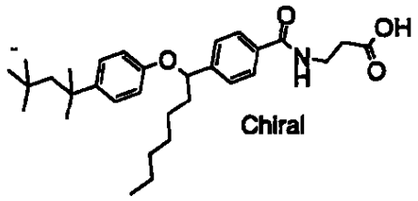
**Example 226**

**3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 227**

**3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 496.5 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 496.5 $[M+H]^+$.

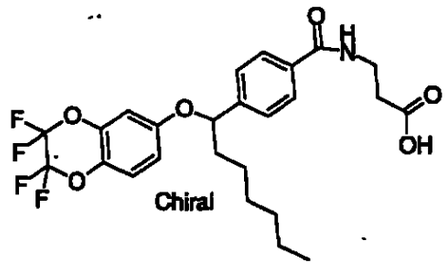
**Example 228**

**3-{4-[1-(2,2,3,3-Tetrafluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 229**

**3-{4-[1-(2,2,3,3-Tetrafluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 514.2 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 514.2 $[M+H]^+$.

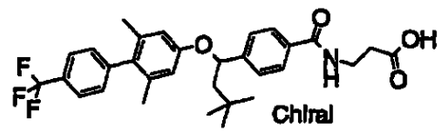
**Example 230**

**3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 231**

**3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 540.3 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS (ES): 542.3 $[M+H]^+$.

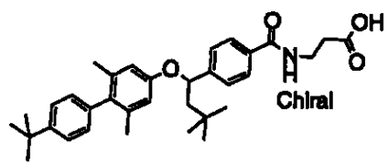
**Example 232**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 233**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 528.3 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS (ES): 528.3 $[M-H]^-$.

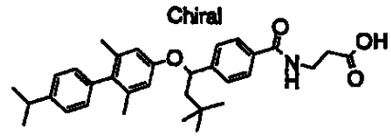
**Example 234**

**3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 235**

**3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 516.3 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

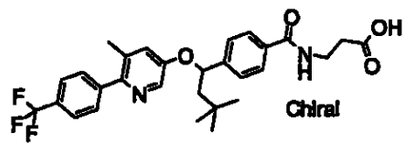
**Example 236**

**3-(4-{3,3-Dimethyl-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 237**

**3-(4-{3,3-Dimethyl-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-(4-{3,3-dimethyl-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1MS (ES): 529.3 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 529.3 $[M+H]^+$.

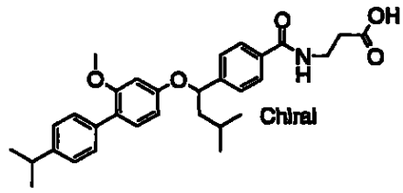
**Example 238**

**3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-methoxy-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 239**

**3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-methoxy-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-isopropyl-2-methoxy-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 504.2 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

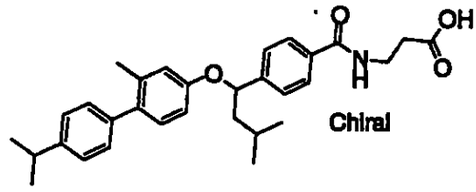
**Example 240**

**3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 241**

**3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-isopropyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 488.3 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

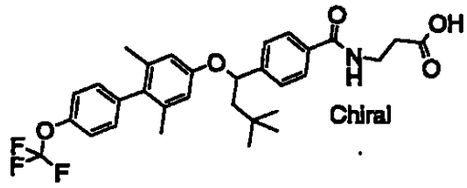
**Example 242**

**3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 243**

**3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 558.3 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 558.3 $[M+H]^+$.

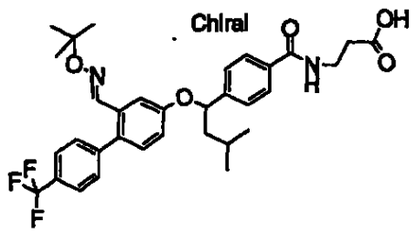
**Example 244**

**3-(4-{1-[2-(tert-Butoxyimino-methyl)-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 245**

**3-(4-{1-[2-(tert-Butoxyimino-methyl)-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-(4-{1-[2-(tert-butoxyimino-methyl)-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 599.2 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 599.2 $[M+H]^+$.

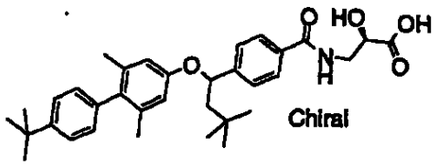
**Example 246**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 247**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 546.3 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 546.3 $[M+H]^+$.

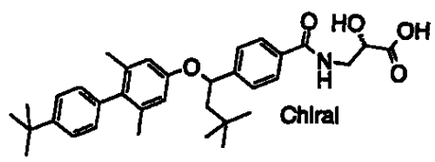
**Example 248**

**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 249**

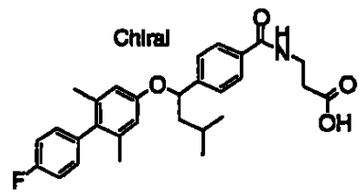
**3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid ethyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 546.3 $[M+H]^+$; Isomer 2 MS (ES): 546.3 $[M+H]^+$.

**Example 250**

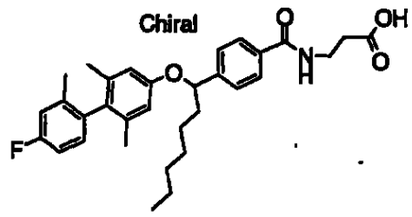
**3-{4-[1-(4'-Fluoro-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**




This compound is made in a manner substantially similar to Example 117 using isomer 1 of 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-fluorophenylboronic acid as starting materials in step D. MS (ES): 476.2 $[M-H]^-$.

**Example 251**

**3-{4-[1-(4'-Fluoro-2,6,2'-trimethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

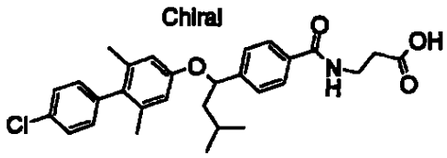



This compound is made in a manner substantially similar to Example 117 using isomer 1 of 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic

acid methyl ester and 4-fluoro-2-methyl-phenylboronic acid as starting materials in step D. MS (ES): 520.2 $[M+H]^+$.

**Example 252**

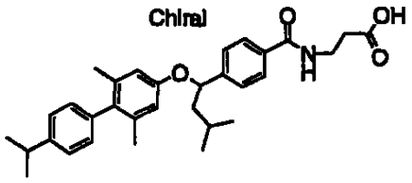
**3-{4-[1-(4'-Chloro-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**




This compound is made in a manner substantially similar to Example 117 using isomer 1 of 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-chloro-phenylboronic acid as starting materials in step D. MS (ES): 492.3 $[M+H]^+$.

**Example 253**

**3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**




This compound is made in a manner substantially similar to Example 117 using isomer 1 of 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-isopropylphenylboronic acid as starting materials in step D. MS (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

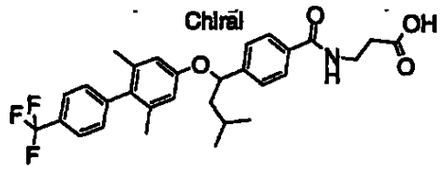
**Example 254**

**3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 255**

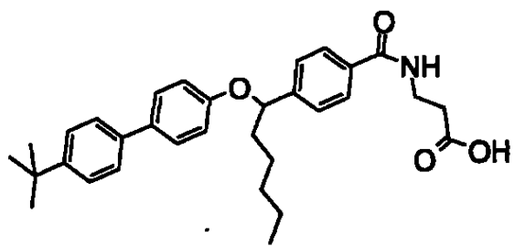
**3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




These compounds are made by the general method as exemplified in Example 30 by resolving racemic 3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester on Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm). Isomer 1 MS (ES): 528.3 $[M+H]^+$; Isomer 2MS (ES): 528.4 $[M+H]^+$.

**Example 256**

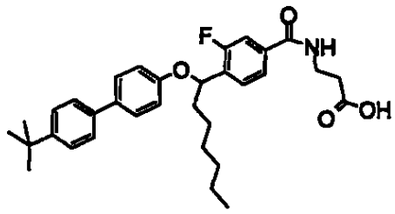
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid**




This compound is made by the general method exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-hexyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tertbutyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

**Example 257**

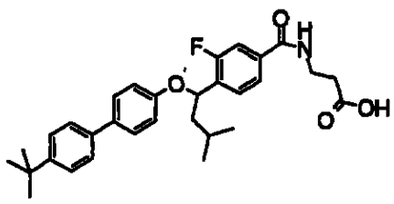
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-3-fluoro-benzoylamino}-propionic acid**




This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 3-fluoro-4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tertbutyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 534.2 $[M+H]^+$.

**Example 258**

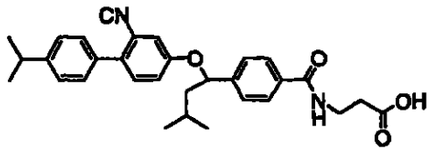
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-3-fluoro-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 3-fluoro-4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tertbutyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 504.2 $[M-H]^-$.

**Example 259**

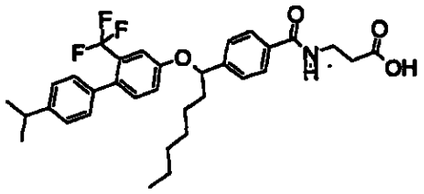
**Racemic 3-{4-[1-(2-Cyano-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-hydroxy-4'-isopropyl-biphenyl-2-carbonitrile as starting materials. MS (ES): 499.2 $[M+H]^+$.

**Example 260**

**Racemic 3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**

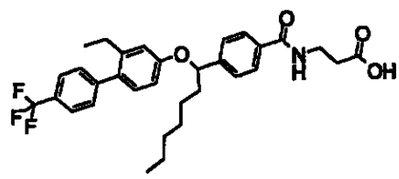


This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-isopropyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 570.2 $[M+H]^+$.

**Example 261**

143
142

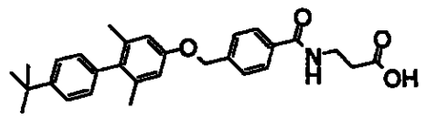
**Racemic 3-{4-[1-(2-Ethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 2-ethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 556.3 $[M+H]^+$.

**Example 262**

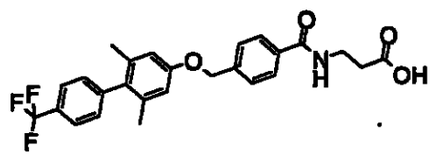
**3-[4-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoylamino]-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-hydroxymethyl-benzoic acid methyl ester and 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 460.2 $[M+H]^+$.

**Example 263**

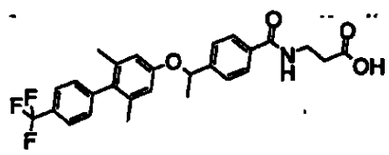
**3-[4-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoylamino]-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 3-(4-hydroxymethyl-benzoic acid methyl ester and 4'-trifluoromethyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 472.2 $[M+H]^+$.

**Example 264**

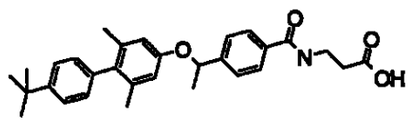
**Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-ethyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-trifluoromethyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 486.2 $[M+H]^+$.

**Example 265**

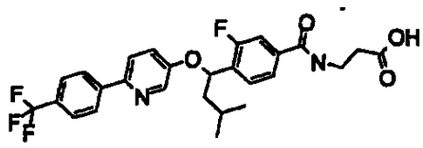
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-ethyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 474.2 $[M+H]^+$.

**Example 266**

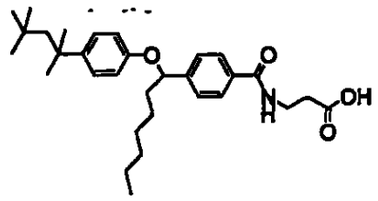
**Racemic 3-(3-Fluoro-4-{3-methyl-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 3-fluoro-4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-ol as starting materials. MS (ES): 519.2 $[M+H]^+$.

**Example 267**

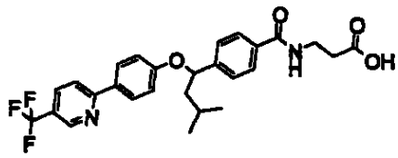
**Racemic 3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-(1,1,3,3-tetramethyl-butyl)-phenol as starting materials. MS (ES): 494.2 $[M-H]^-$.

**Example 268**

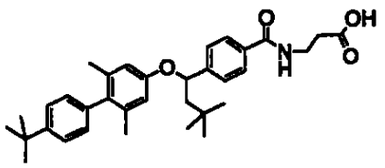
**Racemic 3-(4-{3-Methyl-1-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-phenoxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-phenol as starting materials. MS (ES): 499.2 $[M-H]^-$.

**Example 269**

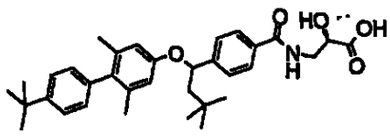
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 530.5 $[M+H]^+$.

**Example 270**

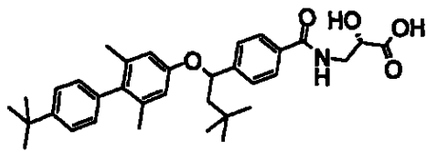
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 546.3 $[M+H]^+$.

**Example 271**

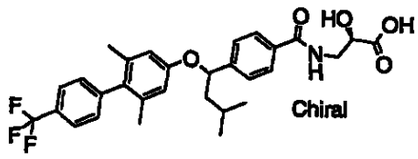
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 546.3 $[M+H]^+$.

**Example 272**

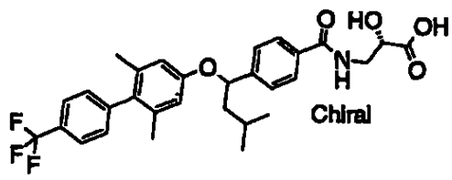
**Chiral 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid, Isomer 1**




This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using chiral 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 544.2 $[M+H]^+$.

**Example 273**

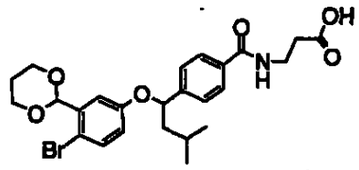
**Chiral 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid, Isomer 1**




This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using chiral 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 544.2 $[M+H]^+$.

**Example 274**

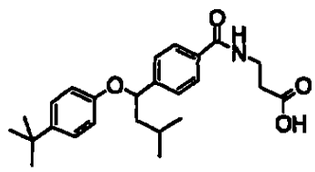
**Racemic 3-{4-[1-(4-Bromo-3-[1,3]dioxan-2-yl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**




This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-yl-phenol as starting materials. MS (ES): 521.3 $[M+H]^+$.

**Example 275**

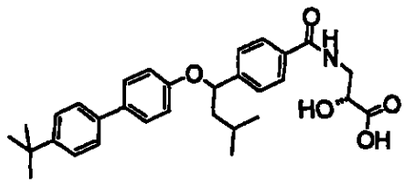
**Racemic 3-{4-[1-(4-tert-Butyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**




This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-t-butyl-phenol as starting materials. MS (ES): 412.32 $[M+H]^+$.

**Example 276**

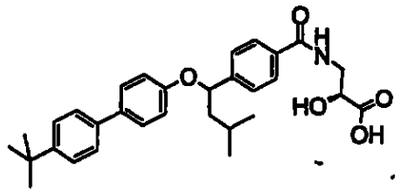
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tertbutyl-biphenol as starting materials. MS (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

**Example 277**

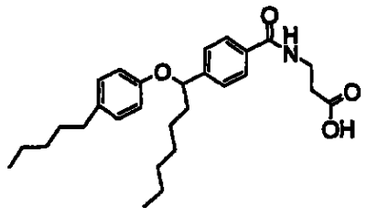
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tertbutyl-biphenol as starting materials. MS (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

**Example 278**

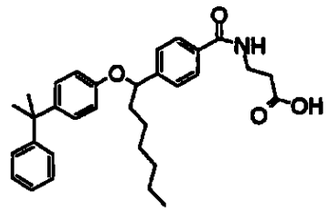
**Racemic 3-{4-[1-(4-Pentyl-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-pentyl-phenol as starting materials. MS (ES): 454.2 $[M+H]^+$.

**Example 279**

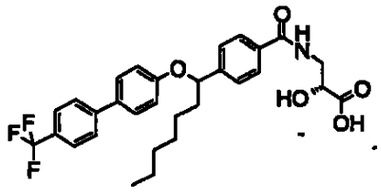
**Racemic 3-(4-{1-[4-(1-Methyl-1-phenyl-ethyl)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-(1-methyl-1-phenyl-ethyl)-phenol as starting materials. MS (ES): 500.3 [M-H]⁻.

**Example 280**

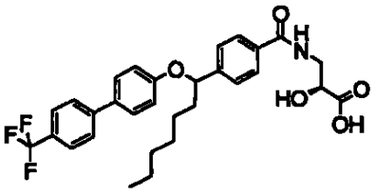
**Racemic 2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-trifluoromethyl-biphenol as starting materials. MS (ES): 542.3 [M-H]⁻.

**Example 281**

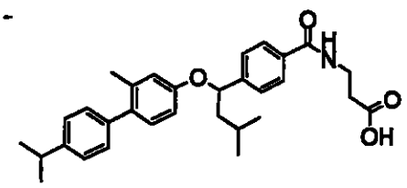
**Racemic 2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-trifluoromethyl-biphenol as starting materials. MS (ES): 542.3 [M-H]⁻.

**Example 282**

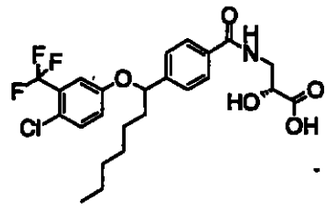
**Racemic 3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-isopropyl-2-methyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

**Example 283**

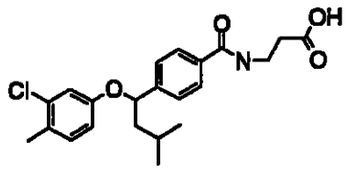
**Racemic 3-{4-[1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-chloro-3-trifluoromethyl-phenol as starting materials. MS (ES): 486.2 $[M+H]^+$.

**Example 284**

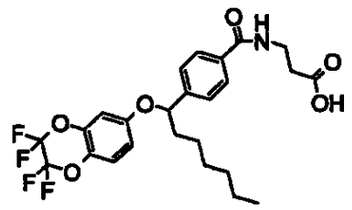
**Racemic 3-{4-[1-(3-Chloro-4-methyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 3-chloro-4-methyl-phenol as starting materials. MS (ES): 404.2 $[M+H]^+$.

**Example 285**

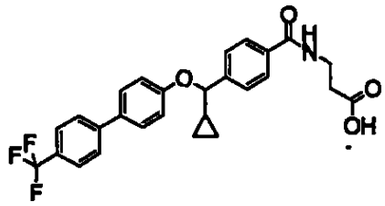
**Racemic 3-{4-[1-(2,2,3,3-Tetrafluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ol as starting materials. MS (ES): 514.2 $[M+H]^+$.

**Example 286**

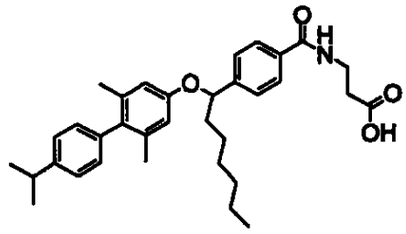
**Racemic 3-{4-[Cyclopropyl-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-methyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 4-(cyclopropyl-hydroxy-methyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as starting materials. MS (ES): 482.2 $[M-H]^-$.

**Example 287**

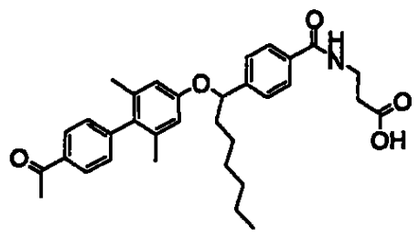
**Racemic 3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3, 5-dimethylphenol as reagents in step A and 4-isopropylphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 530.5 $[M+H]^+$.

**Example 288**

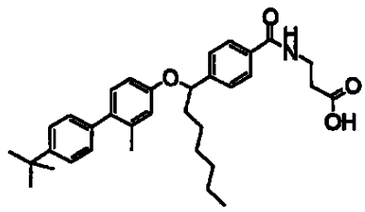
**Racemic 3-{4-[1-(4'-Acetyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3, 5-dimethylphenol as reagents in step A and 4-acetylphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 530.2 $[M+H]^+$.

**Example 289**

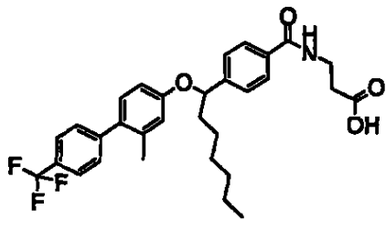
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3-methylphenol as reagents in step A and 4-tertbutylphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 528.3 $[M-H]^-$.

**Example 290**

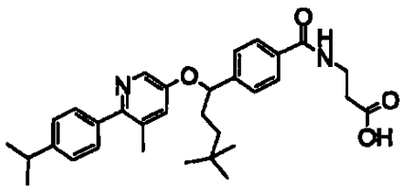
**Racemic 3-{4-[1-(2-Methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3-methylphenol as reagents in step A and 4-trifluoromethylphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 540.3 $[M-H]^-$.

**Example 291**

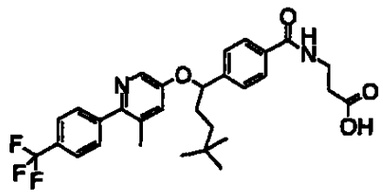
**Racemic 3-(4-{1-[6-(4-Isopropyl-phenyl)-5-methyl-pyridin-3-yloxy]-4,4-dimethyl-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-benzoic acid methyl ester and 6-chloro-5-methyl-pyridin-3-ol as reagents in step A and 4-isopropylphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 517.3 $[M+H]^+$.

**Example 292**

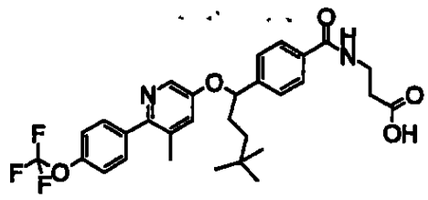
**Racemic 3-(4-{4,4-Dimethyl-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-benzoic acid methyl ester and 6-chloro-5-methyl-pyridin-3-ol as reagents in step A and 4-trifluoromethylphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 529.3 $[M+H]^+$.

**Example 293**

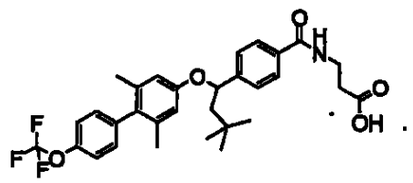
**Racemic 3-(4-{4,4-Dimethyl-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-benzoic acid methyl ester and 6-chloro-5-methyl-pyridin-3-ol as reagents in step A and 4-trifluoromethoxyphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 545.3 $[M+H]^+$.

**Example 294**

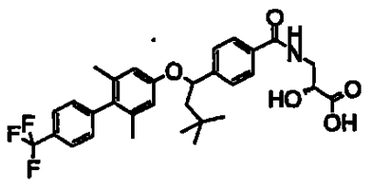
**Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3,5-dimethyl-phenol as reagents in step A and 4-trifluoromethoxyphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 558.3 $[M+H]^+$.

**Example 295**

**Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid**



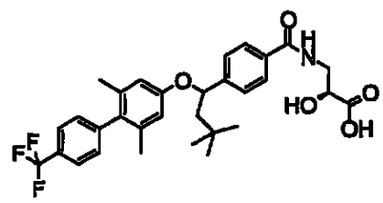
This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3,5-dimethyl-phenol as reagents in step A and 4-trifluoromethylphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 558.3 $[M+H]^+$.

**Example 296**

155

154

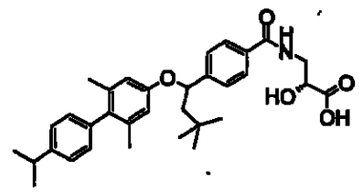
**Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3,5-dimethyl-phenol as reagents in step A and 4-trifluoromethylphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 558.3 $[M+H]^+$.

**Example 297**

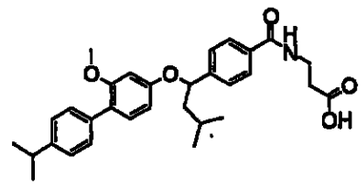
**Racemic 2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3,5-dimethyl-phenol as reagents in step A and 4-trifluoromethylphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 532.3 $[M+H]^+$.

**Example 298**

**Racemic 3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-methoxy-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**

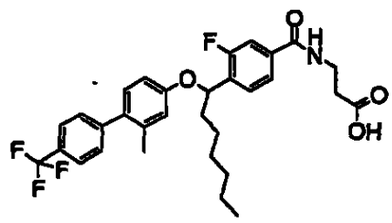


This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3-methoxy-

phenol as reagents in step A and 4-isopropylphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

**Example 299**

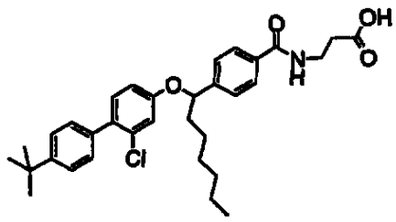
**Racemic 3-{3-Fluoro-4-[1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 3-fluoro-4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3-methylphenol as reagents in step A and 4-trifluoromethylphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

**Example 300**

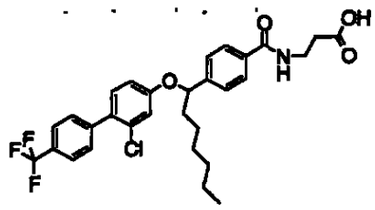
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-chloro-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3-chloro-phenol as reagents in step A and 4-tertbutylphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 548.3 $[M-H]^-$.

**Example 301**

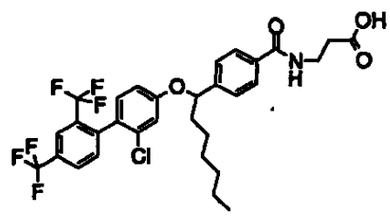
**Racemic 3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-2-chloro-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3-chloro-phenol as reagents in step A and 4-trifluoromethylphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 560.2 $[M-H]^-$.

**Example 302**

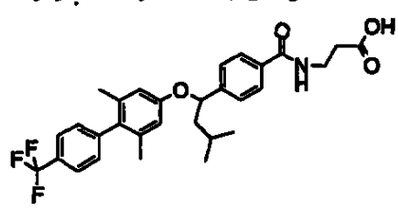
**Racemic 3-{4-[1-(2', 4'-bistrifluoromethyl-2-chloro-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3-chloro-phenol as reagents in step A and 2,4-bistrifluoromethylphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 628.3 $[M-H]^-$.

**Example 303**

**Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**

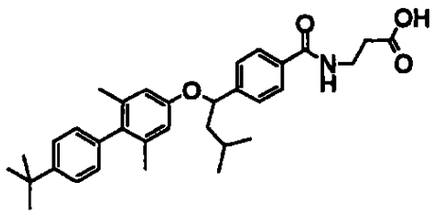


This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3,5-

dimethyl-phenol as reagents in step A and 4-trifluoromethylphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 526.2 $[M-H]^-$.

**Example 304**

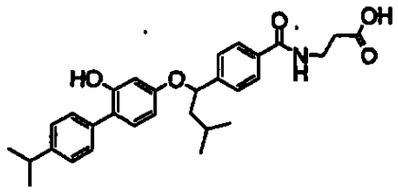
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3,5-dimethyl-phenol as reagents in step A and 4-t-butylphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

**Example 305**

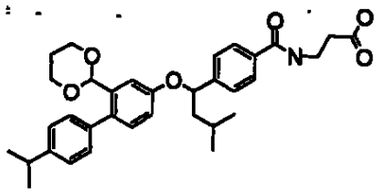
**Racemic 3-{4-[1-(2-Hydroxy-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-benzene-1,3-diol as reagents in step A and 4-isopropylphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 490.2 $[M+H]^+$.

**Example 306**

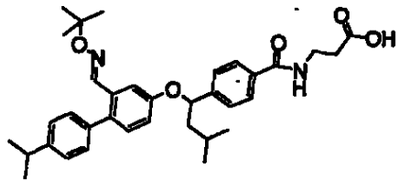
**Racemic 3-{4-[1-(2-[1,3]Dioxan-2-yl-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-yl-phenol as reagents in step A and 4-isopropylphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 560.2 $[M+H]^+$.

**Example 307**

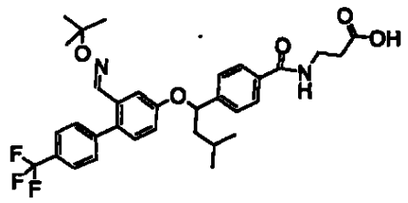
**Racemic 3-(4-{1-[2-(tert-Butoxyimino-methyl)-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 2-bromo-5-hydroxy-benzaldehyde O-tert-butyl-oxime as reagents in step A and 4-isopropylphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 573.3 $[M+H]^+$.

**Example 308**

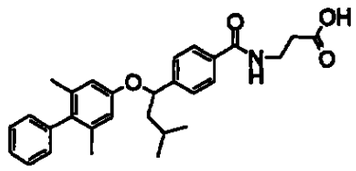
**Racemic 3-(4-{1-[2-(tert-Butoxyimino-methyl)-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 2-bromo-5-hydroxy-benzaldehyde O-tert-butyl-oxime as reagents in step A and 4-trifluoromethylphenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 599.2 $[M+H]^+$.

**Example 309**

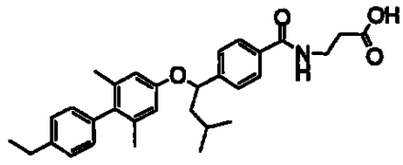
**Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3,5-dimethyl-phenol as reagents in step A and phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 460.2 $[M+H]^+$.

**Example 310**

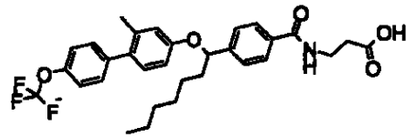
**Racemic 3-{4-[1-(4'-Ethyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3,5-dimethyl-phenol as reagents in step A and 4-ethyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 486.2 $[M-H]^-$.

**Example 311**

**Racemic 3-{4-[1-(2-Methyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**

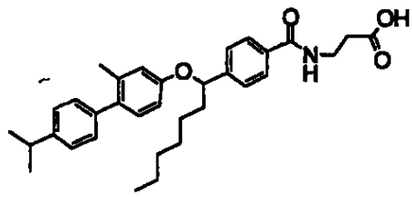


This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3-methyl-phenol as reagents in step A and 4-trifluoromethoxy-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 556.3 $[M-H]^-$.

161
160

**Example 312**

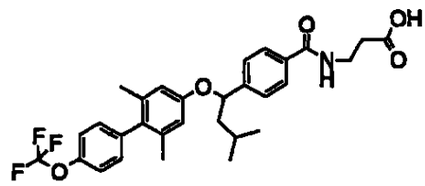
**Racemic 3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3-methyl-phenol as reagents in step A and 4-isopropyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

**Example 313**

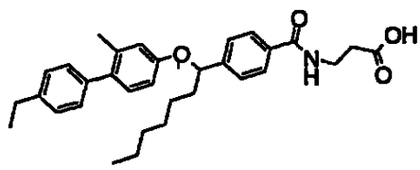
**Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3,5-dimethyl-phenol as reagents in step A and 4-trifluoromethoxy -phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 542.3 $[M-H]^-$.

**Example 314**

**Racemic 3-{4-[1-(4'-ethyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**

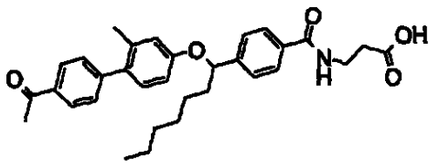


This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3-methyl-phenol as

reagents in step A and 4-ethyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

**Example 315**

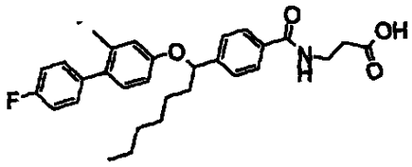
**Racemic 3-{4-[1-(4'-acetyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3-methyl-phenol as reagents in step A and 4-acetyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 514.2 $[M-H]^-$.

**Example 316**

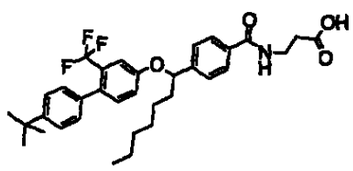
**Racemic 3-{4-[1-(4'-fluoro-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3-methyl-phenol as reagents in step A and 4-fluoro-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 490.2 $[M-H]^-$.

**Example 317**

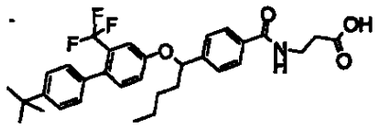
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-chloro-3-trifluoromethyl-phenol as reagents in step A and 4-tertbutyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 582.2 [M-H]⁻.

**Example 318**

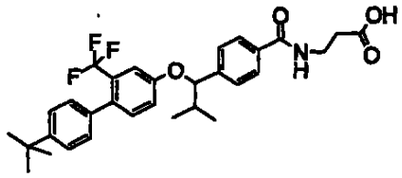
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-pentyl)-benzoic acid methyl ester and 4-chloro-3-trifluoromethyl-phenol as reagents in step A and 4-tertbutyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 554.2 [M-H]⁻.

**Example 319**

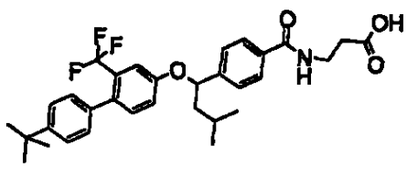
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-2-methyl-propyl)-benzoic acid methyl ester and 4-chloro-3-trifluoromethyl-phenol as reagents in step A and 4-t-butyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 540.3 [M-H]⁻.

**Example 320**

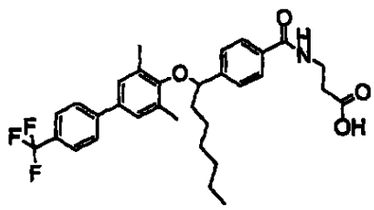
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-chloro-3-trifluoromethyl-phenol as reagents in step A and 4-tertbutyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 554.2 $[M-H]^-$.

**Example 321**

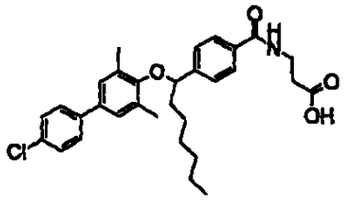
**Racemic 3-{4-[1-(3,5-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3,5-dimethyl-phenol as reagents in step A and 4-trifluoromethyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 554.2 $[M-H]^-$.

**Example 322**

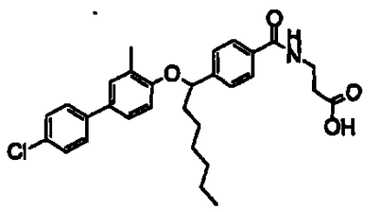
**Racemic 3-{4-[1-(4'-Chloro-3,5-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3,5-dimethyl-phenol as reagents in step A and 4-chloro-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 522.2 $[M+H]^+$.

**Example 323**

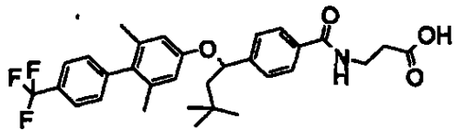
**Racemic 3-{4-[1-(4'-Chloro-3-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3-dimethyl-phenol as reagents in step A and 4-chloro-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 506.2 $[M-H]^-$.

**Example 324**

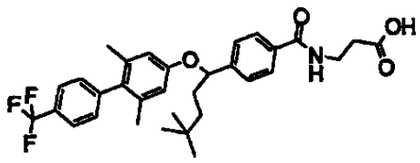
**Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3,5-dimethyl-phenol as reagents in step A and 4-fluoromethyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 540.3 $[M-H]^-$.

**Example 325**

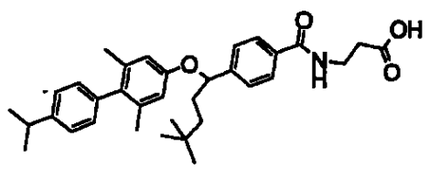
**Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3,5-dimethyl-phenol as reagents in step A and 4-fluoromethyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 554.2 $[M-H]^-$.

**Example 326**

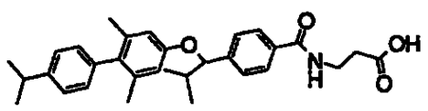
**Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3,5-dimethyl-phenol as reagents in step A and 4-isopropyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 530.2 $[M+H]^+$.

**Example 327**

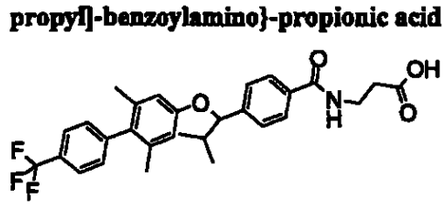
**Racemic 3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-2-methyl-propyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3,5-dimethyl-phenol as reagents in step A and 4-isopropyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

**Example 328**

**Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid**

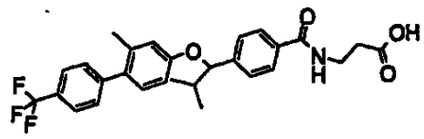


This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-2-methyl-propyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3,5-dimethyl-phenol as reagents in step A and 4-trifluoromethyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 514.2 $[M+H]^+$.

**Example 329**

167
166

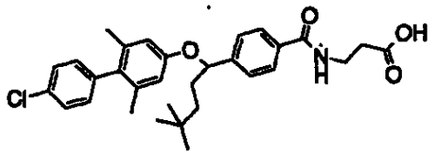
**Racemic 3-{4-[2-Methyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-2-methyl-propyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3-methyl-phenol as reagents in step A and 4-trifluoromethyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 500.3 $[M+H]^+$.

**Example 330**

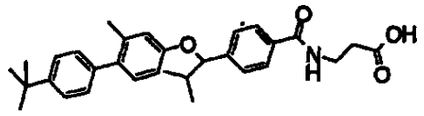
**Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-chloro-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3,5-dimethyl-phenol as reagents in step A and 4-chloro-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 522.2 $[M+H]^+$.

**Example 331**

**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid**

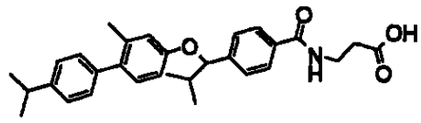


This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-2-methyl-propyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3-methyl-phenol as reagents in step A and 4-tertbutyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

**Example 332**

168
167

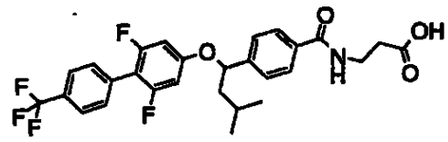
**Racemic 3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-2-methyl-propyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3-methyl-phenol as reagents in step A and 4-isopropyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 474.2 $[M+H]^+$.

**Example 333**

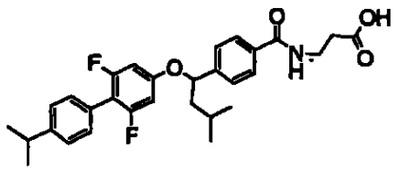
**Racemic 3-{4-[1-(2,6-Difluoro-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3,5-difluoro-phenol as reagents in step A and 4-trifluoromethyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 536.2 $[M+H]^+$.

**Example 334**

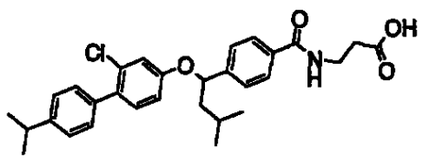
**Racemic 3-{4-[1-(2,6-Difluoro-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3,5-difluoro-phenol as reagents in step A and 4-isopropyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 510.2 $[M+H]^+$.

**Example 335**

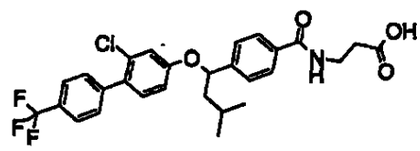
**Racemic 3-{4-[1-(2-Chloro-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3-chloro-phenol as reagents in step A and 4-isopropyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 508.3 $[M+H]^+$.

**Example 336**

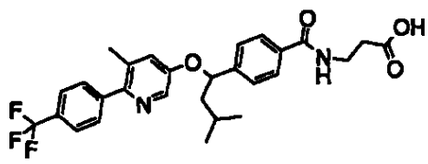
**Racemic 3-{4-[1-(2-Chloro-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4-bromo-3-chloro-phenol as reagents in step A and 4-trifluoromethyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 534.2 $[M+H]^+$.

**Example 337**

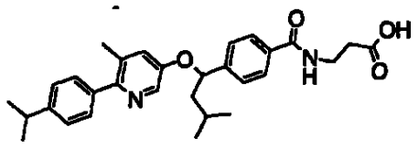
**Racemic 3-(4-{3-Methyl-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 6-chloro-5-methyl-pyridin-3-ol as reagents in step A and 4-trifluoro-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 515.2 $[M+H]^+$.

**Example 338**

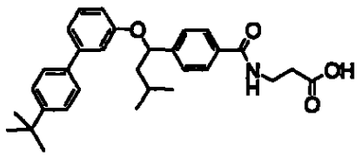
**Racemic 3-(4-{1-[6-(4-Isopropyl-phenyl)-5-methyl-pyridin-3-yloxy]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 6-chloro-5-methyl-pyridin-3-ol as reagents in step A and 4-isopropyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 489.2 $[M+H]^+$.

**Example 339**

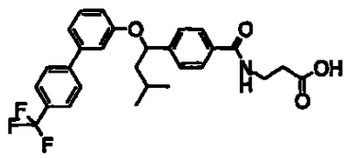
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-3-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 3-bromo-phenol as reagents in step A and 4-tertbutyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

**Example 340**

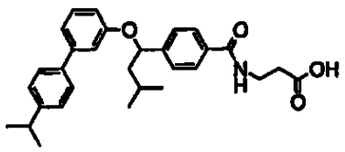
**Racemic 3-{4-[3-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-3-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 3-bromo-phenol as reagents in step A and 4-trifluoromethyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 500.3 $[M+H]^+$.

**Example 341**

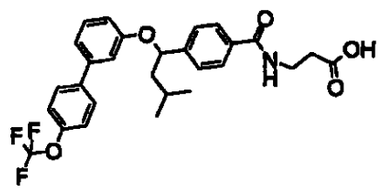
**Racemic 3-{4-[1-(4'-Isopropyl-biphenyl-3-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 3-bromo-phenol as reagents in step A and 4-isopropyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 474.2 $[M+H]^+$.

**Example 342**

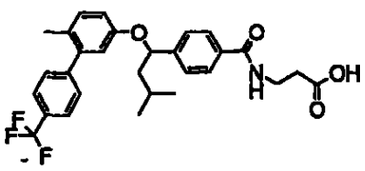
**Racemic 3-{4-[3-Methyl-1-(4'-trifluoromethoxy-biphenyl-3-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 3-bromo-phenol as reagents in step A and 4-trifluoromethoxy-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

**Example 343**

**Racemic 3-{4-[3-Methyl-1-(6-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-3-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**

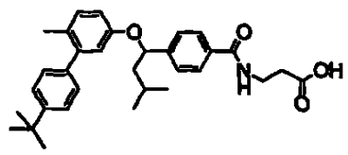


This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 3-bromo-4-methyl-phenol as reagents in step A and 4-trifluoromethyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 514.2 $[M+H]^+$.

172
174

**Example 344**

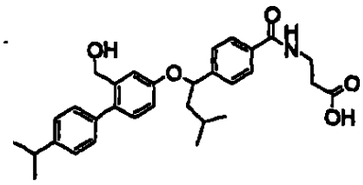
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-6-methyl-biphenyl-3-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



This compound is made by the general method as exemplified in Example 24 using 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester and 3-bromo-4-methyl-phenol as reagents in step A and 4-t-butyl-phenyl boronic acid in step C as starting materials. MS (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

**Example 345**

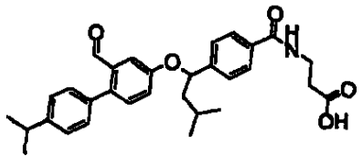
**Racemic 3-{4-[1-(2-Hydroxymethyl-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



**and**

**Example 346**

**Racemic 3-{4-[1-(2-Formyl-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



**Step A. 4-[1-(4-Bromo-3-[1,3]dioxan-2-yl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoic acid methyl ester**

To a solution of 4-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-benzoic acid methyl ester (1600 mg, 7.21 mmol) in toluene (72 mL) is added 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (ADDP, 2728 mg, 10.81 mmol) at 0°C, followed by the additions of tributylphosphine (2.69 mL, 10.81 mmol) and 4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-yl-phenol (2240 mg, 8.65 mmol). The

reaction mixture is warmed up to room temperature and stirred overnight. The mixture is loaded on silica gel, eluted with hexanes with a gradient from 0 % of ethyl acetate to 50 % of ethyl acetate giving the titled compound (1000 mg).

**Step B. 4-[1-(4-Bromo-3-[1,3]dioxan-2-yl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoic acid**

To the solution of 4-[1-(4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-yl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoic acid methyl ester (1000 mg) in methanol (20 mL) is added sodium hydroxide (5 N aqueous, 2 mL) and stirred for 4 h. The reaction mixture is concentrated and acidified by 5 N HCl (2 mL), extracted with ethyl acetate. Combined organic layers are washed with water and brine, dried over sodium sulfate. Concentration gives the title compound (940 mg) as a white solid.

**Step C. 3-{4-[1-(4-Bromo-3-[1,3]dioxan-2-yl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester**

To a mixture of 4-[1-(4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-yl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoic acid (940 mg, 2.09 mmol) in methylene chloride (21 mL) is added triethyl amine (0.88mL, 6.28 mmol), DMAP (5.0 mg), 3-Amino-propionic acid methyl ester hydrochloride (438 mg, 3.14 mmol) and EDCI (1207 mg, 6.28mmol) at room temperature. The reaction mixture is stirred at room temperature overnight, loaded on silica gel, eluted with eluted with hexanes with a gradient from 0 % of ethyl acetate to 100 % of ethyl acetate giving the titled compound (670mg).

**Step D. 3-{4-[1-(2-[1,3]Dioxan-2-yl-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester**

3-{4-[1-(4-Bromo-3-[1,3]dioxan-2-yl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (560 mg, 1.05 mmol), potassium Fluoride (183 mg, 3.15 mmol), 4-isopropylphenyl boronic acid (344 mg, 2.1 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (121 mg, 0.105 mmol) are placed in a flask. After the reaction is purged with $N_2$ for several times, THF/$H_2O$ (20ml/5ml) is added. The resulting solution is refluxed overnight, loaded on silica gel, eluted with hexane and ethyl acetate to give the titled compound (570 mg).

**Step E. Racemic 3-{4-[1-(2-Formyl-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester, and**
**Racemic 3-{4-[1-(2-Formyl-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**

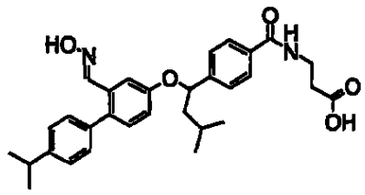
3-{4-[1-(2-[1,3]Dioxan-2-yl-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (570mg) is taken into THF (10ml), treated with 5N HCl for 5h, neutralfied with 5N NaOH, extracted with ethyl actate, dried over $MgSO_4$ and concentrated. The residue is purified by column chromatography to afford 3-{4-[1-(2-formyl-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (36mg) and 3-{4-[1-(2-formyl-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid (228mg). MS (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

**Step F. 3-{4-[1-(2-Hydroxymethyl-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**

To the solution of 3-{4-[1-(2-formyl-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (36mg, 0.07mmol) in methanol (5ml) is added $NaBH_4$ (3mg, 0.07mmol). After 2h, the mixture is diluted with ethyl actate, washed with 1N HCl, water, brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated. The residue is taken into methanol (20 mL), followed by the addition of sodium hydroxide (5 N aqueous, 1 mL), stirred for 4 h. The reaction mixture is concentrated and acidified by 5 N HCl (1 mL), extracted with ethyl acetate. Combined organic layers are washed with water and brine, dried over sodium sulfate. Concentration gives the title compound (93 mg) as a white solid. MS (ES): 502.2 $[M-H]^-$.

**Example 347**

**Racemic 3-(4-{1-[2-(Hydroxyimino-methyl)-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid**

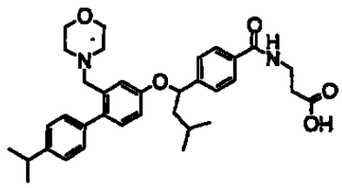


To the solution of 3-{4-[1-(2-formyl-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid (75mg, 0.15mmol) in methanol (10ml) is added hydroxylamine hydrochloride (104mg, 1.5mmol). After 4h, the mixture is diluted with ethyl actate, washed with 1N HCl, water, brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated. The residue is purified by column chromatography to afford 38mg of 3-(4-{1-[2-(hydroxyimino-methyl)-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-

propionic acid methyl ester, which is hydrolyzed by 5N NaOH to afford the titled compound (36mg). MS (ES): 517.2 $[M+H]^+$.

**Example 348**

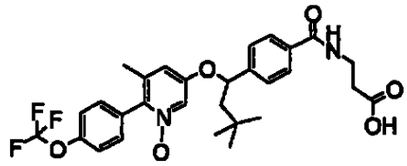
**Racemic 3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



To the solution of 3-{4-[1-(2-formyl-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid (240mg, 0.48mmol) and Morpholine (84 mg, 0.96mmol) in dichlorometane (20ml) is added $NaBH(OAc)_3$ (143mg, 0.67mmol) and acetic acid (58mg, 0.96mmol). The resulting mixture is stirred overnight, diluted with ethyl actate, washed with 1N HCl, water, brine, dried over $MgSO_4$, and concentrated. The residue is purified by column chromatography to afford 80mg of the titled compound as a white solid. MS (ES): 573.5 $[M+H]^+$.

**Example 349**

**3-(4-{3,3-Dimethyl-1-[5-methyl-1-oxy-6-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid**



**Step A. 4-[1-(6-Chloro-5-methyl-pyridin-3-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoic acid methyl ester**

To a solution of 4-(1-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-benzoic acid methyl ester (450 mg, 1.91 mmol) in toluene (19 mL) is added 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (ADDP, 722 mg, 2.86 mmol) at 0°C, followed by the additions of tributylphosphine (0.71 mL, 2.86 mmol) and 6-chloro-5-methyl-pyridin-3-ol (327 mg, 2.29 mmol). The reaction mixture is warmed up to room temperature and stirred overnight. The mixture is loaded

on silica gel, eluted with hexanes with a gradient from 0 % of ethyl acetate to 50 % of ethyl acetate giving the titled compound (440 mg).

**Step B. 4-[1-(6-Chloro-5-methyl-pyridin-3-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoic acid**

To the solution of 4-[1-(6-chloro-5-methyl-pyridin-3-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoic acid methyl ester (440 mg) in methanol (30 mL) is added sodium hydroxide (5 N aqueous, 2 mL) and stirred for 5 h. The reaction mixture is concentrated and acidified by 5 N HCl (2 mL), extracted with ethyl acetate. Combined organic layers are washed with water and brine, dried over sodium sulfate. Concentration gives the titled compound (414 mg).

**Step C. 3-{4-[1-(6-Chloro-5-methyl-pyridin-3-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester**

To a mixture of 4-[1-(6-chloro-5-methyl-pyridin-3-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoic acid (414 mg, 1.19 mmol) in methylene chloride (12 mL) is added triethyl amine (0. 5mL, 3.6 mmol), DMAP (5.0 mg), 3-Amino-propionic acid methyl ester hydrochloride (250 mg, 1.8mmol) and EDCI (688 mg, 3.6 mmol) at room temperature. The reaction mixture is stirred at room temperature overnight, loaded on silica gel, eluted with eluted with hexanes with a gradient from 0 % of ethyl acetate to 100 % of ethyl acetate giving the titled compound (400mg).

**Step D. 3-(4-{3,3-Dimethyl-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester**

3-{4-[1-(6-Chloro-5-methyl-pyridin-3-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (200 mg, 0.46 mmol), potassium fluoride (80 mg, 1.38 mmol), 4-trifluoromethoxyphenyl boronic acid (190 mg, 0.92 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (53 mg, 0.046 mmol) are placed in a flask. After the reaction is purged with $N_2$ for several times, THF/$H_2O$ (20ml/5ml) is added. The resulting solution is refluxed overnight, loaded on silica gel, eluted with hexane and ethyl acetate to give the titled compound (220 mg).

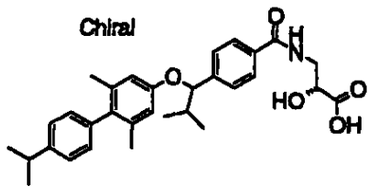
**Step F. 3-(4-{3,3-Dimethyl-1-[5-methyl-1-oxy-6-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid**

To the solution of 3-(4-{3,3-Dimethyl-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester (200 mg, 0.36mmol) in chloroform (20 mL) is added the solution of mCPBA (247 mg, 1.43mmol)

in chloroform (10ml) dropwise. The resulting mixture is stirred overnight. $K_2CO_3$ (200mg) and MeOH (1ml) are added. The mixture is stirred for 30min, filtrated. The solid residue is washed with dichloromethane/MeOH(9/1). The filtrate is concentrated and purified by column chromatography to afford 3-(4-{3,3-dimethyl-1-[5-methyl-1-oxy-6-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester (80mg), which is hydrolyzed by sodium hydroxide (5 N aqueous, 1 mL) giving the title compound (55 mg). MS (ES): 561.3 $[M+H]^+$.

**Example 350**

**2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**




**Step A. 4-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-2-methyl-propyl]-benzoic acid methyl ester**

To a solution of 4-(1-hydroxy-2-methyl-propyl)-benzoic acid methyl ester (5000 mg, 24.04 mmol) in toluene (240 mL) is added 1;1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (ADDP, 9098 mg, 36.06 mmol) at 0°C, followed by the additions of tributylphosphine (8.98 mL, 36.06 mmol) and 4-bromo-3,5-dimethyl-phenol (5798 mg, 28.85 mmol). The reaction mixture is warmed up to room temperature and stirred overnight. The mixture is loaded on silica gel, eluted with hexanes with a gradient from 0 % of ethyl acetate to 50 % of ethyl acetate giving the titled compound (5540 mg).

**Step B. 4-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-2-methyl-propyl]-benzoic acid methyl ester, isomers 1 and 2**

The racemic 4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-2-methyl-propyl]-benzoic acid methyl ester was resolved on a Chiralcel OJ-H column (4.6 x 150 mm). Eluted with Methanol/DMEA (98/2) and concentrated the fractions to provide a purified enantiomer ester (isomer 1, 98.4 % ee, isomer 2, >99% ee).

**Step C. 4-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoic acid methyl ester, isomer 1**

Isomer 1 of 4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-2-methyl-propyl]-benzoic acid methyl ester (500 mg, 1.28 mmol), potassium fluoride (223 mg, 3.84 mmol), 4-isopropylphenyl boronic acid (419 mg, 2.56 mmol) and tetrakis-(triphenylphosphine)palladium (148 mg, 0.128 mmol) are placed in a flask. After the reaction is purged with $N_2$ for several times, THF/$H_2O$ (20ml/5ml) is added. The resulting solution is refluxed overnight, loaded on silica gel, eluted with hexane and ethyl acetate to give the titled compound (510 mg).

**Step D. 4-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoic acid, isomers 1**

To the solution of isomer 1 of 4-[1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoic acid methyl ester (510 mg) in methanol (10 mL) is added sodium hydroxide (5 N aqueous, 2 mL) and stirred for 4 h. The reaction mixture is concentrated and acidified by 5 N HCl (2 mL), extracted with ethyl acetate. Combined organic layers are washed with water and brine, dried over sodium sulfate. Concentration gives the title compound (450 mg) as a white solid.

**Step E. 2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester, isomer 1**

To a mixture of 4-[1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoic acid (150 mg, 0.36 mmol) in methylene chloride (4 mL) is added triethyl amine (0.15mL, 1.08 mmol), DMAP (5.0 mg), 3-Amino-2-hydroxy-propionic acid methyl ester (83 mg, 0.54 mmol) and EDCI (208 mg, 1.08 mmol) at room temperature. The reaction mixture is stirred at room temperature overnight, loaded on silica gel, eluted with eluted with hexanes with a gradient from 0 % of ethyl acetate to 100 % of ethyl acetate giving the titled compound (150mg).

**Step F. 2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, isomer 1**

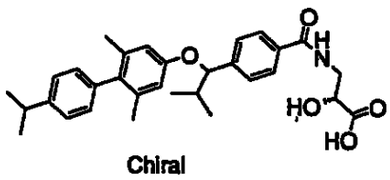
To the solution of isomer 1 of 2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (150 mg) in methanol (10 mL) is added sodium hydroxide (5 N aqueous, 1 mL) and stirred for 4 h. The reaction mixture is concentrated and acidified by 5 N HCl (1 mL), extracted with ethyl acetate. Combined organic layers are washed with water and brine, dried over

sodium sulfate. Concentration gives the title compound (93 mg) as a white solid. MS (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

The following compounds are made in a manner substantially similar to Example 350 using appropriate starting materials:

**Example 351**

**2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**

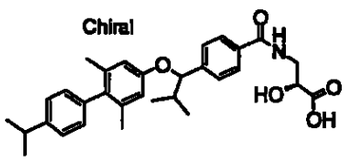



Chiral

MS (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

**Example 352**

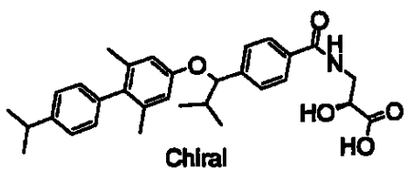
**2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**




MS (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

**Example 353**

**2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**




Chiral

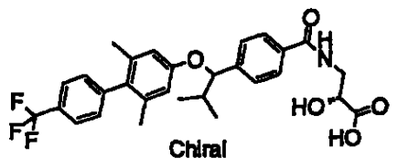
MS (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

**Example 354**

180

129

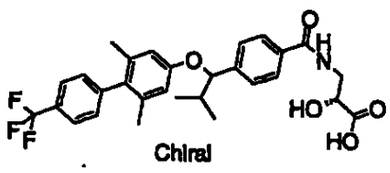
**3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid, Isomer 1**




MS (ES): 530.2 $[M+H]^+$.

**Example 355**

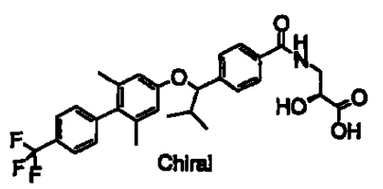
**3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid, Isomer 2**




MS (ES): 530.2 $[M+H]^+$.

**Example 356**

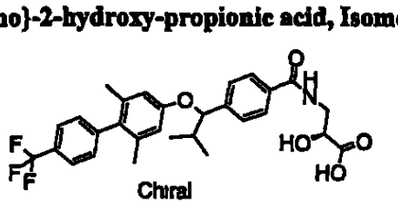
**3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid, Isomer 1**




MS (ES): 530.2 $[M+H]^+$.

**Example 357**

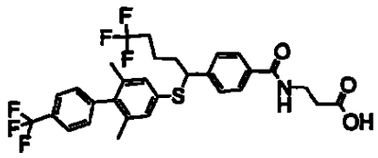
**3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid, Isomer 2**




MS (ES): 530.2 $[M+H]^+$.

**Example 358**

**Racemic 3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



**Step A. Racemic 4-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoic acid methyl ester**

A solution of the 4-bromo-3,5-dimethyl-benzenethiol (0.572 g, 2.26 mmol) and (R,S) 4-(5,5,5-trifluoro-1-hydroxy-pentyl)-benzoic acid methyl ester (0.500 g, 1.81 mmol) in toluene(10 mL) is degassed and filled with nitrogen three times. Tributylphosphine (0.670 mL, 2.72 mmol) is added to the reaction mixture under nitrogen at 0 °C, followed by addition of 1,1'-(azodicarbonyl)-dipiperidine (0.685 g, 2.72 mmol). The reaction mixture is allowed to warm to room temperature and stirred overnight, the mixture is concentrated and purified by flash column chromatography (0.424 g, 0.89 mmol).

**Step B. Racemic 4-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoic acid**

Racemic 4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoic acid methyl ester (0.424 g, 0.890 mmol) is dissolved in the tetrahydrofuran (2.5 mL) and sodium hydroxide (2.5 mL, 5N) is added. The reaction is monitored by HPLC, and upon complete conversion, the reaction is neutralized with hydrochloric acid (2.5 mL, 5N) and diluted with diethyl ether and water. The two phases are separated, and the organic layer is washed, dried, and concentrated. The title compound (0.380 g, 0.826 mmol) is used without further purification.

**Step C. Racemic 3-{4-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid ethyl ester**

Racemic 4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoic acid(0.190 g, 0.410 mmol), 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (0.0747 g, 0.430 mmol) and 4-methylmorpholine (0.050 mL, 0.430 mmol) are combined in anhydrous dichloromethane(2.0 mL) under nitrogen. The reaction is allowed to stir under

nitrogen at room temperature overnight. The beta alanine ethyl ester hydrochloride (0.0695 g, 0.450 mmol) and 4-methylmorpholine (0.100 mL, 0.860 mmol) is added to the reaction mixture and allowed to stir at room temperature. Some water (<10% volume) is added to help solubility. The reaction is monitored by HPLC, and upon complete consumption of the acid, the reaction is diluted with dichloromethane. The reaction is diluted with water and rinsed with 1N hydrochloric acid. Upon acidification, the two layers are separated. The organic layer is washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated. Flash column chromatography gave the title compound (0.200 g, 0.360 mmol).

**Step D. Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid ethyl ester**

To a solution of racemic 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid ethyl ester (0.200 g, 0.360 mmol) in toluene(2 mL) is added palladium tetrakis triphenylphosphine (0.0267 g, 0.020 mmol), 4-trifluoromethyl phenyl boronic acid(0.135 g, 0.720 mmol), and potassium fluoride (0.0416 g, 0.720 mmol). The reaction is purged with nitrogen three times and heated to reflux under nitrogen. At reflux, water (1.0 mL) is added to the reaction and the reaction is allowed to reflux under nitrogen. The reaction is monitored by HPLC, and upon completion, allowed to cool to room temperature. The reaction is diluted with ethyl acetate and celite is added, followed by water. This mixture is then filtered through a pad of celite. The solution is poured into a separatory funnel and the organic layer is washed with water and brine. The organic layer is dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The product is purified by flash column chromatography (0.150 g, 0.240 mmol).

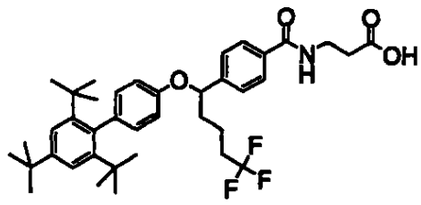
**Step E. Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**

Racemic 3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid ethyl ester (0.150 g, 0.240 mmol) is dissolved in tetrahydrofuran(1.0 mL) and sodium hydroxide(1.0 mL, 5N) is added. The reaction is monitored by HPLC, and upon complete conversion, the reaction is neutralized with hydrochloric acid (1.0 mL, 5N) and diluted with diethyl ether and water. The two

phases are separated, and the organic layer is washed, dried, and concentrated. The title compound is used without further purification. MS (ES): 596.3 [M-H]⁻.

**Example 359**

**Racemic 3-{4-[1-(2,4,6-tri-t-butyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid,**



**Step A. Racemic 4-[1-(4-Bromo-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoic acid methyl ester**

A solution of the 4-bromo-phenol (2.36 g, 13.61 mmol) and (R,S) 4-(5,5,5-trifluoro-1-hydroxy-pentyl)-benzoic acid methyl ester (3.00 g, 10.89 mmol) in toluene (50 mL) is degassed and filled with nitrogen three times. Tributylphosphine (4.03 mL, 16.34 mmol) is added to the reaction mixture under nitrogen at 0°C, followed by addition of 1,1'-(azodicarbonyl)-dipiperidine (4.12 g, 16.34 mmol). The reaction mixture is allowed to warm to room temperature and stirred overnight; the mixture is concentrated and purified by flash column chromatography (3.0 g, 6.96 mmol).

**Step B. Racemic 4-[1-(4-Bromo-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoic acid**

Racemic 4-[1-(4-bromo-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoic acid methyl ester (7.80 g, 18.1 mmol) is dissolved in the tetrahydrofuran (75 mL) and sodium hydroxide(25 mL, 5N) is added. The reaction is heated to reflux under nitrogen. The reaction is monitored by HPLC, and upon complete conversion, the reaction is neutralized with hydrochloric acid (25 mL, 5N) and diluted with diethyl ether and water. The two phases are separated, and the organic layer is washed, dried, and concentrated. The title compound (7.46 g, 16.24 mmol) is used without further purification.

**Step C. Racemic 3-{4-[1-(4-Bromo-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester**

Racemic 4-[1-(4-bromo-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoic acid (7.46 g, 17.89 mmol), 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine (3.23 g, 18.43 mmol) and 4-methylmorpholine (2.07 mL, 18.78 mmol) are combined in anhydrous dichloromethane

(100 mL) under nitrogen. The reaction is allowed to stir under nitrogen at room temperature overnight. Beta alanine methyl ester hydrochloride (2.76 g, 19.68 mmol) and 4-methylmorpholine (4.14 mL, 37.56 mmol) is added to the reaction mixture and allowed to stir at room temperature. Some water (<10% volume) is added to help solubility. The reaction is monitored by HPLC, and upon complete consumption of the acid, the reaction is diluted with dichloromethane. The reaction is diluted with water and rinsed with 1N hydrochloric acid. Upon acidification, the two layers are separated. The organic layer is washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and concentrated. Flash column chromatography gave the title compound (7.07 g, 14.1 mmol).

**Step D. Racemic 3-(4-{5,5,5-Trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester**

To a solution of racemic 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (2.20 g, 4.38 mmol) in dimethyl sulfoxide(15 mL) is added [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II), complex with dichloromethane (1:1) (0.178 g, 0.022 mmol), bis(pinnocalado)diborane (2.22 g, 8.76 mmol), and potassium acetate(0.860 g, 8.76 mmol). The reaction is purged with nitrogen three times and heated to reflux under nitrogen. The reaction is monitored by HPLC, and upon completion, allowed to cool to room temperature. The reaction is diluted with ethyl acetate and celite is added, followed by water. This mixture is then filtered through a pad of celite. The solution is poured into a separatory funnel and the organic layer is washed with water and brine. The organic layer is dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The product is purified by flash column chromatography (1.78 g, 3.24 mmol).

**Step E. Racemic 3-{4-[1-(2,4,6-tri-t-butyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester**

To a solution of racemic 3-(4-{5,5,5-Trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester(0.300 g, 0.550 mmol) in toluene(3.0 mL) is added palladium tetrakis triphenylphosphine(0.0316 g, 0.030 mmol), 2-bromo-1,3,5-tri-tert-butyl-benzene (0.353 g, 1.09 mmol), and potassium fluoride(0.063 g, 1.09 mmol). The reaction is purged with nitrogen three times and heated to reflux under nitrogen. At reflux, water (1.0 mL) is

added to the reaction and the reaction is allowed to reflux under nitrogen. The reaction is monitored by HPLC, and upon completion, allowed to cool to room temperature. The reaction is diluted with ethyl acetate and celite is added, followed by water. This mixture is then filtered through a pad of celite. The solution is poured into a separatory funnel and the organic layer is washed with water and brine. The organic layer is dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The product is purified by flash column chromatography (0.333 g, 0.500 mmol).

**Step F. Racemic 3-{4-[1-(2,4,6-tri-t-butyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**

Racemic 3-{4-[1-(2,4,6-tri-t-butyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester (0.333 g, 0.500 mmol) is dissolved in tetrahydrofuran(3.0 mL) and sodium hydroxide(3.0 mL, 5N) is added. The reaction is monitored by HPLC, and upon complete conversion, the reaction is neutralized with hydrochloric acid(3.0 mL, 5N) and diluted with diethyl ether and water. The two phases are separated, and the organic layer is washed, dried, and concentrated. The title compound is used without further purification. MS (ES): 652.2 $[M-H]^-$.

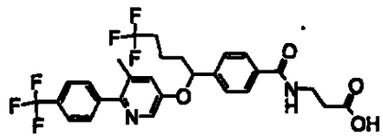
**Example 360**

**3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 361**

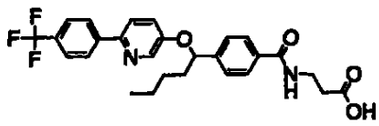
**3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2**



The title compounds are prepared in a manner substantially similar to Example 1 starting from 4-(5,5,5-trifluoro-1-hydroxy-pentyl)-benzoic acid methyl ester and 5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-ol (Preparation 34). The isomers are resovled by methods described herein or known to one skilled in the art. Isomer 1 MS: 567.3 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS: 567.3 $[M-H]^-$.

**Example 362**

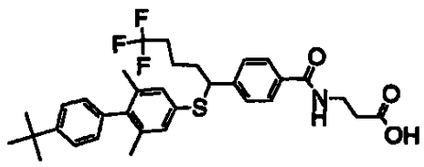
**Racemic 3-(4-{1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 62 starting from 3-{4-[1-(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-trifluoromethyl phenyl boronic acid. MS: 499.2 $[M-H]^-$.

**Example 363**

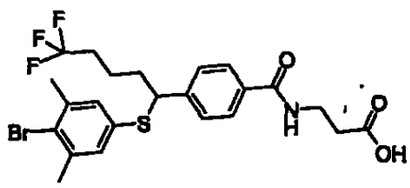
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 358 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-tert-butyl phenyl boronic acid. MS: 584.2 $[M-H]^-$.

**Example 364**

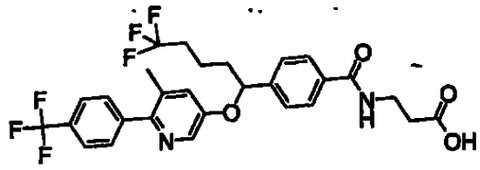
**Racemic 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 358 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester. MS: 531.2 $[M-H]^-$.

**Example 365**

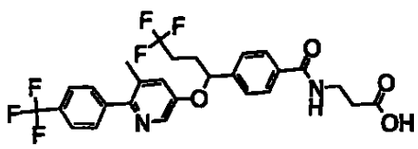
**Racemic 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 1 starting from 4-(5,5,5-trifluoro-1-hydroxy-pentyl)-benzoic acid methyl ester and 5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-ol (Preparation 34). MS: 567.3 [M-H]$^-$.

**Example 366**

**Racemic 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 1 starting from 3-[4-(4,4,4-trifluoro-1-hydroxy-butyl)-benzoylamino]-propionic acid methyl ester and 5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-ol(Preparaton 34). MS: 553.3 [M-H]$^-$.

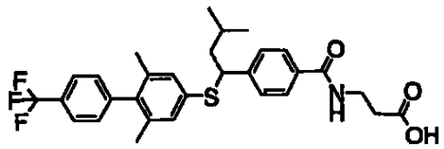
**Example 367**

**3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 368**

**3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 358 starting from enatiomerically purified 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-3-

methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-trifluoromethyl phenyl boronic acid. Isomer 1 MS: 542.2 [M-H]⁻; Isomer 2 MS: 542.2 [M-H]⁻.

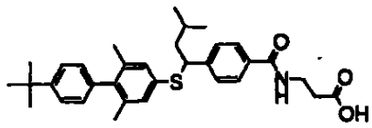
**Example 369**

**3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 370**

**3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 367 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-tert-butyl phenyl boronic acid. Isomer 1 MS: 530.2 [M-H]⁻; Isomer 2 MS: 530.2 [M-H]⁻.

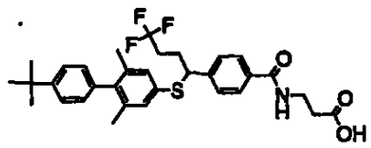
**Example 371**

**3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 372**

**3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



The title compounds are prepared in a manner substantially similar to Example 367 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-tert-butyl phenyl boronic acid. Isomer 1 MS: 570.2 [M-H]⁻; Isomer 2 MS: 570.2 [M-H]⁻.

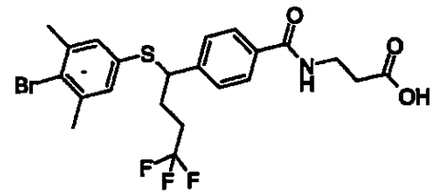
**Example 373**

**3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 374**

**3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



The title compounds are prepared in a manner substantially similar to Example 358 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester. Isomer 1 MS: 517.3 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS: 517.3 $[M-H]^-$.

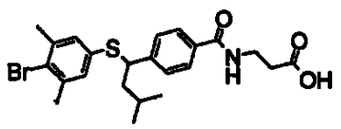
**Example 375**

**3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 376**

**3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



The title compounds are prepared in a manner substantially similar to Example 358 starting from enatiomers of 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester. Isomer 1 MS: 477.2 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS: 477.2 $[M-H]^-$.

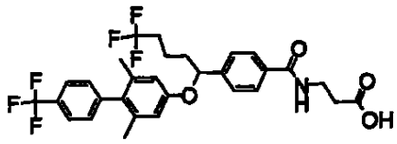
**Example 377**

**3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

and

**Example 378**

**3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



The title compounds are prepared in a manner substantially similar to Example 1 starting from 4-(6,6,6-trifluoro-1-hydroxy-hexyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol. The isomers are resovled by methods described herein or known to one skilled in the art. Isomer 1 MS: 580.2 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS: 580.2 $[M-H]^-$.

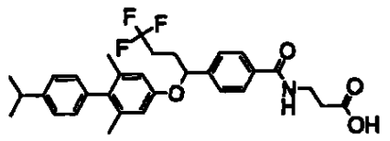
**Example 379**

**3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

and

**Example 380**

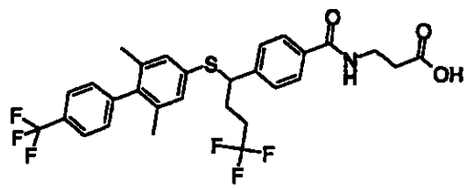
**3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



The title compounds are prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from enatiomers of 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-isopropyl phenyl boronic acid. Isomer 1 MS: 540.2 $[M-H]^-$, Isomer 2 MS: 540.2 $[M-H]^-$.

**Example 381**

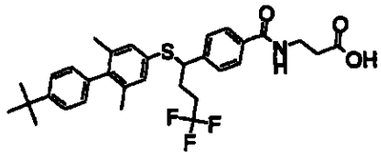
**Racemic 3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 358 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-trifluoromethyl phenyl boronic acid. MS: 582.3 [M-H]⁻.

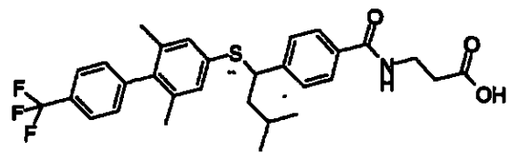
**Example 382**

**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 358 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-tert-butyl phenyl boronic acid. MS: 570.2 [M-H]⁻.

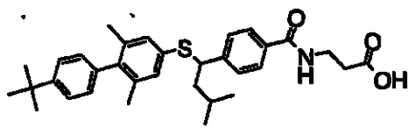
**Example 383**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 358 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-trifluoromethyl phenyl boronic acid. MS: 542.2 [M-H]⁻.

**Example 384**

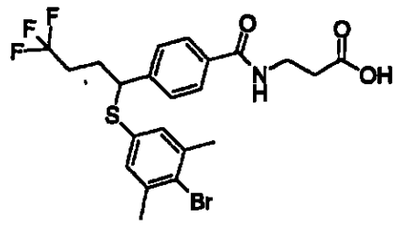
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 358 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-tert-butyl phenyl boronic acid. MS: 530.2 [M-H]⁻.

**Example 385**

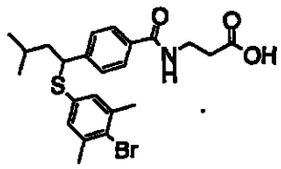
**Racemic 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 358 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester. MS: 517.3 [M-H]⁻.

**Example 386**

**Racemic 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



. The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 358 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester. MS: 477.2 [M-H]⁻.

**Example 387**

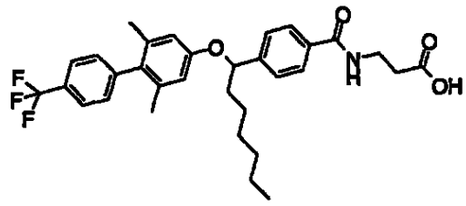
**3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

193
192

**Example 388**

**3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



The title compounds are prepared in a manner substantially similar to Example 1 starting from 4-(1-hydroxy-heptyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol. The isomers are resovled by methods described herein or known to one skilled in the art. Isomer 1 MS: 554.3 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS: 554.3 $[M-H]^-$.

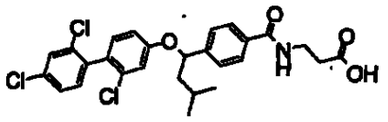
**Example 389**

**3-{4-[3-methyl-1-(2,2',4'-trichloro-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 390**

**3-{4-[3-methyl-1-(2,2',4'-trichloro-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, isomer 2**



The title compounds are prepared in a manner substantially similar to Example 24 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-3-chloro-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 2,4-dichlorophenyl boronic acid. The isomers are resovled by methods described herein or known to one skilled in the art. Isomer 1 MS: 533.2 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS: 533.2 $[M-H]^-$.

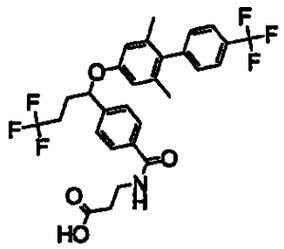
**Example 391**

**3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 392**

**3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



The title compounds are prepared in a manner substantially similar to Example 1 starting from 4-(4,4,4-trifluoro-1-hydroxy-butyl)-benzoic acid methyl ester and 2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol. The isomers are resovled by methods described herein or known to one skilled in the art. Isomer 1 MS: 566.3 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS: 566.3 $[M-H]^-$.

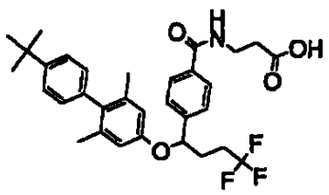
**Example 393**

**3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 394**

**3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



The title compounds are prepared in a manner substantially similar to Example 1 starting from 4-(4,4,4-trifluoro-1-hydroxy-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol. The isomers are resovled by methods described herein or known to one skilled in the art. Isomer 1 MS: 554.2 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS: 554.2 $[M-H]^-$.

**Example 395**

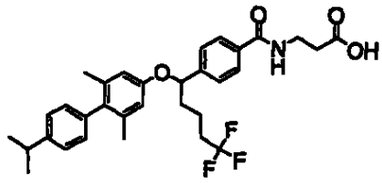
**3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

195
194

**Example 396**

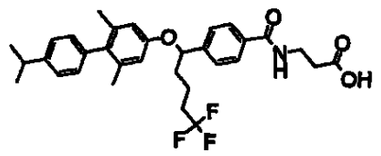
**3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



The title compounds are prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-isopropyl phenyl boronic acid. Isomer 1 MS: 554.2 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS: 554.2 $[M-H]^-$.

**Example 397**

**Racemic 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-isopropyl phenyl boronic acid. MS: 554.2 $[M-H]^-$.

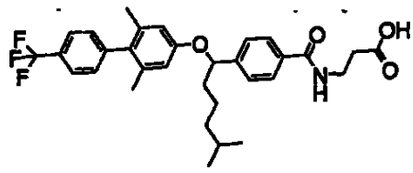
**Example 398**

**3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-5-methyl-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 399**

**3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-5-methyl-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



The title compounds are prepared in a manner substantially similar to Example 1 starting from 4-(1-hydroxy-5-methyl-hexyl)-benzoic acid methyl ester and 2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol. The isomers are resovled by methods described herein or known to one skilled in the art. Isomer 1 MS:554.2 [M-H]$^-$; Isomer 2 MS:554.2[M-H]$^-$.

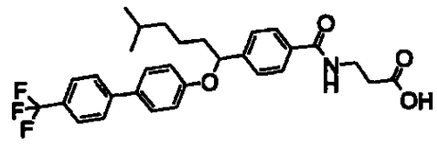
**Example 400**

**3-{4-[5-methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 401**

**3-{4-[5-methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



The title compounds are prepared in a manner substantially similar to Example 1 starting from 4-(1-hydroxy-5-methyl-hexyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol. The isomers are resovled by methods described herein or known to one skilled in the art. Isomer 1 MS: 526.2 [M-H]$^-$; Isomer 2 MS: 526.2 [M-H]$^-$.

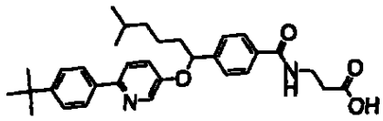
**Example 402**

**3-(4-{1-[6-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-5-methyl-hexyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 403**

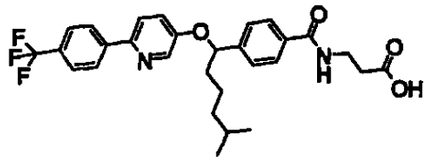
**3-(4-{1-[6-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-5-methyl-hexyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2**



The title compounds are prepared in a manner substantially similar to Example 62 starting from 3-{4-[1-(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-5-methyl-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-tert-butyl phenyl boronic acid. Isomer 1 MS: 515.2 [M-H]$^-$; Isomer 2 MS: 515.2 [M-H]$^-$.

**Example 404**

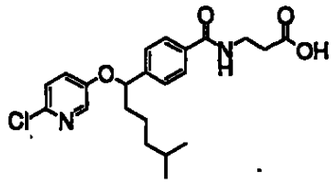
**Racemic 3-(4-{5-methyl-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-hexyl}-benzoylamino)-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 62 starting from 3-{4-[1-(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-5-methyl-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-trifluoromethyl phenyl boronic acid. MS: 527.2[M-H]$^-$.

**Example 405**

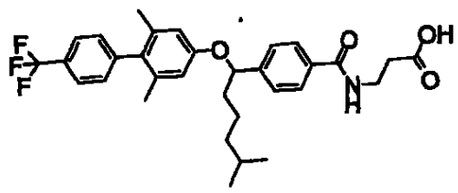
**Racemic 3-{4-[1-(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-5-methyl-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 62 starting from 3-{4-[1-(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-5-methyl-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester. MS: 417.3 [M-H]$^-$.

**Example 406**

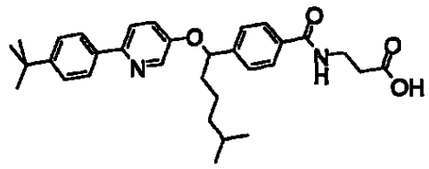
**Racemic 3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-5-methyl-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 1 starting from 4-(1-hydroxy-5-methyl-hexyl)-benzoic acid methyl ester and 2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol. MS: 554.2 [M-H]⁻.

**Example 407**

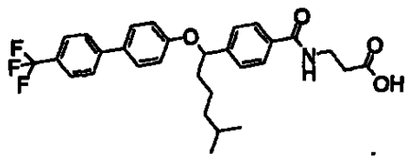
**Racemic 3-(4-{1-[6-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-5-methyl-hexyl}-benzoylamino)-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 62 starting from 3-{4-[1-(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-5-methyl-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-tert-butyl phenyl boronic acid. MS: 515.2 [M-H]⁻.

**Example 408**

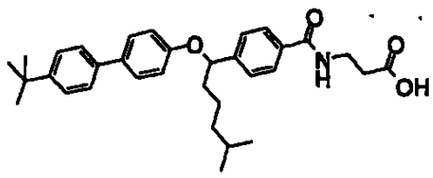
**Racemic 3-{4-[5-methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 1 starting from 4-(1-hydroxy-5-methyl-hexyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol. MS: 526.2 [M-H]⁻.

**Example 409**

**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxy)-5-methyl-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 1 starting from 4-(1-hydroxy-5-methyl-hexyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tert-butyl-biphenyl-4-ol. MS: 514.2 $[M-H]^-$.

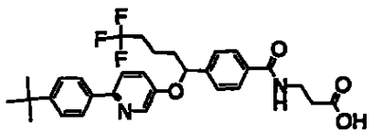
**Example 410**

**3-(4-{1-[6-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-5,5,5-trifluoro-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 411**

**3-(4-{1-[6-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-5,5,5-trifluoro-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2**



The title compounds are prepared in a manner substantially similar to Example 62 starting from 4-[1-(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoic acid methyl ester and 4-tert-butyl phenyl boronic acid. Isomer 1 MS: 541.3 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS: 541.3 $[M-H]^-$.

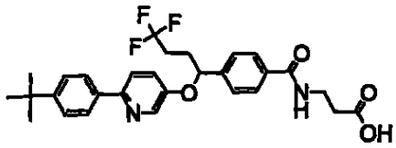
**Example 412**

**3-(4-{1-[6-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-4,4,4-trifluoro-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 413**

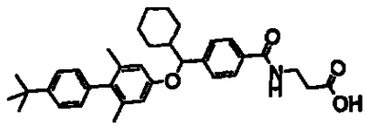
**3-(4-{1-[6-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-4,4,4-trifluoro-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2**



The title compounds are prepared in a manner substantially similar to Example 62 starting from 4-[1-(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoic acid methyl ester and 4-tert-butyl phenyl boronic acid. Isomer 1 MS: 527.2 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS: 527.2 $[M-H]^-$.

**Example 414**

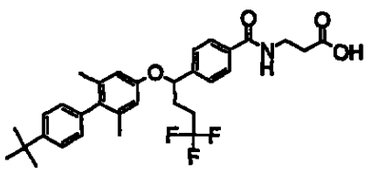
**Racemic 3-{4-[(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-cyclohexyl-methyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 1 starting from 4-(cyclohexyl-hydroxy-methyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tert-butyl-biphenyl-4-ol. MS: 540.3 $[M-H]^-$.

**Example 415**

**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 1 starting from 4-(4,4,4-trifluoro-1-hydroxy-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-tert-butyl-biphenyl-4-ol. MS: 554.2 $[M-H]^-$.

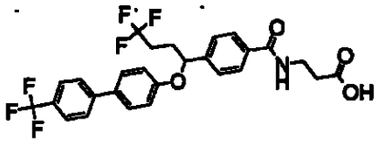
**Example 416**

**3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 417**

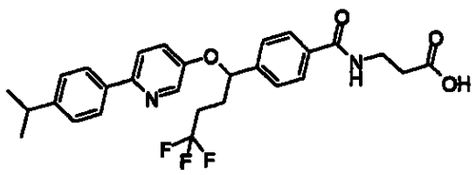
**3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



The title compounds are prepared in a manner substantially similar to Example 1 starting from 4-(4,4,4-trifluoro-1-hydroxy-butyl)-benzoic acid methyl ester and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol. The isomers are resovled by methods described herein or known to one skilled in the art. Isomer 1 MS: 538.3 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS: 538.3 $[M-H]^-$.

**Example 418**

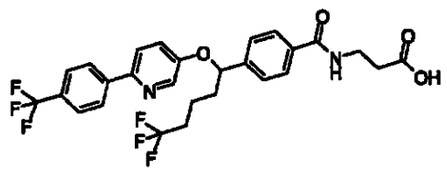
**Racemic 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[6-(4-isopropyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 62 starting from 4-[1-(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoic acid methyl ester and 4-isopropyl phenyl boronic acid. MS: 513.2 $[M-H]^-$.

**Example 419**

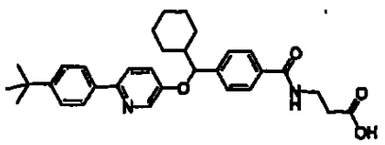
**Racemic 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 62 starting from 4-[1-(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoic acid methyl ester and 4-trifluoromethyl phenyl boronic acid. MS: 553.3 $[M-H]^-$.

**Example 420**

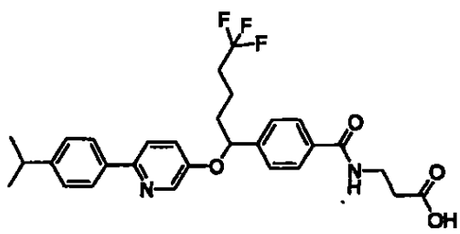
**Racemic 3-(4-{[6-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-cyclohexyl-methyl}-benzoylamino)-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 62 starting from 4-[(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-cyclohexyl-methyl]-benzoic acid methyl ester and 4-tert-butyl phenyl boronic acid. MS: 513.2 [M-H]⁻.

**Example 421**

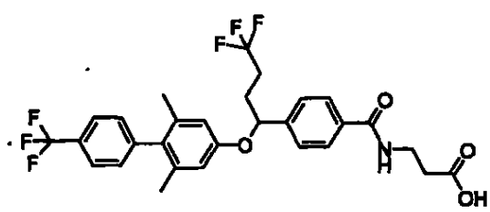
**Racemic 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[6-(4-isopropyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 62 starting from 4-[1-(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoic acid methyl ester and 4-isopropyl phenyl boronic acid. MS: 527.2 [M-H]⁻.

**Example 422**

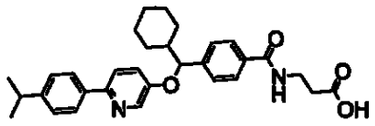
**Racemic 3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-trifluoromethyl phenyl boronic acid. MS: 566.2 [M-H]⁻.

**Example 423**

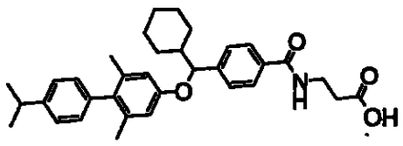
**Racemic 3-(4-{cyclohexyl-[6-(4-isopropyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-methyl}-benzoylamino)-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 62 starting from 4-[(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-cyclohexyl-methyl]-benzoic acid methyl ester and 4-isopropyl phenyl boronic acid. MS: 499.2 $[M-H]^-$.

**Example 424**

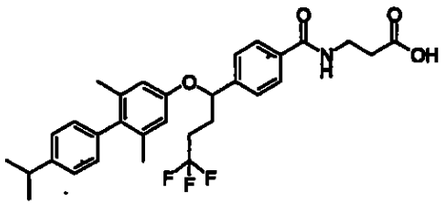
**Racemic 3-{4-[cyclohexyl-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-methyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-cyclohexyl-methyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-isopropyl phenyl boronic acid. MS: 526.2 $[M-H]^-$.

**Example 425**

**Racemic 3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-isopropyl phenyl boronic acid. MS: 540.3 $[M-H]^-$.

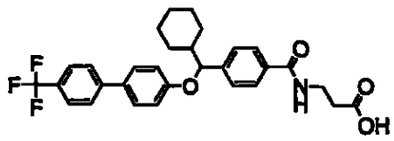
**Example 426**

**3-{4-[cyclohexyl-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-methyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 427**

**3-{4-[cyclohexyl-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-methyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[(4-bromo-phenoxy)-cyclohexyl-methyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-trifluoromethyl phenyl boronic acid. The isomers are resovled by methods described herein or known to one skilled in the art. Isomer 1 MS: 524.3 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS: 524.3 $[M-H]^-$.

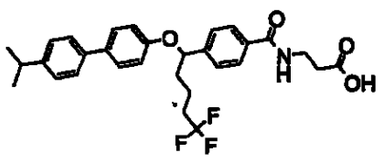
**Example 428**

**3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 429**

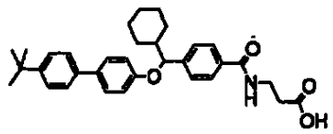
**3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-isopropyl phenyl boronic acid. The isomers are resovled by methods described herein or known to one skilled in the art. Isomer 1 MS: 526.2 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS: 526.2 $[M-H]^-$.

**Example 430**

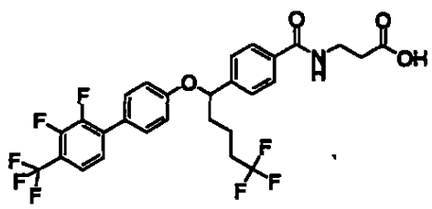
**Racemic 3-{4-[(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxy)-cyclohexyl-methyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[(4-bromo-phenoxy)-cyclohexyl-methyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-tert-butyl phenyl boronic acid. MS: 512.3 [M-H]⁻.

**Example 431**

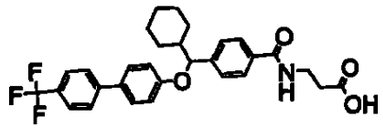
**Racemic 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(2'-3'-fluoro-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 359 starting from 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester and 1-bromo-2,3-difluoro-4-trifluoromethyl-benzene. MS: 588.3 [M-H]⁻.

**Example 432**

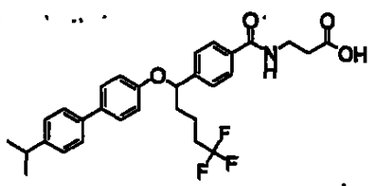
**Racemic 3-{4-[cyclohexyl-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-methyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[(4-bromo-phenoxy)-cyclohexyl-methyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-trifluoromethyl phenyl boronic acid. MS: 524.3 [M-H]⁻.

**Example 433**

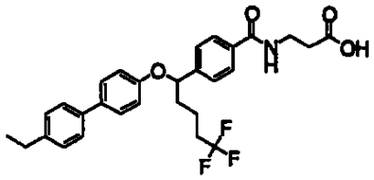
**Racemic 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-isopropyl phenyl boronic acid. MS: 526.2 $[M-H]^-$.

**Example 434**

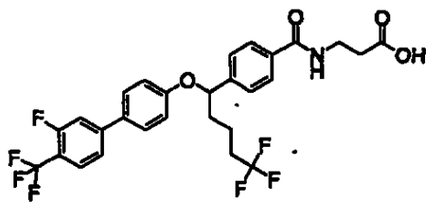
**Racemic 3-{4-[1-(4'-ethyl-biphenyl-4-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-ethyl phenyl boronic acid. MS: 572.3 $[M-H]^-$.

**Example 435**

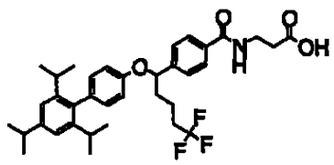
**Racemic 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 359 starting from 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester and 4-bromo-2-fluoro-1-trifluoromethyl-benzene. MS: 570.2 $[M-H]^-$.

**Example 436**

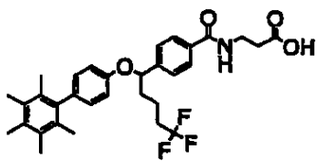
**Racemic 3-{4-[1-(2,4,6-triisopropyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 359 starting from 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester and 2-bromo-1,3,5-triisopropyl-benzene. MS: 610.2 [M-H]$^-$.

**Example 437**

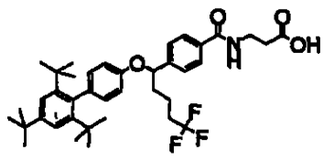
**Racemic 3-{4-[1-(2,3,4,5,6-pentamethyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 359 starting from 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester and 1-bromo-2,3,4,5,6-pentamethyl-benzene. MS: 554.2 [M-H]$^-$.

**Example 438**

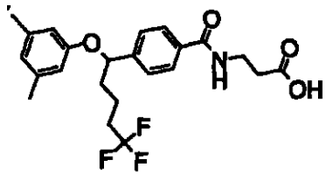
**Racemic 3-{4-[1-(2,4,6-tri-t-butyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 359 starting from 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid methyl ester and 2-bromo-1,3,5-tri-tert-butyl-benzene. MS: 652.2 [M-H]$^-$.

**Example 439**

**Racemic 3-{4-[1-(3,5-dimethyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester. MS: 436.2 $[M-H]^-$.

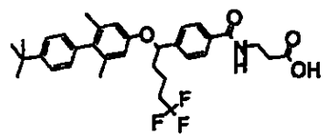
**Example 440**

**3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 441**

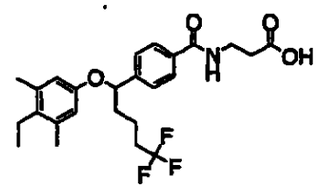
**3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, isomer 2**



The title compounds are prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-tert-butyl phenyl boronic acid. Isomer 1 MS: 568.2 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS: 568.2 $[M-H]^-$.

**Example 442**

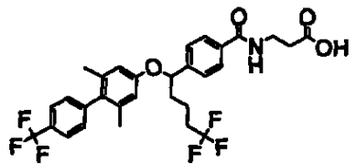
**Racemic 3-{4-[1-(4-ethyl-3, 5-dimethyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and ethyl boronic acid. MS: 464.2 [M-H]⁻.

**Example 443**

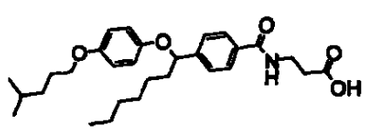
**Racemic 3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-trifluoromethyl phenyl boronic acid. MS: 580.3 [M-H]⁻.

**Example 444**

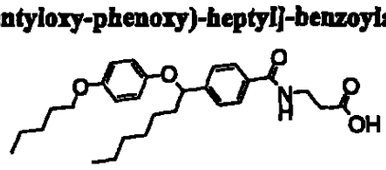
**Racemic 3-(4-{1-[4-(4-methyl-pentyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 92 starting from 3-{4-[1-(4-hydroxy-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 1-bromo-4-methyl-pentane. MS: 484.2 [M-H]⁻.

**Example 445**

**Racemic 3-{4-[1-(4-pentyloxy-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 92 starting from 3-{4-[1-(4-hydroxy-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 1-bromo-pentane. MS: 468.2 [M-H]⁻.

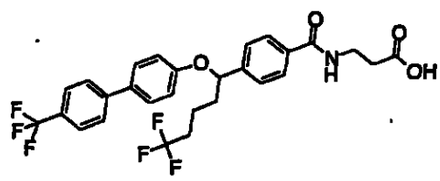
**Example 446**

**3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 447**

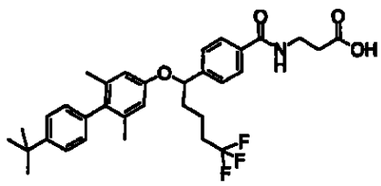
**3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-trifluoromethyl phenyl boronic acid. Isomer 1 MS: 552.2 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS: 552.2 $[M-H]^-$.

**Example 448**

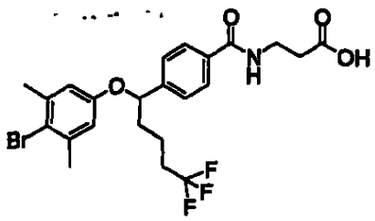
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-tert-butyl phenyl boronic acid. MS: 568.2 $[M-H]^-$.

**Example 449**

**Racemic 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester. MS: 516 $[M-H]^-$.

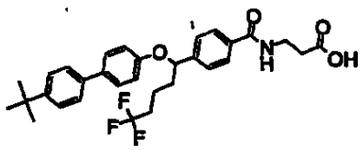
**Example 450**

**3-{4-[1-(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 451**

**3-{4-[1-(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2**



The title compounds are prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-tert-butyl phenyl boronic acid. Isomer 1 MS: 540.3 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS: 540.3 $[M-H]^-$.

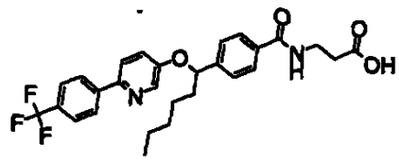
**Example 452**

**3-(4-{1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-hexyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 453**

**3-(4-{1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-hexyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2**



The title compounds are prepared in a manner substantially similar to Example 62 starting from 3-{4-[1-(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-trifluoromethyl phenyl boronic acid. Isomer 1 MS: 513.3 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS: 513.3 $[M-H]^-$.

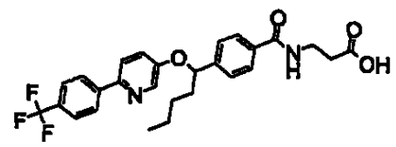
**Example 454**

**3-(4-{1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1**

**and**

**Example 455**

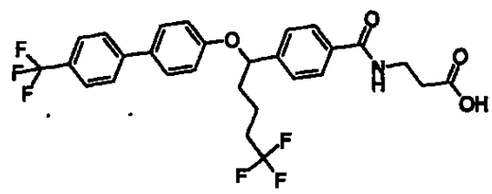
**3-(4-{1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2**



The title compounds are prepared in a manner substantially similar to Example 62 starting from 3-{4-[1-(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-trifluoromethyl phenyl boronic acid. Isomer 1 MS: 499.2 $[M-H]^-$; Isomer 2 MS: 499.2 $[M-H]^-$.

**Example 456**

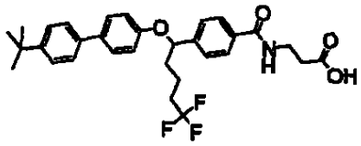
**Racemic 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-trifluoromethyl phenyl boronic acid. MS: 552.2[M-H]⁻.

**Example 457**

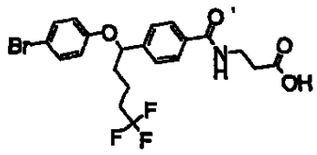
**Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester and 4-tert-butyl phenyl boronic acid. MS: 540.3[M-H]⁻.

**Example 458**

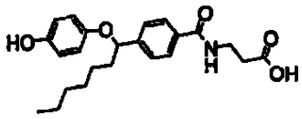
**Racemic 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid**



The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 128 starting from 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester. MS: 488 [M-H]⁻.

**Example 459**

**Racemic 3-{4-[1-(4-hydroxy-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid**



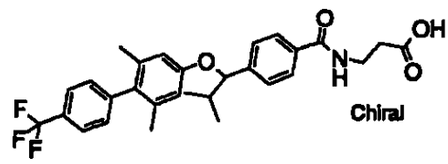
The title compound is prepared in a manner substantially similar to Example 92 starting from 3-{4-[1-(4-hydroxy-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid methyl ester. MS: 398.3 [M-H]⁻.

**Example 460**

**3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, isomer 1**

**Example 461**

**3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, isomer 1**



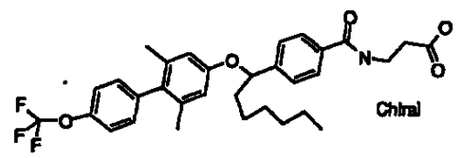

The racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid is resolved on a Chiralpak OJ-H column (0.46 x 15 cm) with a flow rate of 0.6mL/min. and detection at 250nm. Elute with Methanol and concentrate the fractions to provide a purified enantiomer ester isomer 1 (100 % ee) and enantiomer ester isomer 2 (99.3 % ee). Hydrolysis of the purified enantiomer of the ester provided the title compound as a white solid. The structure was confirmed by proton NMR.

**Example 462**

**3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, isomer 1**

**Example 463**

**3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, isomer 1**




The racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid is resolved on a Chiralpak OJ-H column (0.46 x 15 cm) with a flow rate of 0.6mL/min. and detection at 250nm. Elute with Methanol and concentrate the fractions to provide a purified enantiomer ester isomer 1 (100 % ee) and enantiomer ester isomer 2 (99.2 % ee). Hydrolysis of the purified enantiomer of the ester

provided the title compound as a white solid. The structure was confirmed by proton NMR.

The compound of Formula I is preferably formulated in a unit dosage form prior to administration. Therefore, yet another embodiment of the present invention is a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I and one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients.

The present pharmaceutical compositions are prepared by known procedures using well-known and readily available ingredients. In making the formulations of the present invention, the active ingredient (Formula I compound) will usually be mixed with a carrier, or diluted by a carrier, or enclosed within a carrier which may be in the form of a capsule, sachet, paper or other container. When the carrier serves as a diluent, it may be a solid, semisolid or liquid material that acts as a vehicle, excipient, or medium for the active ingredient. Thus, the compositions can be in the form of tablets, pills, powders, lozenges, sachets, cachets, elixirs, suspensions, emulsions, solutions, syrups, aerosol (as a solid or in a liquid medium), soft and hard gelatin capsules, suppositories, sterile injectable solutions and sterile packaged powders.

Some examples of suitable carriers, excipients, and diluents include lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, mannitol, starches, gum acacia, calcium phosphate, alginates, tragacanth, gelatin, calcium silicate, microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, cellulose, water syrup, methyl cellulose, methyl and propylhydroxybenzoates, talc, magnesium stearate and mineral oil. The formulations can additionally include lubricating agents, wetting agents, emulsifying and suspending agents, preserving agents, sweetening agents or flavoring agents. The compositions of the invention may be formulated so as to provide quick, sustained or delayed release of the active ingredient after administration to the patient.

The compositions of the present invention may be formulated in sustained release form to provide the rate controlled release of any one or more of the components or active ingredients to optimize the therapeutic effects, i.e., antihistaminic activity and the like. Suitable dosage forms for sustained release include layered tablets containing layers of varying disintegration rates or controlled release polymeric matrices impregnated with the active components and shaped in tablet form or capsules containing such impregnated or encapsulated porous polymeric matrices.

Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions. As an example may be mentioned water or water-propylene glycol solutions for parenteral injections or addition of sweeteners and opacifiers for oral solutions, suspensions and emulsions. Liquid form preparations may also include solutions for intranasal administration.

Aerosol preparations suitable for inhalation may include solutions and solids in powder form, which may be in combination with a pharmaceutically acceptable carrier such as inert compressed gas, e.g. nitrogen.

For preparing suppositories, a low melting wax such as a mixture of fatty acid glycerides such as cocoa butter is first melted, and the active ingredient is dispersed homogeneously therein by stirring or similar mixing. The molten homogeneous mixture is then poured into convenient sized molds, allowed to cool and thereby solidify.

Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for either oral or parenteral administration, Such liquid forms include solutions, suspensions and emulsions.

The compounds of the invention may also be deliverable transdermally. The transdermal compositions may take the form of creams, lotions, aerosols and/or emulsions and can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as a re conventional in the art for this purpose.

Preferably the compound is administered orally.

Preferably, the pharmaceutical preparation is in a unit dosage form. In such form, the preparation is subdivided into suitably sized unit doses containing appropriate quantities of the active components, e.g., an effective amount to achieve the desired purpose.

The quantity of the inventive active composition in a unit dose of preparation may be generally varied or adjusted from about 0.01 milligrams to about 1,000 milligrams, preferably from about 0.01 to about 950 milligrams, more preferably from about 0.01 to about 500 milligrams, and typically from about 1 to about 250 milligrams, according to the particular application. The actual dosage employed may be varied depending upon the patient's age, sex, weight and severity of the condition being treated. Such techniques

are well known to those skilled in the art. Generally, the human oral dosage form containing the active ingredients can be administered 1 or 2 times per day.

There is increasing evidence that glucagon plays an important role in glucose homeostasis. Compounds of Formula I are effective as antagonists or inverse agonists of the glucagon receptor, and thus inhibit the activity of the glucagon receptor. More particularly, these compounds are selective antagonists or inverse agonists of the glucagon receptor. As selective antagonists or inverse agonists, the compounds of Formula I are useful in the treatment of diseases, disorders, or conditions responsive to the inactivation of the glucagon receptor, including but not limited to diabetic and other glucagon related disorder. It is postulated that selective antagonists or inverse agonists of the glucagon receptor will lower plasma glucose levels and thus prevent or treat diabetic and other glucagon related metabolic disorders.

## PHARMACOLOGICAL METHODS

In the following section binding assays as well as functional assays useful for evaluating the efficiency of the compounds of the invention are described.

Binding of compounds to the glucagon receptor may be determined in a competition binding assay using the cloned human glucagon receptor, and selectivity against the hGlp1 receptor. Antagonism may be determined as the ability of the compounds to inhibit the amount of cAMP formed in in the assay in the presence of 5 nM glucagon.

**Glucagon Receptor (hGlucR) Binding Assay**

The receptor binding assay used cloned human glucagon receptor (Lok S, Kuijper JL, Jelinek LJ, Kramer JM, Whitmore TE, Sprecher CA, Mathewes S, Grant FJ, Biggs SH, Rosenberg GB, et al.Gene 140 (2), 203-209 (1994)) isolated from 293HEK membranes. The hGlucR cDNA was subcloned into the expression plasmid phD (Trans-activated expression of fully gamma-carboxylated recombinant human protein C, an antithrombotic factor. Grinnell, B.W., Berg, D.T., Walls, J. and Yan, S.B. Bio/Technology 5: 1189-1192 (1987)). This plasmid DNA was transfected into 293 HEK cells and selected with 200 ug/mL Hygromycin.

Crude plasma membranes are prepared using cells from suspension culture. The cells are lysed on ice in hypotonic buffer containing 25 mM Tris HCL, pH 7.5, 1 mM MgCl2, DNAse1, 20 u/mL, and Roche Complete Inhibitors-without EDTA. The cell

suspension is homogenized with a glass dounce homogenizer using a Teflon pestle for 25 strokes. The homogenate is centrifuged at 4 degrees C at 1800 x g for 15 mins. The supernate is collected and the pellet is resuspended in hypotonic buffer and rehomogenized. The mixture is centrifuged at 1800 x g for 15 mins. The second supernate is combined with the first supernate. The combined supernates are recentrifuged at 1800 x g for 15 mins to clarify. The clarified supernate is transferred to high speed tubes and centrifuged at 25000 x g for 30 minutes at 4 degrees C. The membrane pellet is resuspended in homogenization buffer and stored as frozen aliquots at –80 degree C freezer until needed.

Glucagon is radioiodinated by I-125-lactoperoxidase procedure and purified by reversed phase HPLC at Perkin-Elmer/NEN (NEX207). The specific activity is 2200 Ci/mmol. Kd determination is performed by homologous competition instead of saturation binding due to high propanol content in the I-125 glucagon material. The Kd is estimated to be 3 nM and is used to calculate Ki values for all compounds tested.

The binding assays are carried out using a Scintillation Proximity Assay (Amersham) with WGA beads previously blocked with 1% fatty acid free BSA (ICN). The binding buffer contains 25 mM Hepes, pH 7.4, 2.5 mM CaCl2, 1 mM MgCl2, 0.1% fatty acid free BSA, (ICN), 0.003% tween-20, and Roche Complete Inhibitors without EDTA. Glucagon is dissolved in 0.01 N HCl at 1 mg/mL and immediately frozen at –80 degrees C in 30 ul aliquots. The glucagon aliquot is diluted and used in binding assays within an hour. Test compounds are dissolved in DMSO and serially diluted in DMSO. 10 ul diluted compounds or DMSO is transferred into Corning 3632, opaque clear bottom assay plates containing 90 ul assay binding buffer or cold glucagon (NSB at 1 uM final). 50 ul of I-125 glucagon (0.15 nM final in reaction), 50 ul of membranes (300 ug/well), and 40 ul of WGA beads (150 ugs/well) are added, covered, and mixed end over end. Plates are read with a MicroBeta after 14 hours of settling time at room temp.

Results are calculated as a percent of specific I-125-glucagon binding in the presence of compound. The absolute EC50 dose of compound is derived by non-linear regression of percent specific binding of I-125-glucagon vs. the dose of compound added. The EC50 dose is converted to Ki using the Cheng-Prusoff equation (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

218
219

**Glucagon –Like – Peptide 1 (Glp1-R) Receptor Binding Assay**

The receptor binding assay used cloned human glucagon-like peptide 1 receptor (hGlp1-R). (Graziano MP, Hey PJ, Borkowski D, Chicchi GG, Strader CD, Biochem Biophys Res Commun. 1993 Oct 15;196(1):141-6) isolated from 293HEK membranes. The hGlp1-R cDNA was subcloned into the expression plasmid phD (Trans-activated expression of fully gamma-carboxylated recombinant human protein C, an antithrombotic factor. Grinnell, B.W., Berg, D.T., Walls, J. and Yan, S.B. Bio/Technology 5: 1189-1192 (1987)). This plasmid DNA was transfected into 293 HEK cells and selected with 200 ug/mL Hygromycin.

Crude plasma membrane is prepared using cells from suspension culture. The cells are lysed on ice in hypotonic buffer containing 25 mM Tris HCl, pH 7.5, 1 mM MgCl2, DNAse, 20 u/mL, and Roche Complete Inhibitors without EDTA. The cell suspension is homogenized with a glass dounce homogenizer using a Teflon pestle for 25 strokes. The homogenate is centrifuged at 4 degrees C at 1800 x g for 15 mins. The supernate is collected and the pellet is resuspended in hypotonic buffer and rehomogenized. The mixture is centrifuged at 1800 x g for 15 mins. The second supernate is combined with the first supernate. The combined supernates are recentrifuged at 1800 x g for 15 mins to clarify. The clarified supernate is transferred to high speed tubes and centrifuged at 25000 x g for 30 minutes at 4 degrees C. The membrane pellet is resuspended in homogenization buffer and stored as frozen aliquots in –80 degree C freezer until use.

Glucagaon-like peptide 1 (Glp-1) is radioiodinated by the I-125-lactoperoxidase procedure and purified by reversed phase HPLC at Perkin-Elmer/NEN (NEX308). The specific activity is 2200 Ci/mmol. Kd determination is performed by homologous competition instead of saturation binding due to high propanol content in the I-125 Glp-1 material. The Kd is estimated to be 3 nM and is used to calculate Ki values for all compounds tested.

The binding assays are carried out using a Scintillation Proximity Assay (Amersham) with wheat germ agglutinin (WGA) beads previously blocked with 1% fatty acid free BSA (ICN). The binding buffer contains 25 mM Hepes, pH 7.4, 2.5 mM CaCl2, 1 mM MgCl2, 0.1% fatty acid free BSA, (ICN), 0.003% tween-20, and Roche Complete Inhibitors without EDTA. Glucagon-like peptide 1 is dissolved in PBS at 1 mg/mL and

immediately frozen at –80 degrees C in 30 ul aliquots. The glucagon-like peptide aliquot is diluted and used in binding assays within an hour. Test compounds are dissolved in DMSO and serially diluted in DMSO. 10 ul diluted compounds or DMSO is transferred into Corning 3632, opaque clear bottom assay plates containing 90 ul assay binding buffer or cold glucagon-like peptide 1 (NSB at 1 uM final). 50 ul of I-125 glucagon-like peptide 1 (0.15 nM final in reaction), 50 ul of membranes (600 ug/well), and 40 ul of WGA beads (150 ugs/well) are added, covered, and mixed end over end. Plates are read with a MicroBeta after 14 hours of settling time at room temp.

Results are calculated as a percent of specific I-125-glucagon-like peptide 1 binding in the presence of compound. The absolute EC50 dose of compound is derived by non-linear regression of percent specific binding of I-125-glucagon-like peptide 1 vs. the dose of compound added. The EC50 dose is converted to Ki using the Cheng-Prusoff equation (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

**Glucagon-Stimulated cAMP Functional Antagonist Assay**

The cAMP functional assay uses the same cloned human glucagon receptor cell line isolated for the hGlucR binding assay described above. Cells are stimulated with a mixture of an EC80 dose of glucagon in the presence of compound. The cAMP generated within the cell is quantitated using an Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay, Alpha Screen, from Perkin Elmer (6760625R).

Briefly, cAMP within the cell competes for binding of biotinylated cAMP from the kit to a coated anti-cAMP antibody Acceptor bead and a strepavidin coated Donor bead. As the cAMP level within the cell increases, a disruption of the Acceptor bead-biotinlyated cAMP –Donor bead complex occurs and decreases the signal.

Glucagon is dissolved in 0.01 N HCl at 1 mg/mL and immediately frozen at –80 degrees C in 30 ul aliquots. The glucagon aliquot is diluted and used in the functional assay within an hour. Cells are harvested from sub-confluent tissue culture dishes with Enzyme-Free Cell Dissociation Solution, (Specialty Media 5-004-B). The cells are pelleted at low speed and washed 3 times with assay buffer [25 mM Hepes in HBSS-with Mg and Ca (GIBCO, 14025-092) with 0.1% Fatty Acid Free BSA (ICN)] then diluted to a final concentration of 250,000 cells per mL. Compounds are serially diluted into DMSO

then diluted into assay buffer with a 3X concentration of glucagon and 3% DMSO. The EC80 of glucagon is pre-determined from a full glucagon dose response and represents the dose at which glucagons produces an 80% of the maximal glucagon response. A mixture of biotinylated cAMP (1 unit/well final) from the Alpha Screen Kit and 3X IBMX (1500 uM) is prepared in Assay Buffer.

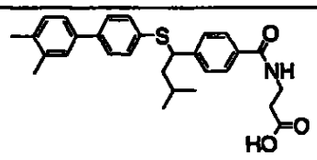
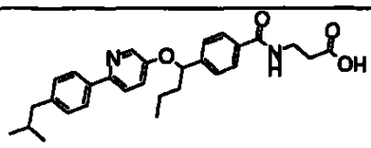
The functional assay is performed in 96 well, low-volume, white, poylstyrene Costar Plates (3688). The biotinylated cAMP/IBMX mixture, 0.02 mLs, is placed into each well, followed by addition of 0.02 mLs of glucagon dose response, cAMP standard curve, or compound/glucagon mixtures. The reaction is started by addition of 0.02 mLs of cells (5000/well final). After 60 minutes at room temperature, the reaction is stopped by the addition of 0.03 mLs of Lysis Buffer [10 mM Hepes, pH 7.4, 1% NP40, and 0.01% fatty acid free BSA (ICN) containing 1 unit each/well of Acceptor and Donor beads from the Alpha Screen Kit]. Lysis Buffer addition is performed under a green light to prevent bleaching of the detection beads. The plates are wrapped in foil and left to equilibrate overnight at room temperature. The plates are read on a Packard Fusion™-□ Instrument.

Alpha screen units are converted to pmoles cAMP generated per well based upon the cAMP standard curve. The pmoles cAMP produced in the presence of compound are converted to % of a maximal response with the EC80 dose of glucagon alone. With each experiment, the dose of glucagon needed to produce a 50% response of pmoles cAMP is determined. This EC50 dose is used to normalize results to a Kb using a modified Cheng-Prusoff equation (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973), where Kb = (EC50 compound)/ [1 + (pM glucagon used/ EC50 in pM for glucagon dose response)].

The compounds according to the invention preferably have a Ki value of no greater than 50μM as determined by the Glucagon Receptor (hGlucR) Binding Assay disclosed herein. More preferably, the compounds according to the invention have a Ki value of less than 5μM, preferably of less than 500 nM and even more preferred of less than 100 nM as determined by the Glucagon Receptor (hGlucR) Binding Assay disclosed herein. Generally, the compounds according to the invention show a higher affinity for the glucagon receptor compared to the GLP-1 receptor, and preferably have a higher binding affinity to the glucagon receptor than to the GLP-1 receptor.

The results are given below for the indicated compound.

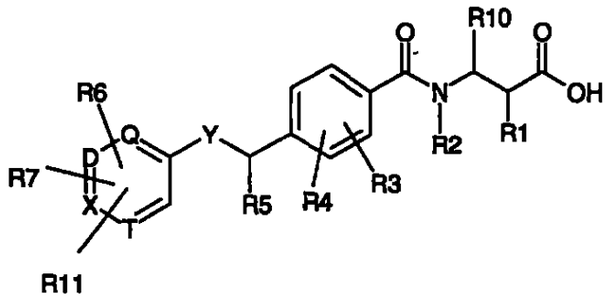
**Table 1:**

| Example | Ki (nM) |
|---|---|
|  Example #25 | 265 |
|  Example #77 | 254 |

From the above description, one skilled in the art can ascertain the essential characteristics of the present invention, and without departing from the spirit and scope thereof, can make various changes and modifications of the invention to adapt it to various usages and conditions. Thus, other embodiments are also within the claims.

**WHAT IS CLAIMED IS:**

1. A compound structurally represented by Formula I




(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

Y is -O- or -S-;

Q, D, X, and T independently represent carbon (substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein), or nitrogen (optionally substituted with oxygen), provided that no more than two of Q, D, X, and T are nitrogen;

R1 is -H, -OH, or -halogen;

R2 is –H or -($C_1$-$C_3$) alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R3 and R4 are independently

- H, -halogen, -CN, -OH, -($C_1$-$C_7$) alkoxy, -($C_1$-$C_7$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), or -($C_2$-$C_7$) alkenyl;

R5 is selected from the group consisting of

-H, -($C_1$-$C_{12}$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl, -phenyl, -phenyl-phenyl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -aryl, -aryl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkenyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -aryl-($C_2$-$C_{10}$)alkenyl, -heteroaryl-($C_2$-$C_{10}$)alkenyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkynyl, -aryl-($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, and -heteroaryl-($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, and wherein -($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl, -phenyl, -phenyl-phenyl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -aryl, -aryl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -heterocycloalkyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkenyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkenyl, -aryl-($C_2$-

$C_{10}$)alkenyl, -heteroaryl-($C_2$-$C_{10}$)alkenyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, -($C_3$-$C_{12}$) cycloalkynyl, -aryl-($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, -heteroaryl-($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, are each optionally substituted with from one to three substituents each independently selected from the group consisting of -hydrogen, -hydroxy, -cyano, -nitro, -halo, -oxo, -($C_1$-$C_7$)alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_1$-$C_7$)alkyl-C(O)OR12, -($C_1$-$C_7$)alkoxy, -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl, -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -OS(O)$_2$R12, -N(R12)$_2$, -NR12C(O)R12, -NR12SO$_2$R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)$_2$R12, and -S(O)$_2$N(R12)$_2$;

R6 and R7 are independently at each occurrence selected from the group consisting of

-H, -halogen, -hydroxy, -CN, -($C_1$-$C_7$) alkoxy, -($C_2$-$C_7$)alkenyl, -($C_1$-$C_{10}$)alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl, tert-butoxyiminomethyl, 1,3-dioxan-2-yl, hydroxymethyl, formyl, hydroxyiminomethyl, morphylino-4-yl-methyl, 4-methylpentyloxy, and pentyloxy;

provided however that wherein D is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to D, and provided that wherein T is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to T, and provided that wherein Q is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to Q, and provided that wherein X is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to X;

wherein R6 and R7 may optionally form a six membered ring with the atoms to which they are attached, and the ring so formed may optionally contain up to two oxygens, and further the ring so formed may optionally be substituted with up to four halogens;

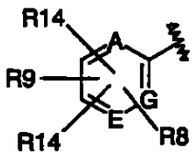
R8 and R9 are independently at each occurrence selected from the group consisting of

-hydrogen, -hydroxy, -CN, -nitro, -halo, -($C_1$-$C_7$)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_1$-$C_7$)alkoxy, -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl, -aryl, -aryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -aryloxy, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -OS(O)$_2$R12, -N(R12)$_2$, -NR12C(O)R12, -NR12SO$_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)$_2$R12, -O($C_2$-

$C_7$)alkenyl, and -$S(O)_2N(R12)_2$; and wherein -($C_1$-$C_7$)alkyl, -($C_1$-$C_7$)alkoxy, -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl, -aryl, -aryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -aryloxy, and -O($C_2$-$C_7$)alkenyl are each optionally substituted with from one to three substituents independently selected from the group consisting of -hydrogen, -hydroxy, -cyano, -nitro, -halo, -oxo, -($C_1$-$C_7$)alkyl, -($C_1$-$C_7$)alkyl-C(O)OR12, -($C_1$-$C_7$)alkoxyl, -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl, -heterocycloalkyl, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -$NR12SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, and -$S(O)_2N(R12)_2$;

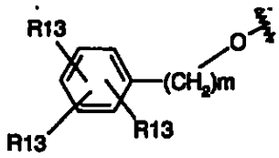
R10 is selected from the group consisting of -H, halogen, -($C_1$-$C_{12}$)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -cycloalkyl, -aryl, -aryl-($C_1$-$C_7$)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl -($C_1$-$C_7$)alkyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkenyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkenyl, -aryl-($C_2$-$C_{10}$)alkenyl, -heteroaryl-($C_2$-$C_{10}$)alkenyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkynyl, -aryl-($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, and -heteroaryl-($C_2$-$C_{12}$)alkynyl;

R11 is independently at each occurrence selected from the group consisting of -H, -halogen,

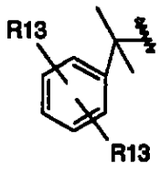



, wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule, wherein A, G, and E independently represent carbon (substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein) or nitrogen, provided that no more than two of A, G, and E are nitrogen;

provided however that wherein A is nitrogen, then R8, R9, and R14 are not attached to A, and provided that wherein G is nitrogen, then R8, R9, and R14 are not attached to G, and provided that wherein E is nitrogen, then R8, R9, and R14 are not attached to E,




, wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule, wherein m is an integer of 0, 1, 2, or 3, and when m is 0 then $(CH_2)m$ is a bond, and




, wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule,

provided however that wherein D is nitrogen, then R11 is not attached to D, and provided that wherein T is nitrogen, then R11 is not attached to T, and provided that wherein Q is nitrogen, then R11 is not attached to Q, and provided that wherein X is nitrogen, then R11 is not attached to X;

R12 is independently at each occurrence selected from the group consisting of -hydrogen, -($C_1$-$C_7$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), and –aryl;

R13 is independently at each occurrence selected from the group consisting of -hydrogen, -halogen, -($C_1$-$C_7$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), phenyl, and -($C_2$-$C_7$)alkenyl; and

R14 is independently at each occurrence -H, halogen, or -($C_1$-$C_7$) alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens).

2. A compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Y is -O- or -S-;

Q, D, X, and T independently represent carbon (substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein), or nitrogen, provided that no more than two of Q, D, X, and T are nitrogen;

R1 is -H, -OH, or -halogen;

R2 is –H or -($C_1$-$C_3$) alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R3 and R4 are independently

- H, -halogen, -CN, -($C_1$-$C_7$) alkoxy, -($C_1$-$C_7$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), or -($C_2$-$C_7$)alkenyl;

R5 is selected from the group consisting of

-($C_1$-$C_{12}$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens),

-($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl, -phenyl, -phenyl-phenyl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl,-($C_2$-$C_{12}$)alkenyl,

-($C_3$-$C_{12}$)cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, and -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkynyl, and wherein -($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl, -phenyl, -phenyl-phenyl-($C_1$-$C_{12}$)alkyl, -heterocycloalkyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkenyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkenyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, and -($C_3$-$C_{12}$) cycloalkynyl, are each optionally substituted with from one to three substituents each independently selected from the group consisting of -hydrogen, -hydroxy, -cyano, -nitro, -halo, -oxo, -($C_1$-$C_7$)alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R6 and R7 are independently at each occurrence selected from the group consisting of

-H, -halogen, -hydroxy, -CN, -($C_1$-$C_7$) alkoxy, -($C_2$-$C_7$)alkenyl, -($C_1$-$C_{10}$)alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens),

-($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl, tert-butoxyiminomethyl, 1,3-dioxan-2-yl, hydroxymethyl, formyl, hydroxyiminomethyl, morphylino-4-yl-methyl, 4-methylpentyloxy, and pentyloxy;

provided however that wherein D is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to D, and provided that wherein T is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to T, and provided that wherein Q is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to Q, and provided that wherein X is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to X;

wherein R6 and R7 may optionally form a six membered ring with the atoms to which they are attached, and the ring so formed may optionally contain up to two oxygens, and further the ring so formed may optionally be substituted with up to four halogens;

R8 and R9 are independently at each occurrence selected from the group consisting of

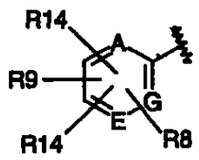
-hydrogen, -hydroxy, -CN, -nitro, -halo, -($C_1$-$C_7$)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_1$-$C_7$)alkoxy, -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl, -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -$NR12SO_2$R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, -O($C_2$-$C_7$)alkenyl, and -$S(O)_2N(R12)_2$; and wherein -($C_1$-$C_7$)alkyl, -($C_1$-$C_7$)alkoxy, -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl, and -O($C_2$-$C_7$)alkenyl are each optionally substituted with from one to three substituents independently selected from the group consisting of -hydrogen, -hydroxy, -cyano, -nitro, -halo, -oxo, and -($C_1$-$C_7$)alkyl;

R10 is selected from the group consisting of

-H, halogen, and -($C_1$-$C_{12}$)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

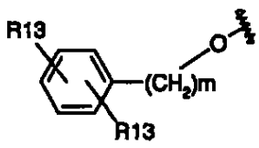
R11 is independently at each occurrence selected from the group consisting of

-H, -halogen,

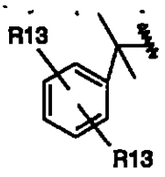



, wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule, wherein A, G, and E independently represent carbon (substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein) or nitrogen, provided that no more than two of A, G, and E are nitrogen;

provided however that wherein A is nitrogen, then R8, R9, and R14 are not attached to A, and provided that wherein G is nitrogen, then R8, R9, and R14 are not attached to G, and provided that wherein E is nitrogen, then R8, R9, and R14 are not attached to E,




, wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule, wherein m is an integer of 0, 1, 2, or 3, and when m is 0 then ($CH_2$)m is a bond, and




, wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule,

provided however that wherein D is nitrogen, then R11 is not attached to D, and provided that wherein T is nitrogen, then R11 is not attached to T, and provided that wherein Q is nitrogen, then R11 is not attached to Q, and provided that wherein X is nitrogen, then R11 is not attached to X;

R12 is independently at each occurrence selected from the group consisting of -hydrogen, and -($C_1$-$C_7$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R13 is independently at each occurrence selected from the group consisting of -hydrogen, -halogen, -($C_1$-$C_7$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), phenyl, and -($C_2$-$C_7$)alkenyl; and

R14 is independently at each occurrence -H, halogen, or -($C_1$-$C_7$) alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens).

3. A compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Y is -O-, or –S-;

Q, D, X, and T independently represent carbon (substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein);

R1 is -H, -OH, or -halogen;

R2 is –H;

R3 and R4 are independently -H, -halogen, or -($C_1$-$C_7$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R5 is selected from the group consisting of

-($C_1$-$C_{12}$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), and

-($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R6 and R7 are independently at each occurrence selected from the group consisting of

-H, -halogen, -hydroxy, -CN, -($C_1$-$C_7$) alkoxy, -($C_2$-$C_7$)alkenyl, -($C_1$-$C_{10}$)alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl, tert-butoxyiminomethyl, 1,3-dioxan-2-yl,

hydroxymethyl, formyl, hydroxyiminomethyl, morphylino-4-yl-methyl, 4-methylpentyloxy, and pentyloxy;

provided however that wherein D is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to D, and provided that wherein T is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to T, and provided that wherein Q is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to Q, and provided that wherein X is nitrogen, then R6 or R7 are not attached to X;

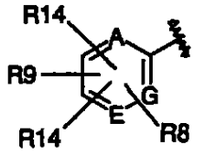
R8 and R9 are independently at each occurrence selected from the group consisting of

-hydrogen, -halogen, -($C_1$-$C_7$)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_1$-$C_7$)alkoxy, -($C_3$-$C_7$)cycloalkyl, -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -OS(O)$_2$R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)$_2$R12, and -O($C_2$-$C_7$)alkenyl;

R10 is –H;

R11 is independently at each occurrence selected from the group consisting of

-H, -halogen, and




, wherein the zig-zag mark shows the point of attachment to the parent molecule, wherein A, G, and E independently represent carbon (substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein),

provided however that wherein A is nitrogen, then R8, R9, and R14 are not attached to A, and provided that wherein G is nitrogen, then R8, R9, and R14 are not attached to G, and provided that wherein E is nitrogen, then R8, R9, and R14 are not attached to E;

R12 is independently at each occurrence selected from the group consisting of -hydrogen, and -($C_1$-$C_7$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens);

R13 is independently at each occurrence selected from the group consisting of -hydrogen, -halogen, -($C_1$-$C_7$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), and -($C_2$-$C_7$)alkenyl; and

R14 is independently at each occurrence -H, halogen, or -($C_1$-$C_7$) alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens).

4. A compound of any of claims 1, 2, or 3, wherein Y is -O- or -S-; R1 is hydrogen or -OH; R2 is hydrogen; R3 and R4 are independently hydrogen or halogen; R5 is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, pentyl, hexyl, octyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-methylpropyl, 4-methylpentyl, 2,2-dimethylpropyl, 3-trifluoropropyl, 4-trifluorbutyl, cyclohexyl, or 4-bromo- phenyl; R6 and R7 are independently hydrogen, methyl, ethyl, 1,1,3,3-tetramethylbutyl, tert-butyl, cyclohexyl, pentyl, isopropoxy, chloro, fluoro, bromo, hydoxy, trifluoromethyl, -CN, methoxy, tertbutoxyiminomethyl, 1,3-dioxan-2-yl, hydroxymethyl, formyl, hydroxyiminomethyl, morpholino-4-yl-methyl, 4-methylpentyloxy, and 4-pentyloxy, and wherein R6 and R7 combine to form, with the phenyl to which they are attached, a fused benzodioxin moiety; R8 and R9 are independently hydrogen, fluoro, chloro, methyl, ethyl, pentyl, isopropyl, tert-butyl, trifluoromethyl, acetyl, 2-methylpropyl, methoxy,cyclohexyl, allyloxy, or trifluormethoxy; R10 is hydrogen; R11 is hydrogen, halogen, phenyl (substituted, independently at each occurrence, once with R8, once with R9, and twice with R14), pyridinyl (substituted, independently at each occurrence, once with R8, once with R9, and twice with R14), or benzoxy (substituted twice with R13); R13 is hydrogen, trifluoromethyl, tertbutyl, isopropyl, chloro, fluoro, bromo, methyl, ethyl, or phenyl, T is -CH-, -CR6-, or N; X is -CH- or -CR11-; D is -CH-, -CR6-, -CR11-, or N; and Q is -CH-, -CR6-, or N; R14 is hydrogen, bromo, fluoro, methyl, tertbutyl, or isopropyl.

5. A compound of any of claims 1, 2, 3, or 4 wherein Y is -O-.

6. A compound of any of claims 1, 2, 3, or 4 wherein Y is -S-.

7. The compound of claim 5 or 6 wherein R1, R2, R3, R4, and R10 are –H.

8. The compound of any of claims 1, 2, 3, 4, 5, 6, or 7 wherein D, X, Q, and T are carbon (substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein).

9. The compound of any of claims 1, 2, 3, 4, 5, 6, or 7 wherein D is nitrogen, and T, Q, and X are carbon (substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein).

10. The compound of any of claims 1, 2, 3, 4, 5, 6, or 7 wherein R6 and R7 are independently hydrogen or methyl.
11. The compound of claim 10 wherein X is carbon substituted with R11.
12. The compound of claim 11 wherein A, G, and E are carbon (substituted with hydrogen or the optional substituents as indicated herein).
13. The compound of claim 12 wherein R5 is -($C_1$-$C_{12}$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkenyl, -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -($C_2$-$C_{12}$)alkynyl, or -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkynyl.
14. The compound of claim 12 wherein R5 is -($C_1$-$C_{12}$) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), or -($C_3$-$C_{12}$)cycloalkyl.
15. A compound of claim 1 selected from the group consisting of:

Racemic 3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[3-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4-tert-Butyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[4,4,4-Trifluoro-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[(4-Bromo-phenyl)-(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxy)-methyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[2-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4-Cyclohexyl-phenoxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4-Benzyloxy-phenoxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-[4-(1-Phenoxy-hexyl)-benzoylamino]-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-{4-[3-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-nonyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-(4-{3-Methyl-1-[4-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid;
Racemic 3-(4-{2-Methyl-1-[4-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-propyl}-benzoylamino)-propionic acid;
Racemic 3-(4-{1-[4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(3',4'-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(4'-cyano-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(4'-Isobutyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-(4-{1-[4-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-Ethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

3-{4-[1-(4-Benzyloxy-phenoxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4-Benzyloxy-phenoxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[3-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[3-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[2-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[2-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-(4-{1-[4'-(1-Fluoro-1-methyl-ethyl)-biphenyl-4-ylsulfanyl]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;

3-(4-{1-[4'-(1-Fluoro-1-methyl-ethyl)-biphenyl-4-ylsulfanyl]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2;

3-(4-{3-Methyl-1-[4-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;

3-(4-{3-Methyl-1-[4-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-nonyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-nonyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-Ethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-Ethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-(4-{1-[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-4,4-dimethyl-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;

Racemic 3-(4-{1-[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{4,4,4-Trifluoro-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{3-Methyl-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{4,4-Dimethyl-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yl]-butoxy}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-4,4,4-trifluoro-butyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid;

3-(4-{1-[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-4,4-dimethyl-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2;

3-(4-{1-[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;

3-(4-{1-[6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2;

3-(4-{4,4,4-Trifluoro-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;

3-(4-{4,4,4-Trifluoro-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2;

3-(4-{1-[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;

3-(4-{1-[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2;

Racemic 3-(4-{1-[6-(4-Isobutyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(3'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(4'-Acetyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(3',4'-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(4'-methylsulfonyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(2',3'-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(2',6'-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(3'-isopropyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(3'-acetyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(4'-pentyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(4'-cyclohexyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(4-Allyloxy-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(2,2,3,3-Tetrafluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-(4-{1-[4-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid;
Racemic 3-{4-[1-(4-Pentyl-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;
Racemic 3-(4-{1-[4-(4-tert-Butyl-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid;
Racemic 3-(4-{1-[4-(3,5-bistrifluoromethyl-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid;
Racemic 3-(4-{1-[4-(4-isopropyl-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[4-(4-chloro-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[4-(4-ethyl-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[4-(4-bromo-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[4-(4-fluoro-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[4-(4-trifluoromethyl-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[4-(4-phenyl-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[4-(3-chloro-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[4-(3,4-dimethyl-benzyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[4-(4-isopropxyphenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(3',5'-bistrifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid;

3-{4-[1-(3',5'-bistrifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(3',5'-bistrifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4-tert-Butyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;
3-{4-[1-(4-tert-Butyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;
3-{4-[1-(4'-tertbutyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;
3-{4-[1-(4'-tertbutyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;
3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;
3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;
3-{4-[1-(4'-Trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;
3-{4-[1-(4'-Trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;
3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;
3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;
3-{4-[1-(2,2,3,3-Tetrafluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;
3-{4-[1-(2,2,3,3-Tetrafluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;
3-(4-{1-[4-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;
3-(4-{1-[4-(4-Trifluoromethyl-phenoxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2;
3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;
3-{4-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-(4-{1-[4'-isopropyl-biphenyl-4-ylsulfanyl]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-tertbutyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-2(R)-hydroxy-propionic acid;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-2(S)-hydroxy-propionic acid;

3-{4-[1-(4'-Pentyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-Isobutyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

Racemic 3-{4-[1-(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

3-{4-[1-(4'-Acetyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(3', 5'-dichloro-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(3', 5'-dichloro-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(2', 3', 4'-trifluoro-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(2', 4'-dimethoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-t-butyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-t-butyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-pentylphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-pentylphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-(4-{1-[4-(1-Methyl-1-phenyl-ethyl)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;

3-(4-{1-[4-(1-Methyl-1-phenyl-ethyl)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(2', 4', 6'-trimethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-Fluoro-2'-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-Trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-Fluoro-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[Cyclopropyl-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-methyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[Cyclopropyl-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-methyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-Chloro-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-3-fluoro-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-3-fluoro-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-3-fluoro-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-3-fluoro-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{3-Fluoro-4-[1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{3-Fluoro-4-[1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-3-fluoro-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-3-fluoro-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(2-Methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(2-Methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-Fluoro-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-Fluoro-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-Ethyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-Ethyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-Ethyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-Ethyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(2-Cyano-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(2-Cyano-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(2-Ethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(2-Ethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-Chloro-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-Chloro-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[2-Methyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[2-Methyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(2-Chloro-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(2-Chloro-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;
3-{4-[1-(2-Chloro-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;
3-{4-[1-(2-Chloro-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;
3-{4-[2-Methyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;
3-{4-[2-Methyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;
3-(4-{3-Methyl-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;
3-(4-{3-Methyl-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2;
3-(4-{1-[6-(4-Isopropyl-phenyl)-5-methyl-pyridin-3-yloxy]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;
3-(4-{1-[6-(4-Isopropyl-phenyl)-5-methyl-pyridin-3-yloxy]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2;
3-(3-Fluoro-4-{3-methyl-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;
3-(3-Fluoro-4-{3-methyl-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2;
3-(4-{3-Methyl-1-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-phenoxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;
3-(4-{3-Methyl-1-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-phenoxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2;
3-{4-[1-(4-tert-Butyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;
3-{4-[1-(4-tert-Butyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;
2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;

3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(2,2,3,3-Tetrafluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(2,2,3,3-Tetrafluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-(4-{3,3-Dimethyl-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;

3-(4-{3,3-Dimethyl-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-methoxy-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

246
247

3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-methoxy-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;
3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;
3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;
3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;
3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;
3-(4-{1-[2-(tert-Butoxyimino-methyl)-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;
3-(4-{1-[2-(tert-Butoxyimino-methyl)-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2;
3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid, Isomer 1;
3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid, Isomer 2;
3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid, Isomer 1;
3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid, Isomer 2;
3-{4-[1-(4'-Fluoro-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;
3-{4-[1-(4'-Fluoro-2,6,2'-trimethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;
3-{4-[1-(4'-Chloro-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;
3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;
3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-3-fluoro-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-3-fluoro-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2-Cyano-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2-Ethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

3-[4-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoylamino]-propionic acid;

3-[4-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-benzoylamino]-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-(3-Fluoro-4-{3-methyl-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-Tetramethyl-butyl)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{3-Methyl-1-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-phenoxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid;

Chiral 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid, Isomer 1;

Chiral 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid, Isomer 1;

Racemic 3-{4-[1-(4-Bromo-3-[1,3]dioxan-2-yl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4-tert-Butyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4-Pentyl-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[4-(1-Methyl-1-phenyl-ethyl)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(3-Chloro-4-methyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,2,3,3-Tetrafluoro-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[Cyclopropyl-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-methyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-Acetyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2-Methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[6-(4-Isopropyl-phenyl)-5-methyl-pyridin-3-yloxy]-4,4-dimethyl-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{4,4-Dimethyl-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{4,4-Dimethyl-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid;

Racemic 2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-methoxy-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{3-Fluoro-4-[1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-chloro-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-trifluoromethyl-2-chloro-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2', 4'-bistrifluoromethyl-2-chloro-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-triflüoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2-Hydroxy-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2-[1,3]Dioxan-2-yl-4'-ısopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[2-(tert-Butoxyimino-methyl)-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[2-(tert-Butoxyimino-methyl)-4'-trifluoromethyl-bıphenyl-4-yloxy]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-Ethyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2-Methyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamıno}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-ethyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-acetyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-fluoro-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(3,5-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-Chloro-3,5-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-Chloro-3-methyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[2-Methyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-chloro-biphenyl-4-yloxy)-4,4-dimethyl-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-Difluoro-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-Difluoro-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2-Chloro-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2-Chloro-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-(4-{3-Methyl-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[6-(4-Isopropyl-phenyl)-5-methyl-pyridin-3-yloxy]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-biphenyl-3-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[3-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-3-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-Isopropyl-biphenyl-3-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[3-Methyl-1-(4'-trifluoromethoxy-biphenyl-3-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[3-Methyl-1-(6-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-3-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-Butyl-6-methyl-biphenyl-3-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2-Hydroxymethyl-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2-Formyl-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[2-(Hydroxyimino-methyl)-4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy]-3-methyl-butyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-Isopropyl-2-morpholin-4-ylmethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

3-(4-{3,3-Dimethyl-1-[5-methyl-1-oxy-6-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid;

2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

2-Hydroxy-3-{4-[1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-2-hydroxy-propionic acid, Isomer 2;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,4,6-tri-t-butyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;

3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid;

3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[3-methyl-1-(2,2',4'-trichloro-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[3-methyl-1-(2,2',4'-trichloro-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, isomer 2;

3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

Racemic 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-5-methyl-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-5-methyl-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[5-methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[5-methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-(4-{1-[6-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-5-methyl-hexyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;

3-(4-{1-[6-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-5-methyl-hexyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2;

Racemic 3-(4-{5-methyl-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-hexyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(6-chloro-pyridin-3-yloxy)-5-methyl-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-5-methyl-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[6-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-5-methyl-hexyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-{4-[5-methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxy)-5-methyl-hexyl]-benzoylamino}-propionic acid;

3-(4-{1-[6-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-5,5,5-trifluoro-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;

3-(4-{1-[6-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-5,5,5-trifluoro-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2;

3-(4-{1-[6-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-4,4,4-trifluoro-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;

3-(4-{1-[6-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-4,4,4-trifluoro-butyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2;

Racemic 3-{4-[(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-cyclohexyl-methyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

Racemic 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[6-(4-isopropyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{[6-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-cyclohexyl-methyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[6-(4-isopropyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-(4-{cyclohexyl-[6-(4-isopropyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-methyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-{4-[cyclohexyl-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-methyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-benzoylamino}-propionic acid;

3-{4-[cyclohexyl-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-methyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[cyclohexyl-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-methyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

Racemic 3-{4-[(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxy)-cyclohexyl-methyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(2'-3'-fluoro-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[cyclohexyl-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-methyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-ethyl-biphenyl-4-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,4,6-triisopropyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,3,4,5,6-pentamethyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,4,6-tri-t-butyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(3,5-dimethyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, isomer 2;

Racemic 3-{4-[1-(4-ethyl-3, 5-dimethyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[4-(4-methyl-pentyloxy)-phenoxy]-heptyl}-benzoylamino)-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4-pentyloxy-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

3-{4-[1-(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 1;

3-{4-[1-(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid, Isomer 2;

3-(4-{1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-hexyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;

3-(4-{1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-hexyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2;

3-(4-{1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 1;

3-(4-{1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid, Isomer 2;

Racemic 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4'-tert-butyl-biphenyl-4-yloxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4-bromo-phenoxy)-5,5,5-trifluoro-pentyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-{4-[1-(4-hydroxy-phenoxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid;

Racemic 3-(4-{1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-pentyl}-benzoylamino)-propionic acid;

3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, isomer 1;

3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-benzoylamino}-propionic acid, isomer 1;

3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, isomer 1; and

3-{4-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-heptyl]-benzoylamino}-propionic acid, isomer 1,
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. A pharmaceutical composition which comprises a compound of any of claims 1-15 and a pharmaceutically acceptable carrier.

17. A method of inhibiting the glucagon receptor in a mammal comprising administering to a mammal in need thereof a glucagon receptor inhibiting dose of a compound of formula I, or a salt thereof, as described in claim 1.

18. A method of selectively reducing the glycemic level in a mammal comprising administering to a mammal in need thereof a glucagon receptor inhibiting dose of a compound of formula I, or a salt thereof, as described in claim 1.

19. A method for treatment of a diabetic or other glucagon related metabolic disorder which comprises administering to a mammal in need of such treatment or prevention an effective amount of a compound of any of claims 1-15.

20. A method for treatment of a diabetic or other glucagon related metabolic disorder which comprises administering to a mammal in need of such treatment or prevention an effective amount of a pharmaceutical composition of claim 16.

21. A method for treatment of a disorder or disease in which inhibition of the glucagon receptor has a beneficial effect which comprises administering to a subject in need of such treatment an effective amount of a compound of any of claims 1-15.

22. A method for treatment or prevention of a disorder or disease in which inhibition of the glucagon receptor has a beneficial effect which comprises administering to a subject in need of such treatment or prevention an effective amount of a pharmaceutical composition of claim 16.

23. A compound of formula I, or a salt thereof, as claimed in any one of claims 1-15, for use in treating a diabetic or other glucagon related metabolic disorder.

24. The use of a compound of formula I, or a salt thereof, as claimed in any one of claims 1-15, for the manufacture of a medicament for treatment of a diabetic or other glucagon related metabolic disorder.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/019901

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C323/60 C07C235/42 C07D213/62 A61P3/10 A61K31/197

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No |
|---|---|---|
| A | WO 03/048109 A (NOVO NORDISK A/S)<br>12 June 2003 (2003-06-12)<br>claims | 1 |
| A | WO 2004/002480 A (NOVO NORDISK A/S)<br>8 January 2004 (2004-01-08)<br>claims | 1 |
| A | KURUKULASURIYA ET AL: "Biaryl amide glucagon receptor antagonists"<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB,<br>vol. 14, no. 9, 2004, pages 2047-2050,<br>XP002339903<br>ISSN: 0960-894X<br>the whole document | 1 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 10 November 2005 | 18/11/2005 |

| Name and mailing address of the ISA | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2<br>NL – 2280 HV Rijswijk<br>Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,<br>Fax (+31-70) 340-3016 | Bedel, C |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/019901

## Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 17-22
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 17-22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6 4(a).

## Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/019901

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| WO 03048109 A | 12-06-2003 | AU 2002365622 A1 | 17-06-2003 |
| | | EP 1463715 A1 | 06-10-2004 |
| | | JP 2005511683 T | 28-04-2005 |
| WO 2004002480 A | 08-01-2004 | AU 2003233780 A1 | 19-01-2004 |
| | | EP 1519723 A1 | 06-04-2005 |

# ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE GLUCAGON, PREPARACION Y USOS TERAPÉUTICOS

Esta solicitud de patente reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 60/579,362 emitida el 14 de junio de 2004.

Esta invención se relaciona con compuestos que son antagonistas o agonistas inversos del receptor de glucagón, y a composiciones farmacéuticas de estos, y los usos de estos compuestos y composiciones en el tratamiento del cuerpo humano o animal. Los compuestos presentes muestran una alta afinidad y enlace selectivo para el receptor de glucagón, y como tales son útiles en el tratamiento de trastornos sensibles a la modulación de receptores de glucagón, tal como trastornos metabólicos diabéticos y relacionados con otro glucagón, y similares.

El glucagón es un agente hormonal clave que, en cooperación con insulina, media la regulación homeostática de la cantidad de glucosa en la sangre. El glucagón primeramente actúa mediante estimulación de ciertas células (importantes entre estas están las células del hígado) para liberar glucosa cuando los niveles de glucosa en la sangre caen. La acción del glucagón es opuesta a aquella de la insulina, la cual estimula a las células para absorber y almacenar glucosa cuando los niveles de glucosa en sangre aumentan. Tanto el glucagón como

la insulina son hormonas de péptido. El glucagón se produce en las células de islotes alfa del páncreas y la insulina se produce en las células de islote beta. El glucagón ejerce su acción mediante enlace y activación de su receptor, el cual es un miembro de la rama glucagón-secretina de la familia receptora acoplada de proteína G de transmembrana 7. El receptor funciona mediante activación del segundo sistema mensajero de ciclasa de adenililo que resulta en un incremento en los niveles de cAMP. El receptor de glucagón, o las variantes que ocurren naturalmente del receptor, pueden poseer actividad constitutiva intrínseca, in vitro, además de in vivo (esto es, actividad en la ausencia de un agonista). Los compuestos que actúan como agonistas inversos pueden inhibir esta actividad.

La diabetes mellitus es un trastorno común del metabolismo de glucosa. La enfermedad se caracteriza por hiperglicemia y puede ser clasificada como diabetes tipo 1, la forma dependiente de insulina, o diabetes tipo 2, la cual no es dependiente de insulina en carácter. Los sujetos con diabetes tipo 1 son hiperglicémicos e hipoinsulínicos, y el tratamiento convencional para esta forma de enfermedad es proporcionar insulina. Sin embargo, en algunos pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2, los niveles de glucagón elevados absolutos o relativos han demostrado que contribuyen al estado hiperglicémico. Tanto en animales de control saludables como en modelos de animales de

diabetes tipo 1 y tipo 2, la remoción del glucagón de circulación con anticuerpos selectivos y específicos ha resultado en reducción del nivel glicémico. Los ratones con una eliminación del homocigoto del receptor de glucagón exhiben tolerancia a la glucosa incrementada. También, la inhibición de la expresión del receptor de glucagón que usa oligonucleótidos antisentido mejora el síndrome diabético en ratones db/db. Estos estudios sugieren que la supresión de glucagón o una acción que antagoniza el glucagón podría ser un adjunto útil para el tratamiento convencional de hiperglicemia en pacientes diabéticos. La acción del glucagón puede ser supresora al proporcionar un antagonista o un agonista inverso, esto es, sustancias que inhiben o previenen respuestas mediadas del receptor de glucagón constitutivas o inducidas por glucagón.

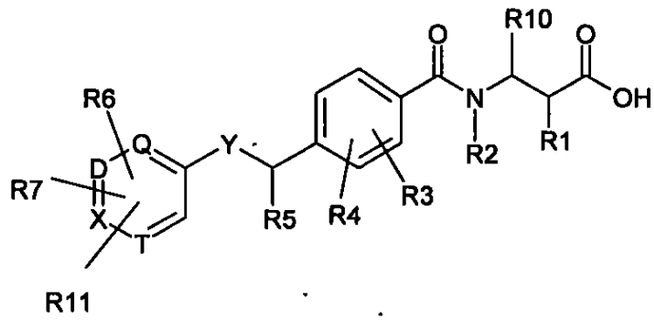
Varias publicaciones describen péptidos que están establecidos para actuar como antagonistas de glucagón. Los antagonistas de péptido de hormonas de péptido a menudo son potentes; sin embargo generalmente son conocidas por no estar disponibles oralmente debido a degradación por enzimas fisiológicas y distribución pobre in vivo. Por lo tanto, generalmente son preferidos los antagonistas no péptidos disponibles de hormonas de péptido.

Un sinnúmero de publicaciones han aparecido en años recientes reportando agentes no péptidos que actúan en el receptor de glucagón. A pesar del número de tratamientos para

enfermedades que involucran glucagón, las terapias actuales sufren de una o más inadecuaciones, que incluyen eficacia pobre o incompleta, efectos colaterales no aceptables, y contraindicaciones para ciertas poblaciones de pacientes. Así, permanece una necesidad para un tratamiento mejorado que use agentes farmacéuticos alternativos o mejorados que modulen la actividad del receptor de glucagón y trate las enfermedades que pueden beneficiarse de la modulación del receptor de glucagón. La presente invención proporciona tal contribución a la técnica con base en el hallazgo de que una clase novedosa de compuestos tiene una afinidad alta, selectiva y actividad inhibidora potente en el receptor de glucagón. La presente invención es distinta en las estructuras particulares y sus actividades.

## BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCIÓN

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



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

Y es -O- u -S-;

Q, D, X, y T independientemente representan carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente), o nitrógeno (opcionalmente substituido con oxígeno), con la condición de que no más de dos de Q, D, X, y T son nitrógeno;

R1 es -H, -OH, o -halógeno;

R2 es -H o alquilo ($C_1$-$C_3$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos);

R3 y R4 son independientemente

-H, -halógeno, -CN, -OH, alcoxi ($C_1$-$C_7$), alquilo ($C_1$-$C_7$)(opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), o alquenilo ($C_2$-$C_7$);

R5 se selecciona del grupo que consiste de

-H, alquilo ($C_1$-$C_{12}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -arilo, -aril-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -alquenilo ($C_2$-$C_{12}$), -cicloalquenilo ($C_3$-$C_{12}$), -heterocicloalquilo, -aril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -heteroaril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), -cicloalquinilo ($C_3$-$C_{12}$), -aril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), y -heteroaril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), y en donde -alquilo ($C_1$-$C_{12}$),

cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -arilo, aril-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -heterocicloalquilo, alquenilo ($C_2$-$C_{12}$), cicloalquenilo ($C_3$-$C_{12}$), -aril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), heteroaril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), -cicloalquinilo ($C_3$-$C_{12}$), aril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), -heteroaril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), son cada uno opcionalmente substituido con desde uno hasta tres substituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), -alquilo($C_1$-$C_7$)-COOR12, alcoxi($C_1$-$C_7$), -cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -$NR12SO_2R12$, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$;

R6 y R7 son independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -H, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi ($C_1$-$C_7$), -alquenilo ($C_2$-$C_7$), -alquilo ($C_1$-$C_{10}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), -cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), tert-butoxiiminometilo, 1,3-dioxan-2-ilo, hidroximetilo, formilo, hidroxiiminometilo, morfilino-4-il-metilo, 4-metilpentiloxi, y pentiloxi;

con la condición sin embargo que en donde D es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a D, y con la condición que en donde T es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a T, y con la condición que en donde Q es nitrógeno,

luego R6 ó R7 no se enlazan a Q, y con la condición que en donde X es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a X;

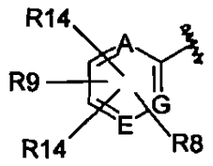
en donde R6 y R7 pueden opcionalmente formar un anillo de seis miembros con los átomos a los cuales se enlazan, y el anillo formado puede opcionalmente contener hasta dos oxígenos, y además el anillo formado puede opcionalmente ser substituido con hasta cuatro halógenos;

R8 y R9 son independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), -alcoxi ($C_1$-$C_7$), -cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -arilo, -aril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -ariloxi, -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -$NR12SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, -Oalquenilo ($C_2$-$C_7$), y -$S(O)_2N(R12)_2$; y en donde -alquilo ($C_1$-$C_7$), -alcoxi ($C_1$-$C_7$), -cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -arilo, -aril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -ariloxi, y -Oalquenilo ($C_2$-$C_7$) son cada uno opcionalmente substituido con desde uno hasta tres substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo ($C_1$-$C_7$), -alquilo-($C_1$-$C_7$)C(O)OR12, -alcoxilo ($C_1$-$C_7$), -cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -heterocicloalquilo, -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -

$OS(O)_2R12$, $-N(R12)_2$, $-NR12C(O)R12$, $-NR12SO_2R12$, $-SR12$, $-S(O)R12$, $-S(O)_2R12$, y $-S(O)_2N(R12)_2$;

R10 se selecciona del grupo que consiste de -H, halógeno, -alquilo ($C_1$-$C_{12}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), -cicloalquilo, -arilo, -aril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -heteroarilo, -heteroarilo -alquilo ($C_1$-$C_7$), -alquenilo ($C_2$-$C_{12}$), -cicloalquenilo ($C_3$-$C_{12}$), -aril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -heteroaril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), -cicloalquinilo ($C_3$-$C_{12}$), -aril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), y -heteroaril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$);

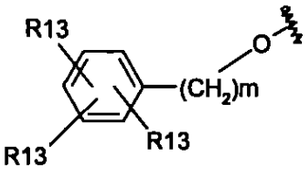
R11 es independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -H, -halógeno,



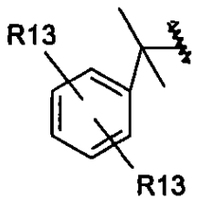

, en donde la marca en zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora, en donde A, G, y E independientemente representan carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G, y E son nitrógeno;

con la condición sin embargo que en donde A es nitrógeno, luego R8, R9, y R14 no se enlazan a A, y con la condición que en donde G es nitrógeno, luego R8, R9, y R14 no

se enlazan a G, y con la condición que en donde E es nitrógeno, luego R8, R9, y R14 no se enlazan a E,




, en donde la marca en zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora, en donde m es un entero de 0, 1, 2, ó 3, y cuando m es 0, luego $(CH_2)m$ es un enlace, y




, en donde la marca en zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora,

con la condición sin embargo que en donde D es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a D, y con la condición que en donde T es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a T, y con la condición que en donde Q es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a Q, y con la condición que en donde X es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a X;

R12 es independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, alquilo $(C_1-C_7)$ (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), y -arilo;

R13 es independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, -halógeno, alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), fenilo, y -alquenilo ($C_2$-$C_7$); y

R14 es independientemente cada que se presenta -H, halógeno, o alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos).

La presente invención proporciona compuestos que son útiles como antagonistas de receptor de glucagón o agonistas inversos. La presente invención además proporciona compuestos que son antagonistas selectivos o agonistas inversos del receptor de glucagón en el receptor de GLP-1. La presente invención además proporciona una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéutica de esta, y un portador, diluente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Debido a su interacción con el receptor de glucagón, los compuestos presentes son útiles en el tratamiento de un amplio rango de condiciones y trastornos en los cuales una interacción con el receptor de glucagón es benéfica. Estos trastornos y condiciones se definen en la presente como "trastornos metabólicos diabéticos y otros relacionados con glucagón". Alguien de experiencia en la técnica es capaz de identificar "trastornos metabólicos diabéticos y otros relacionados con glucagón" mediante involucrar señalización

mediada de receptor de glucagón ya sea en la patofisiología del trastorno, o en la respuesta homeostática para el trastorno. Así, los compuestos podrían encontrar uso por ejemplo para prevenir, tratar, o aliviar, enfermedades o condiciones o síntomas o secuelas asociadas, del sistema endocrinológico, el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, el sistema cardiovascular, el sistema pulmonar, y el sistema gastrointestinal, mientras que reduce y/o elimina uno o más de los efectos colaterales indeseados asociados con los tratamientos actuales. Los "trastornos metabólicos diabéticos y otros relacionados con glucagón" incluyen, pero no se limitan a, diabetes, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, hiperglicemia, hiperinsulinemia, reposo de células beta, función mejorada de células beta mediante restauración de respuesta de primera fase, hiperglicemia prandial, apoptosis de prevención, glucosa en ayuno dañada (IFG), síndrome metabólico, hipoglicemia, hiper-/hipokalemia, niveles de glucagón de normalización, relación LDL/HDL mejorada, snacking de reducción, trastornos de alimentación, pérdida de peso, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), obesidad como una consecuencia de la diabetes, diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), insulitis, transplante de islotes, diabetes pediátrica, diabetes gestacional, complicaciones posteriores diabéticas, micro-/macroalbuminuria, nefropatía, retinopatía, neuropatía,

úlceras de pie diabéticas, motilidad intestinal reducida debido a administración de glucagón, síndrome de intestino corto, antidiarreico, secreción gástrica de aumento, flujo de sangre disminuido, disfunción eréctil, glaucoma, tensión posquirúrgica, mejoramiento de lesión de tejido de órgano provocado por repercusión de flujo de sangre después de isquemia, daño de corazón isquémico, insuficiencia cardiaca, lesión de corazón congestivo, apoplejía, infarto miocardial, arritmia, muerte prematura, antiapoptósis, curación de herida, tolerancia a la glucosa dañada (IGT), síndromes de resistencia a la insulina, síndrome X, hiperlipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia, arteriosclerosis que incluye ateroesclerosis, glucagónomas, pancreatitis aguda, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, hipertrofia cardiaca, trastornos gastrointestinales, obesidad, diabetes como una consecuencia de la obesidad, dislipidemia diabética, etc.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéutica de este, o una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéutica de este, y un portador diluente, o excipiente farmacéuticamente aceptable: para uso en la inhibición del receptor de glucagón; para uso en la inhibición de una respuesta celular mediada por el receptor

de glucagón en un mamífero; para uso en la reducción del nivel glicérico en un mamífero; para uso en el tratamiento de una enfermedad que surge de glucagón excesivo; para uso en el tratamiento de trastornos metabólicos diabéticos y otros relacionados con glucagón en un mamífero; y para uso en el tratamiento de diabetes, obesidad, hiperglicemia, ateroesclerosis, enfermedad de corazón isquémico, apoplejía, neuropatía, y curación de herida. Así, los métodos de esta invención abarcan una administración profiláctica y terapéutica de un compuesto de la Fórmula I.

La presente invención además proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica de esta para la fabricación de un medicamento para inhibición del receptor de glucagón; para la fabricación de un medicamento para inhibición de una respuesta celular mediada por receptor de glucagón en un mamífero; para la fabricación de un medicamento para reducción del nivel glicérico en un mamífero; para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que surge de glucagón excesivo; para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos metabólicos diabéticos y otros relacionados con glucagón en un mamífero; y para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de diabetes, obesidad, hiperglicemia, ateroesclerosis, enfermedad cardiaca

isquémica, apoplejía, neuropatía, y curación de herida inadecuada.

La presente invención además proporciona un método de tratar condiciones que resultan de glucagón excesivo en un mamífero; un método de inhibición del receptor de glucagón en un mamífero; un método de inhibición de una respuesta celular mediada por el receptor de glucagón en un mamífero; un método de reducción del nivel glicémico en un mamífero; un método de tratamiento de trastornos metabólicos diabéticos y otros relacionados con glucagón en un mamífero; un método de prevención o tratamiento de diabetes, obesidad, hiperglicemia, ateroesclerosis, enfermedad cardiaca isquémica, apoplejía, neuropatía, y curación de herida inadecuada; los métodos comprenden la administración a un mamífero en necesidad de este de tal tratamiento una cantidad de inhibición del receptor de glucagón de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, o una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéutica de esta, y un portador, diluente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable: adaptado para usarse para inhibir el receptor de glucagón; adaptado

para usarse para inhibir las respuestas celulares mediadas por el receptor de glucagón; adaptado para usarse para reducir el nivel glicémico en un mamífero; adaptado para usarse para tratar trastornos diabéticos, y otros metabólicos relacionados con el glucagón; y adaptado para usarse para prevenir o tratar la diabetes, obesidad, hiperglicemia, ateroesclerosis, enfermedad cardiaca isquémica, apoplejía, neuropatía, y sanado de heridas.

El compuesto o sal de la presente invención además proporciona un agente de diagnóstico para identificación de pacientes que tienen un defecto en el receptor de glucagón, como una terapia para aumentar las secreciones de ácido gástrico, y para invertir la hipomovilidad intestinal debido a administración de glucagón. La invención también proporciona un método para el tratamiento de trastornos o enfermedades, en donde una acción antagonista de glucagón es benéfica, el método comprende la administración a un sujeto en necesidad de este de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención. En otra modalidad de la invención, los compuestos presentes se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las condiciones y enfermedades mediadas por el glucagón. En otra modalidad de la invención, los compuestos presentes se usan para la preparación de un medicamento para el tratamiento de hiperglicemia, En todavía otra modalidad de

la invención, los compuestos presentes se usan para la preparación de un medicamento para disminuir la glucosa en sangre en un mamífero. Los compuestos presentes son efectivos en disminución de glucosa en sangre, tanto en ayuno como en la etapa posprandial. En todavía otra modalidad de la invención, los compuestos presentes se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de IGT. En una modalidad más de la invención, los compuestos presentes se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de diabetes tipo 2. En todavía una modalidad más de la invención los compuestos presentes se usan para la preparación de una composición farmacéutica para retardar o prevenir el progreso de IGT para la diabetes tipo 2. En todavía otra modalidad de la presente invención los compuestos presentes se usan para la preparación de una composición farmacéutica para retardar o prevenir el progreso de la diabetes tipo 2 que no requiere insulina a diabetes tipo 2 que requiere insulina. En una modalidad más de la invención los compuestos presentes se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de diabetes tipo 1. Tal tratamiento normalmente se acompaña por terapia de insulina. En todavía una modalidad más de la invención los compuestos presentes se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de obesidad. En todavía una modalidad más de

la invención los compuestos presentes se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del metabolismo de lípidos. En todavía otra modalidad de la invención los compuestos presentes se usan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una regulación de péptido o trastorno de gasto de energía. En una modalidad más de la invención, el tratamiento de un paciente con los compuestos presentes se combina con dieta y/o ejercicio.

## DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los términos generales usados en la descripción de compuestos, composiciones, y métodos descritos en la presente, llevan sus significados usuales. En toda la solicitud actual, los siguientes términos tienen los significados indicados:

"GLP-1" significa péptido similar a glucagón 1. El término "receptor de glucagón" significa uno o más receptores que interactúan específicamente con glucagón para resultar en una señal biológica. El término "receptor de GLP-1" significa uno o más receptores que interactúan específicamente con el péptido similar a glucagón 1 para resultar en una señal biológica.

El término "antagonista de receptor de glucagón" significa un compuesto de la presente invención con la capacidad de bloquear la producción de cAMP en el glucagón de respuesta. El término "agonista inverso de receptor de glucagón" significa un compuesto de la presente invención con la capacidad para inhibir la actividad constitutiva del receptor de glucagón. El término "antagonista "selectivo" o agonista inverso significa un compuesto que tiene mayor afinidad para el receptor de glucagón comparada con la afinidad del receptor GLP-1.

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

"Halógeno" o "halo" significa fluoro, cloro, bromo e yodo.

El término "alquilo", a menos que se indique de otra manera, se refiere a aquellos grupos alquilo de un número designado de átomos ya sea de una configuración saturada lineal o ramificada. "($C_1$-$C_3$) alquilo" son uno hasta tres átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo, y similares, y formas ramificadas o isoméricas de estos, y opcionalmente se pueden sustituir con uno hasta tres halógenos o un número designado de substituyentes como se establece en las modalidades descritas en la presente, "($C_1$-$C_7$) alquilo" son uno hasta siete átomos

de carbono tales como metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptilo, y similares, y formas ramificadas o isoméricas de estos, y opcionalmente se pueden sustituir con uno hasta tres halógenos o un número designado de substituyentes como se establece en las modalidades descritas en la presente, y "($C_1$-$C_{10}$) alquilo" son uno hasta diez átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decilo, y similares, y formas ramificadas o isoméricas de estos, y opcionalmente se pueden sustituir con uno hasta tres halógenos o un número designado de substituyentes como se establece en las modalidades descritas en la presente. "($C_1$-$C_{12}$) alquilo" son uno hasta doce átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decilo, y similares, y formas ramificadas o isoméricas de estos, y opcionalmente se pueden sustituir con uno hasta tres halógenos o un número designado de substituyentes como se establece en las modalidades descritas en la presente.

El término "($C_3$-$C_{12}$) cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado que contiene uno o más anillos de desde 3 hasta 12 átomos de carbono, comúnmente de 3 a 7 átomos de carbono sustituidos opcionalmente con hasta tres halógenos. Ejemplos de ($C_3$-$C_{12}$)

cicloalquilo incluyen pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, y similares. "($C_3$-$C_7$) cicloalquilo" significa un anillo con tres hasta siete átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, y similares, opcionalmente sustituidos con hasta tres halógenos.

El término "($C_1$-$C_7$) alcoxi" representa un grupo alquilo de uno a siete átomos de carbono acoplados a través de un puente de oxígeno, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, tert-butoxi, pentoxi, y similares, y opcionalmente se puede sustituir con tres halógenos o un número designado de substituyentes como se establece en las modalidades descritas en la presente.

Los términos "($C_2$-$C_7$) alquenilo", "($C_2$-$C_{10}$) alquenilo", "($C_2$-$C_{10}$) alquilenilo", "($C_2$-$C_{12}$) alquenilo", o "($C_2$-$C_{12}$) alquilenilo" significan cadenas de hidrocarburo del número indicado de átomos de carbono ya sea de una configuración lineal o ramificada que tienen por lo menos un enlace doble de carbono a carbono el cual puede ocurrir en cualquier punto a lo largo de la cadena, tal como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, vinilo, alquilo, 2-butenilo y similares, y opcionalmente se puede sustituir con uno hasta tres halógenos o un número designado de substituyentes como se establece en las modalidades descritas en la presente.

El término "($C_3$-$C_{12}$) cicloalquenilo" se refiere a un carbociclo saturado parcialmente que contiene uno o más anillos de desde 3 hasta 12 átomos de carbono, comúnmente de 3 hasta 7 átomos de carbono opcionalmente sustituidos con hasta tres halógenos.

El término "($C_2$-$C_{12}$) alquinilo" significa una cadena de hidrocarburo de dos hasta doce átomos de carbono ya sea de configuración lineal o ramificada y que tiene por lo menos un enlace triple de carbono a carbono, el cual puede ocurrir en cualquier punto a lo largo de la cadena. Ejemplo de alquinilo es el acetileno. El alquinilo como se definió anteriormente opcionalmente se puede sustituir con hasta tres halógenos o el número designado de substituyentes como se establece en las modalidades descritas en la presente.

El término "($C_3$-$C_{12}$) cicloalquinilo" se refiere a un carbociclo que contiene uno o más anillos de desde 3 hasta 12 átomos de carbono, comúnmente de 3 hasta 7 átomos de carbono, que tienen por lo menos un enlace triple de carbono a carbono el cual puede ocurrir en cualquier punto a lo largo de la cadena o anillo, opcionalmente sustituido con hasta tres halógenos. El cicloalquinilo como se definió anteriormente se puede sustituir opcionalmente con el número designado de substituyentes como se establece en las modalidades descritas en la presente.

El término "arilo" incluye sistemas de anillo aromático carbocíclico (por ejemplo, fenilo), sistemas de anillo aromático policíclico fusionado (por ejemplo, naftilo y antracenilo), y sistemas de anillo aromático fusionado a sistemas de anillo no aromático carbocíclico (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo). El "arilo" como se define anteriormente se puede sustituir opcionalmente con el número designado de substituyentes como se establece en las modalidades descritas en la presente.

El término "ariloxi" se refiere a un grupo arilo el cual está ligado a la molécula madre a través de un puente de oxígeno.

El término grupo "heteroarilo", como se usa en la presente, es un sistema de anillo de arilo que tiene por lo menos un heteroátomo tal como nitrógeno, azufre, u oxígeno, e incluye anillos aromáticos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 5 hasta 14 átomos de carbono que contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de O, N, y S. El "heteroarilo" como se define anteriormente opcionalmente se puede sustituir con un número designado de substituyentes como se establece en las modalidades descritas en la presente. Ejemplos de heteroarilo son, pero no se limitan a, furanilo, indonilo, tienilo (también referido en la presente como "tiofenilo"), tiazolilo, imidazolilo, isoxazoilo, oxazoilo, pirazoilo, pirrolilo, pirazinilo,

piridilo, pirimidilo, pirimidinilo y purinilo, cinolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, quinolina, isoxazolilo, isoquinolina, y similares.

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo el cual está ligado a la molécula madre a través de una porción de alquilo, y el "arilalquilo" además puede ser sustituido opcionalmente con un número designado de substituyentes como se establece en las modalidades descritas en la presente.

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

El término "sustituido opcionalmente", o "substituyentes opcionales", como se usan en la presente, significan que los grupos en cuestión son ya sea insustituidos o sustituidos con uno o más de los substituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión se sustituyen con más de un sustituyente, los substituyentes pueden ser los mismos o diferentes. Más aún, cuando se usan los términos "independientemente", "independientemente son", y "seleccionado independientemente de" significa que los grupos en cuestión pueden ser los mismos o diferentes. Algunos de los términos definidos en la presente pueden ocurrir más de una vez en las fórmulas

estructurales, y en tal ocurrencia cada término debe ser definido independientemente del otro.

El término "paciente" incluye animales humanos y no humanos tal como animales de compañía (perros y gatos y similares) y animales de ganado. Los animales de ganado son animales criados para producción de alimento. Rumiantes o animales "que mascan continuamente" tales como vacas, toros, becerras, novilla, bueyes, ovejas, búfalos, bisontes, cabras y antílopes son ejemplos de ganado. Otros ejemplos de ganado incluyen cerdos, aves (aves de corral) tales como pollos, patos, pavos y gansos. Todavía otros ejemplos de ganado incluyen pescado, marisco y crustáceos criados en acuacultura. También están incluidos animales exóticos usados en la producción de alimentos tales como caimanes, búfalo acuático y ratites (por ejemplo, emú, rheas o crías de avestruz). El paciente a ser tratado preferiblemente es un mamífero, en particular uno que es humano.

El término "una respuesta celular mediada por el receptor de glucagón" incluye varias respuestas mediante células mamíferas para estimulación de glucagón o actividad de receptor de glucagón. Por ejemplo, las "respuestas celulares mediadas por receptor de glucagón", incluyen pero no se limitan a, liberación de glucagón de hígado, u otras células, en respuesta a estimulación de glucagón o actividad de receptor de glucagón. Alguien de experiencia ordinaria en

la técnica puede identificar fácilmente otras respuestas celulares mediadas por actividad de receptor de glucagón, por ejemplo, por observación de un cambio en el punto final celular sensible después de contactar la célula con una dosis efectiva de glucagón.

Los términos "tratamiento", "que trata" y "tratar", como se usan en la presente, incluyen sus significados aceptados generalmente, esto es, la administración y cuidado de un paciente para el propósito de prevención, prohibición, contener, aliviar, mejorar, disminuir, detener, retardar, o invertir el progreso o severidad de una enfermedad, trastorno, o condición patológica, descrita en la presente, que incluye el alivio o mejora de síntomas o complicaciones, o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno, o condición.

La "composición" significa una composición farmacéutica y se pretende que abarque un producto farmacéutico que comprende el o los ingredientes activos que incluyen compuestos de la Fórmula I, y el o los ingredientes inertes que cubren el portador. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición hecha por adición de un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

El término "solvente apropiado" se refiere a cualquier solvente, o mezcla de solventes, inerte a la reacción en

curso que solubiliza suficientemente los reactantes para permitir un medio dentro del cual se efectúa la reacción deseada.

El término "forma de dosificación de unidad" significa unidades discretas físicamente apropiadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros animales no humanos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un portador farmacéutico apropiado.

En una modalidad, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I como se describe en detalle en la presente. Mientras que todos los compuestos de la presente invención son útiles, algunos de los compuestos son particularmente de interés y son preferidos. La siguiente lista propone varios grupos de compuestos preferidos. Se entenderá que cada uno de los listados puede ser combinado con otros de los listados para crear grupos adicionales de modalidades preferidas.

1. en donde Y es -O-,

2. en donde Y es -S-,

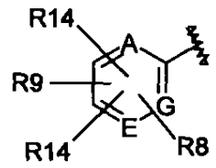
3. en donde D, Q, X, y T son carbono(substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente),

4. en donde R1, R2, R3, R4 y R10 son hidrógeno,

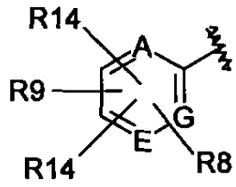
5. en donde X es carbono y R11 se enlaza a X,

6. en donde D es carbono y R11 se enlaza a D,

7. en donde X es carbono y R11 se enlaza a X y R11 es



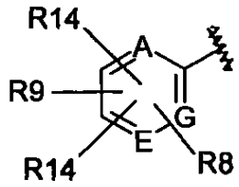

, en donde la marca zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora, y en donde A, G, y E independientemente representa carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G, y E son nitrógeno;




8. en donde X es carbono y R11 se enlaza a X y R11 es , en donde la marca zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora, y en donde A, G, y E independientemente representa carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G, y E son nitrógeno, y R8 y R9 son independientemente cada que se presentan se seleccionan del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo ($C_1$-

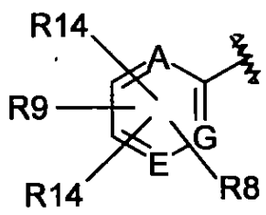
$C_7$)(opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), alcoxi ($C_1$-$C_7$), cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -arilo, -aril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -ariloxi, -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -OS(O)$_2$R12, -N(R12)$_2$, -NR12C(O)R12, -NR12$SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)$_2$ R12, y -S(O)$_2$N(R12)$_2$,

9. en donde X es carbono y R11 se enlaza a X y R11 es



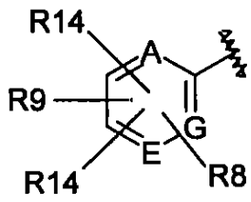

, en donde la marca zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora, y en donde A, G, y E independientemente representa carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G, y E son nitrógeno, y R8 y R9 son independientemente cada que se presentan se seleccionan del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo ($C_1$-$C_7$)(opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), alcoxi ($C_1$-$C_7$), y cicloalquilo ($C_3$-$C_7$),

10. en donde X es carbono y R11 se enlaza a X y R11 es ,




en donde la marca zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora, y en donde A, G, y E son carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente),

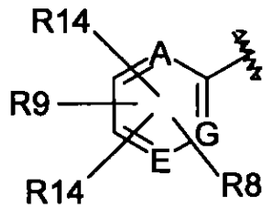
11. en donde X es carbono y R11 se enlaza a X y R11 es ,




en donde la marca zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora, y en donde A, G, y E son carbono(substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente), y R8 y R9 son independientemente cada que se presentan se seleccionan del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo ($C_1$-$C_7$)(opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), alcoxi ($C_1$-$C_7$), cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -arilo, -aril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -ariloxi, -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -OS(O)$_2$R12, -

$N(R12)_2$, $-NR12C(O)R12$, $-NR12SO_2$ R12, $-SR12$, $-S(O)R12$, $-S(O)_2$ R12, y $-S(O)2N(R12)_2$,

12. en donde X es carbono y R11 se enlaza a X y R11 es




, en donde la marca zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora, y en donde A, G, y E son carbono(substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente), y R8 y R9 son independientemente cada que se presentan se seleccionan del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo ($C_1$-$C_7$)(opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), alcoxi ($C_1$-$C_7$), y cicloalquilo ($C_3$-$C_7$),

13. en donde uno de D, X, Q o T es nitrógeno,

14. en donde D es nitrógeno,

15. en donde X es nitrógeno,

16. en donde Q es nitrógeno,

17. en donde T es nitrógeno,

18. en donde dos de D, X, Q y T son nitrógeno,

19. en donde D y T son nitrógeno,

20. en donde Q y X son nitrógeno,

21. en donde R1 es hidrógeno,

22. en donde R1 es -OH,

23. en donde R1 es halógeno,

24. en donde R2 es hidrógeno,

25. en donde R2 es alquilo ($C_1$-$C_3$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos),

26. en donde R3 es hidrógeno,

27. en donde R3 es halógeno,

28. en donde R4 es hidrógeno,

29. en donde R4 es halógeno,

30. en donde R3 se selecciona del grupo que consiste de alcoxi ($C_1$-$C_7$), alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), y alquenilo ($C_2$-$C_7$),

31. en donde R4 se selecciona del grupo que consiste de alcoxi ($C_1$-$C_7$), alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), y alquenilo ($C_2$-$C_7$),

32. R5 se selecciona del grupo que consiste de -H, alquilo ($C_1$-$C_{12}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -arilo, aril-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -alquenilo ($C_2$-$C_{12}$), cicloalquenilo ($C_3$-$C_{12}$), -heterocicloalquilo, -aril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), heteroaril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), -cicloalquinilo ($C_3$-$C_{12}$), aril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), y -heteroaril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$),

33. R5 se selecciona del grupo que consiste de -H, alquilo ($C_1$-$C_{12}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3

halógenos), cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -alquenilo ($C_2$-$C_{12}$), cicloalquenilo ($C_3$-$C_{12}$), -heterocicloalquilo, -alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), y cicloalquinilo ($C_3$-$C_{12}$),

34. R5 se selecciona del grupo que consiste de alquilo ($C_1$-$C_{12}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), y cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$),

35. en donde R6 y R7 son metilo,

36. en donde R6 y R7 forman un anillo de seis miembros con los átomos a los cuales se enlazan, y El anillo formado puede opcionalmente contener hasta dos oxígenos, y y además el anillo formado puede opcionalmente substituirse con hasta cuatro halógenos,

37. en donde R8 se enlaza en la posición para y es tertbutilo o trifluorometilo,

38. R10 se selecciona del grupo que consiste de -H, halógeno, alquilo ($C_1$-$C_{12}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), -alquenilo ($C_2$-$C_{12}$), cicloalquenilo ($C_3$-$C_{12}$), -alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), cicloalquinilo ($C_3$-$C_{12}$), aril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), y -heteroaril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$),

39. R10 se selecciona del grupo que consiste de -H, halógeno, o alquilo (C1-C12) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos,

Otra modalidad es un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

Y es -O- u -S-;

Q, D, X, y T independientemente representan carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, D, X, y T son nitrógeno;

R1 es -H, -OH, o -halógeno;

R2 es -H o alquilo ($C_1$-$C_3$);

R3 y R4 son independientemente cada que se presentan se seleccionan del grupo que consiste de -H, -halógeno, -CN, -OH, alcoxi ($C_1$-$C_7$), alquilo ($C_1$-$C_7$), alquenilo ($C_2$-$C_7$);

R5 se selecciona del grupo que consiste de -H, alquilo ($C_1$-$C_{12}$), cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -arilo, -aril-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -alquenilo ($C_2$-$C_{12}$), cicloalquenilo ($C_3$-$C_{12}$), -heterocicloalquilo, -aril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -heteroaril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), -cicloalquinilo ($C_3$-$C_{12}$), -aril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), y -heteroaril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), y en donde -alquilo ($C_1$-$C_{12}$), cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -arilo, -aril-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -heterocicloalquilo, -alquenilo ($C_2$-$C_{12}$), cicloalquenilo ($C_3$-$C_{12}$), -aril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -heteroaril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), -cicloalquinilo ($C_3$-$C_{12}$), -aril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), y -heteroaril-alquinilo ($C_2$-

$C_{12}$), son cada uno opcionalmente substituido con desde uno hasta tres substituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo ($C_1$-$C_7$), -alquilo ($C_1$-$C_7$)-COOR12, alcoxi ($C_1$-$C_7$), cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -ariloxi, -arilo, -aril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -heteroarilo, -heterocicloalquilo, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -$NR12SO_2$R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$;

R6 y R7 son independientemente cada que se presentan se seleccionan del grupo que consiste de -H, -halógeno, -hidroxi, -CN, alcoxi ($C_1$-$C_7$), alquenilo ($C_2$-$C_7$), y -alquilo ($C_1$-$C_7$), con la condición sin embargo que en donde D es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a Q, y con la condición de que en donde X es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a X;

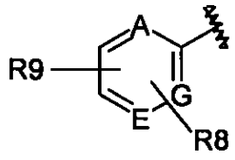
en donde R6 y R7 pueden opcionalmente formar un anillo de seis miembros con los átomos a los cuales se enlazan, y el anillo formado puede opcionalmente contener hasta dos oxígenos, y además el anillo formado puede opcionalmente substituirse con hasta cuatro halógenos;

R8 y R9 son independientemente cada que se presentan se seleccionan del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo ($C_1$-$C_7$), alcoxi ($C_1$-$C_7$), cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -arilo, -aril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -ariloxi, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -N(R12)2, -NR12C(O)R12, -$NR12SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$; y en donde -alquilo ($C_1$-$C_7$), alcoxi ($C_1$-$C_7$), cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -arilo, -aril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -ariloxi, son cada uno opcionalmente substituido con desde uno hasta tres substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo ($C_1$-$C_7$), -alquilo ($C_1$-$C_7$)-COOR12, alcoxi ($C_1$-$C_7$), cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -ariloxi, -arilo, -aril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -heteroarilo, -heterocicloalquilo, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -$NR12SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$;

R10 se selecciona del grupo que consiste de -H, -alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -cicloalquilo, -arilo, -aril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -alquenilo ($C_2$-$C_{12}$), cicloalquenilo ($C_3$-$C_{12}$), -aril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -heteroaril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), -cicloalquinilo ($C_3$-$C_{12}$), -aril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), y -heteroaril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), y en donde -alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -cicloalquilo, -arilo, -

arıl-alquilo ($C_1$-$C_7$), -heteroarılo, -heteroarıl-alquilo ($C_1$-$C_7$), -alquenilo ($C_2$-$C_{12}$), cicloalquenilo ($C_3$-$C_{12}$), -aril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -heteroarıl-alquenılo ($C_2$-$C_{10}$), -alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), -cicloalquınilo ($C_3$-$C_{12}$), -aril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), y -heteroaril-alquınilo ($C_2$-$C_{12}$), son cada uno opcionalmente substıtuido con desde uno hasta tres substituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxı, -cıano, -nıtro, -halo, -oxo, -alquilo ($C_1$-$C_7$), -alquilo ($C_1$-$C_7$)-COOR12, alcoxi ($C_1$-$C_7$), cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -ariloxi, -arilo, -aril-alquilo $C_1$-$C_7$, -heteroarilo, -heterocıcloalquilo, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -$NR12SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$;

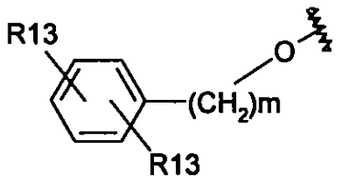
R11 es independientemente cada que se presenta se selecciona del grupo que consiste de -H,




, en donde la marca zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora, en donde A, G, y E independientemente representa carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G, y E son nıtrógeno;

con la condición sin embargo que en donde A es nıtrógeno, luego R8 ó R9 no se enlazan a A, y con la condıción de que en donde G es nitrógeno, luego R8 ó R9 no se

enlazan a G, y con la condición de que en donde E es nitrógeno, luego R8 ó R9 no se enlazan a E;




, en donde la marca zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora, en donde m es un entero de 0, 1, 2, ó 3, y cuando m es 0 m es un enlace,

con la condición sin embargo que en donde D es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a Q, y con la condición de que en donde X es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a X;

R12 es independientemente cada que se presenta se selecciona del grupo que consiste de -hidrógeno, alquilo ($C_1$-$C_7$), y -arilo,

R13 es independientemente cada que se presenta se selecciona del grupo que consiste de -hidrógeno, -halógeno, alquilo ($C_1$-$C_7$), y alquenilo ($C_2$-$C_7$).

Otra modalidad preferida es un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Y es -O- u -S-;

Q, D, X, y T independientemente representa carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales

como se indica en la presente) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, D, X, y T son nitrógeno;

R1 es -H, -OH, o -halógeno;

R2 es -H o alquilo ($C_1$-$C_3$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos);

R3 y R4 son independientemente -H, -halógeno, -CN, alcoxi ($C_1$-$C_7$), alquilo ($C_1$-$C_7$)(opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), o alquenilo ($C_2$-$C_7$);

R5 se selecciona del grupo que consiste de alquilo ($C_1$-$C_{12}$)(opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), alquenilo ($C_2$-$C_{12}$), cicloalquenilo ($C_3$-$C_{12}$), -heterocicloalquilo, -alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), y cicloalquinilo ($C_3$-$C_{12}$), y en donde -alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -heterocicloalquilo, alquenilo ($C_2$-$C_{12}$), cicloalquenilo ($C_3$-$C_{12}$), -alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), y cicloalquinilo ($C_3$-$C_{12}$), son cada uno opcionalmente substituido con desde uno hasta tres substituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos);

R6 y R7 son independientemente cada que se presentan se seleccionan del grupo que consiste de -H, -halógeno, -hidroxi, -CN, alcoxi ($C_1$-$C_7$), alquenilo ($C_2$-$C_7$), alquilo ($C_1$-$C_{10}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos),

cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), tert-butoxiiminometilo, 1,3-dioxan-2-ilo, hidroximetilo, formilo, hidroxiiminometilo, morfilino-4-il-metilo, 4-metilpentiloxi, y pentiloxi;

con la condición sin embargo que en donde D es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a Q, y con la condición de que en donde X es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a X;

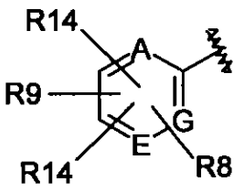
en donde R6 y R7 pueden opcionalmente formar un anillo de seis miembros con los átomos a los cuales se enlazan, y el anillo formado puede opcionalmente contener hasta dos oxígenos, y además el anillo formado puede opcionalmente substituirse con hasta cuatro halógenos;

R8 y R9 son independientemente cada que se presentan se seleccionan del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo ($C_1$-$C_7$)(opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), alcoxi ($C_1$-$C_7$), cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -$NR12SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, -Oalquenilo ($C_2$-$C_7$), y -$S(O)_2N(R12)_2$; y en donde -alquilo ($C_1$-$C_7$), alcoxi ($C_1$-$C_7$), cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), y -O alquilo ($C_2$-$C_7$) son cada uno opcionalmente substituido con desde uno hasta tres substituyentes independientemente seleccionados del

grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, y alquilo ($C_1$-$C_7$);

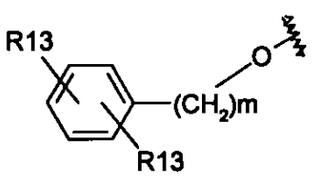
R10 se selecciona del grupo que consiste de -H, halógeno, y -alquilo ($C_1$-$C_{12}$)(opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos);

R11 es independientemente cada que se presenta se selecciona del grupo que consiste de -H, -halógeno,

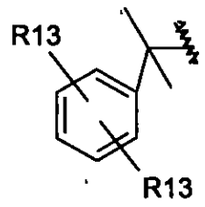



, en donde la marca zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora, en donde A, G, y E independientemente representa carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G, y E son nitrógeno;

con la condición sin embargo que en donde A es nitrógeno, luego R8, R9, y R14 no se enlazan a A, y con la condición de que en donde G es nitrógeno, luego R8, R9, y R14 no se enlazan a G, y con la condición de que en donde E es nitrógeno, luego R8, R9, y R14 no se enlazan a E,



, en donde la marca zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora, en donde m es un entero de 0, 1, 2, ó 3, y cuando m es 0 luego $(CH_2)m$ es un enlace, y




, en donde la marca zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora,

con la condición sin embargo que en donde D es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a Q, y con la condición de que en donde X es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a X;

R12 es independientemente cada que se presenta se selecciona del grupo que consiste de -hidrógeno, y alquilo $(C_1-C_7)$ (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos);

R13 es independientemente cada que se presenta se selecciona del grupo que consiste de -hidrógeno, -halógeno, alquilo $(C_1-C_7)$ (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), fenilo, y alquenilo $(C_2-C_7)$; y

R14 es independientemente cada que se presenta -H, halógeno, o alquilo $(C_1-C_7)$ (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos).

Otra modalidad preferida es un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Y es -O- u -S-;

Q, D, X, y T independientemente representa carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente);

R1 es -H, -OH, o -halógeno;

R2 es -H;

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

R5 se selecciona del grupo que consiste de alquilo ($C_1$-$C_{12}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), y cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos);

R6 y R7 son independientemente cada que se presentan se seleccionan del grupo que consiste de -H, -halógeno, -hidroxi, -CN, alcoxi ($C_1$-$C_7$), alquenilo ($C_2$-$C_7$), alquilo ($C_1$-$C_{10}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), tert-butoxiiminometilo, 1,3-dioxan-2-ilo, hidroximetilo, formilo, hidroxiiminometilo, morfilino-4-il-metilo, 4-metilpentiloxi, y pentiloxi;

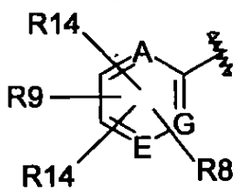
con la condición sin embargo que en donde D es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a T, y con la condición de que en donde Q es

nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a Q, y con la condición de que en donde X es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a X;

R8 y R9 son independientemente cada que se presentan se seleccionan del grupo que consiste de -hidrógeno, -halógeno, -alquilo ($C_1$-$C_7$)(opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), alcoxi ($C_1$-$C_7$), cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -OS(O)$_2$R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)$_2$R12, y -O alquilo (C2-C7);

R10 es -H;

R11 es independientemente cada que se presenta se selecciona del grupo que consiste de -H, -halógeno, y




, en donde la marca zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora, en donde A, G, y E independientemente representa carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente),

con la condición sin embargo que en donde A es nitrógeno, luego R8, R9, y R14 no se enlazan a A, y con la condición de que en donde G es nitrógeno, luego R8, R9, y R14 no se enlazan a G, y con la condición de que en donde E es nitrógeno, luego R8, R9, y R14 no se enlazan a E;

R12 es independientemente cada que se presenta se selecciona del grupo que consiste de -hidrógeno, y alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos);

R13 es independientemente cada que se presenta se selecciona del grupo que consiste de -hidrógeno, -halógeno, alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), y alquenilo ($C_2$-$C_7$); y

R14 es independientemente cada que se presenta -H, halógeno, o alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos).

Como se usa en la presente, el término "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido de los mismos átomos enlazados por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales llamadas configuraciones. Como se usa en la presente, el término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes de espejo no sobrepuestas de una a la otra. El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al cual cuatro grupos diferentes se anexan. Como se usa en la presente, el término "diastereómeros" se refiere a estereoisómeros los cuales no son enantiómeros. Además, dos diastereómeros los cuales tienen una configuración diferente en solamente un centro quiral se refieren en la presente como "epimeros". Los términos "racemato", mezcla racémica" o "modificación

racémica" se refieren a una mezcla de partes iguales de enantiómeros.

Los compuestos de la presente invención pueden ser quirales, y se pretende que cualquier enantiómero, ya sea puro, parcialmente orificado, o mezclas racémicas se incluyan dentro del alcance de la invención. Además, cuando un doble enlace o un sistema de anillo saturado parcial o completamente o más de un centro de asimetría o un enlace con rotabilidad restringida están presentes en la molécula, se pueden formar los diastereómeros de molécula. Se pretende que cualquier diastereómero, tanto separado, diastereómeros puros o parcialmente purificados o mezclas de estos se incluyan dentro del alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en formas tautoméricas diferentes y se pretende que cualquier forma tautomérica, cuyos compuestos están disponibles para formar, están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Así, un experto en la técnica sabe, que ciertos arilos pueden existir en formas tautoméricas. La invención también incluye tautómeros, enantiómeros y otros estereoisómeros de los completos de la Fórmula I. Tales variaciones se contempla que están dentro del alcance de la invención.

Los términos "R" y "S" se usan en la presente como comúnmente se usan en química orgánica para denotar configuración específica de un centro quiral. El término "R"

(recto) se refiere a aquella configuración de un centro quiral con una relación a manera de reloj de prioridades de grupo (más alto para el segundo más bajo) cuando se ve a lo largo del enlace hacia el grupo de prioridad más baja. El término "S" (siniestro) se refiere a aquella configuración de un centro quiral con una relación a manera del reloj contador de prioridades de grupo (más alto para el segundo más bajo) cuando se ve a lo largo del enlace hacia el grupo de prioridad más baja. La prioridad de los grupos se basa en su número atómico (con el propósito de disminuir el número atómico). Una lista parcial de prioridades y una discusión de estereoquímica está contenida en "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J.H. Fletcher, y colaboradores, eds., 1974) en páginas 103-120.

La designación "  " se refiere a una cadena que sobresale hacia fuera de la plana de la página. La designación "  " se refiere a un enlace que sale hacia tras del plano de la página. La designación "  " se refiere a un enlace en donde la estequiometría no se define.

Los compuestos de la Fórmula I, cuando existen como una mezcla diastereomérica, se pueden separar en pares diastereoméricos de enantiómeros por, por ejemplo, cristalización fraccional de un solvente apropiado, por ejemplo, metanol o acetato de etilo o una mezcla de estos. El par de enantiómeros así obtenidos se pueden separar en

estereoisómeros por medios convencionales, por ejemplo por el uso de un ácido activo óptimamente como un agente de determinación. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de la Fórmula I se puede obtener por síntesis estereoespecífica usando materiales de inicio óptimamente puros o reactivos de configuración conocida o a través de síntesis enantioselectiva.

El término "enriquecimiento enantiomérico" como se usa en la presente se refiere al incremento en la cantidad de un enantiómero comparado con el otro. Un método conveniente de expresión del enriquecimiento enantiómerico logrado es el concepto de exceso enantiomérico, o "ee", el cual se encuentra usando la siguiente ecuación:

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

En donde $E^1$ es la cantidad del primer enantiómero y $E^2$ es la cantidad del segundo enantiómero. Así, si la relación inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como está presente en una mezcla racémica, y un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una relación final de 70:30 se logra, el ee con respecto al primer enantiómero es 40%. Sin embargo, si la relación final es 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es 80%. Un 44 mayor que 90% se prefiere, un ee de más que 95% es más preferido y un ee de más que 99% es especialmente más preferido. El

enriquecimiento enantiomérico se determina fácilmente por uno de experiencia ordinaria en la técnica usando técnicas y procedimientos estándar, tal como cromatografía de gas o de líquido de alto desempeño con una columna quiral. La selección de la columna, eluente y condiciones quirales apropiadas necesarias para efectuar la separación del par enantiomérico está dentro del conocimiento de uno de experiencia ordinaria en la técnica. Además, los estereoisómerso específicos y enantiómeros de compuestos de la Fórmula I, se pueden preparar por uno de experiencia ordinaria en la técnica utilizando técnicas y procesos bien conocidos, tales como aquellos descritos por J. Jacques, y colaboradores, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions," John Wiley and Sons, Inc., 1981, y E.L. Eliel and S.H. Wilen," Stereochemistry of Organic Compounds," (Wiley-Interscience 1994), y la Solicitud de Patente Europea No. EP-A-838448, publicada en abril 29, 1998. Ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o cromatografía quiral. A menos que se indique de otra manera, un compuesto indicado para ser "isómero 1" será el primer isómero eluído de la columna de separación quiral y el "isómero 2" será el segundo.

En general, el término "farmacéutico" cuando se usa como un adjetivo significa sustancialmente no tóxico para organismos vivientes. Por ejemplo, el término "sal

farmacéutica" como se usa en la presente, se refiere a sales de los compuestos de la Fórmula I, las cuales son sustancialmente no tóxicas para organismos vivientes. Ver, por ejemplo, Berge, S.M, Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. La presente invención también abarca sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos presentes. Tales sales incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales de metal farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y de amonio alquilatado. También se proyectan como sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables cualquier hidrato que los compuestos presentes son capaces de formar. Además, las sales farmacéuticamente aceptables comprenden sales de ácido de amonio básicas tales como lisina, arginina y ornitina. Las sales farmacéuticas comunes incluyen aquellas sales preparadas por reacción de los compuestos de la Fórmula I, con un ácido o base inorgánica u orgánica. Tales sales se conocen como sales de adición de ácido o de adición de base respectivamente. Estas sales farmacéuticas frecuentemente tienen características de solubilidad mejoradas comparadas con los compuestos de los cuales ellas se derivan, y así a menudo son más susceptibles para formulación como líquidos o emulsiones.

El término "sal de adición de ácido" se refiere a una sal de un compuesto de la Fórmula I, preparada por reacción

de un compuesto de la Fórmula I, con un ácido mineral u orgánico. Para ejemplificación de sales de adición de ácido farmacéuticas ver, por ejemplo, Berge, S.M, Bighley, L.D., y Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. Puesto que los compuestos de esta invención pueden ser básicos de naturaleza, en consecuencia reaccionan con cualquiera de un sinnúmero de ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición de ácido farmacéuticas.

Las sales de adición de ácido se pueden obtener como los productos directos de síntesis de compuesto. En la alternativa, la base libre se puede disolver en un solvente apropiado que contienen el ácido apropiado, y la sal aislada por evaporación del solvente u otra manera de separación de la sal y el solvente.

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-toluensulfónico, 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 farmacéuticas preferidas son aquellas formadas con ácidos minerales tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, y ácido sulfúrico,

y aquellos formados con ácidos orgánicos tales como ácido maléico, ácido tartárico, y ácido metansulfónico. Ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables son el sulfato, pirosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, fosfato monoácido, fosfato ácido, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, ioduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β-hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, mandelato y similares.

Los técnicos expertos podrían apreciar que algunos compuestos de la Fórmula I, pueden ser ácidos en naturaleza y en consecuencia reaccionar con cualquiera de un sinnúmero de bases inorgánicas y orgánicas para formar sales de adición de base farmacéutica. El término "sal de adición de base" se refiere a una sal de un compuesto de la Fórmula I, preparada por reacción de un compuesto de la Fórmula I, con una base mineral u orgánica. Para ejemplificación de sales de adición de base farmacéutica ver, por ejemplo, Berge, S.M, Bighley,

L.D., y Monkhouse, D.C., J. Pharm. Sci., 66:1, 1977. Bases comúnmente empleadas para formar sales de adición de base farmacéutica son bases inorgánicas, tales como hidróxidos carbonatos, bicarbonatos, de amonio o álcali o metal de tierra alcalina, y similares. Tales bases útiles en la preparación de sales de esta invención así incluyen 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. Ejemplos de sales de adición de base farmacéutica son el amonio, litio, potasio, sodio, calcio, magnesio, metilamino, dietilamino, diamino etileno, ciclohexilamino, y sales de etanolamino, y similares de un compuesto de la Fórmula I. Las formas de sal de potasio y sodio son particularmente preferidas. La presente invención también contempla sales de adición de base farmacéutica de compuestos de la Fórmula I.

Las sales farmacéuticas de la invención comúnmente se forman por reacción de un compuesto de la Fórmula I, con una cantidad equimolar o en exceso de ácido o base. Los reactivos generalmente se combinan en un solvente mutuo tal como dietiléter, tetrahidrofurán, metanol, etanol, isopropanol, benceno y similares para sales de adición de ácido, o agua, un alcohol o un solvente clorado tal como diclorometano para sales de adición de base. Las sales normalmente precipitan

fuera de la solución dentro de alrededor de una hora hasta alrededor de diez días y se puede aislar mediante filtración u otros métodos convencionales. Todas las sales farmacéuticamente aceptables se contemplan en la presente invención. El compuesto o sal de la presente invención puede formar un solvato con solventes de bajo peso molecular. Tales solvatos también se contemplan como que están dentro del alcance de la presente invención.

La invención también abarca profármacos de los compuestos presentes, los cuales en la administración se someten a conversión química mediante proceso metabólico antes de volverse sustancias activas farmacológicamente. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos presente, los cuales son fácilmente convertibles in vivo en un compuesto de la presente invención. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco apropiados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

En un aspecto más de la invención los compuestos presentes se administran en combinación con uno o más sustancias activas en cualquiera de las relaciones apropiadas. Las demás sustancias activas se pueden seleccionar por ejemplo, de antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, agentes para el

tratamiento de complicaciones que resultan o están asociados con la diabetes y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos que resultan o están asociados con la obesidad. El siguiente listado propone varios grupos de combinaciones. Se entenderá que cada uno de los agentes nombrados se puede combinar con otros agentes nombrados para carear combinaciones.

Así, en una modalidad más de la invención los compuestos presentes se pueden administrar en combinación con uno o más antidiabéticos.

Los agentes antidiabéticos apropiados incluyen insulina, análogos de insulina y derivados tales como aquellos descritos en EP 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo insulina humana $N^{\varepsilon B29}$-tetradecanoilo des (B30), EP 214 826 y EP 705 275 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo insulina humana $Asp^{B28}$, US 5,504,188 (Eli Lilly), por ejemplo insulina humana $Lys^{B28}$ $Pro^{B29}$, EP 368 187 (Aventis), por ejemplo Lantus®, las cuales están todas incorporadas en la presente por referencia, GLP-1 y derivados de GLP-1 tales como aquellos descritos en WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), los cuales están incorporados en la presente por referencia, además de agentes hipoglicémicos activos oralmente.

Los agentes hipoglicémicos oralmente activos preferiblemente comprenden imidazolinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidinedionas,

tiazolidinedionas, sintetizadores de insulina, secretagogues de insulina, tales como glimepirida, inhibidores de α-glucosidasa, agentes que actúan en el canal de potasio dependiente de ATP de las células β por ejemplo abridores de canal de potasio tales como aquellos descritos en in WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S), los cuales están incorporados en la presente por referencia, o mitiglinida, o un bloqueador de canal de potasio, tal como BTS-67582, nataglidina, antagonistas de glucagón tal como aquellos descritos en WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), los cuales están incorporados en la presente por referencia, antagonistas GLP-1, inhibidores DPP-IV (peptidasa de dipeptidilo IV), inhibidores de PTPasa (fosfatasa de tirosina de proteína), inhibidores de enzimas hepáticas involucradas en la estimulación de gluconeogénesis y/o glicogenólisis, moduladores de absorción de glucosa, activadores de glucocinasa (GK) tales como aquellos descritos en WO 00/58293, WO 01/44216, WO 01/83465, WO 01/83478, WO 01/85706, WO 01/85707, y WO 02/08209 (Hoffman-La Roche) o aquellos descritos en WO 03/00262, WO 03/00267 y WO 03/15774 (AstraZeneca), los cuales están incorporados en la presente por referencia, inhibidores de GSK-3 (cinasa de sintasa de glicogén 3), compuestos de modificación del metabolismo de lípidos tales como agentes antilipidémicos tales como

inhibidores de HMG CoA (estatinas), compuestos que disminuyen la entrada de alimento, ligandos de PPAR (receptor activado de proliferador de Peroxisome) que incluyen los subtipos PPAR-alfa, PPAR-gama y PPAR-delta, y agonistas de RXR (receptor X retinoide), tales como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.

En otra modalidad, los compuestos presentes se administran en combinación con insulina o un análogo o derivado de insulina, tal como insulina humana $N^{\varepsilon B29}$-tetradecanoilo des (B30), insulina humana $Asp^{B28}$, insulina humana $Lys^{B28}$ $Pro^{B29}$, Lantus®, o una preparación de mezcla que comprende una o más de estas.

En una modalidad más de la invención los compuestos presente se administran en combinación con una sulfonilurea tal como glibenclamida, glipizida, tolbautamida, cloropamidem, tolazamida, glimeprida, glicazida y gliburida.

En otra modalidad de la invención los compuestos presentes se administran en combinación con una biguanida por ejemplo metormina.

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

En todavía otra modalidad de la invención los compuestos presentes se administran en combinación con un sintetizador de insulina de tiazolidinediona por ejemplo, troglitazona,

ciglitazona, piolitazona, rosiglitazona, isaglitazona, darglitazona, englitazona, CS-011/CI-1037 o T 174 o los compuestos descritos en WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 y WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation), los cuales están incorporados en la presente por referencia.

En todavía otra modalidad de la invención los compuestos presente se pueden administrar en combinación con un sintetizador de 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 descritos en WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193 tal como ragaglitazar (NN 622 o (-)DRF 2725) (Dr. Reddy's Research Foundation) y WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 63196, WO 00/63209, WO 00/63190 y WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S), los cuales están incorporados en la presente por referencia.

En una modalidad más de la invención los compuestos presentes se administran en combinación con un inhibidor de α-glucosidasa por ejemplo voglibosa, emiglitato, miglitol o acarbosa.

En otra modalidad de la invención los compuestos presentes se administran en combinación con un agente que actúa en el canal de potasio dependiente de ATP de las

células β por ejemplo tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glicazida, BTS-67582 o repaglinida.

En todavía otra modalidad de la invención los compuestos presentes se pueden administrar en combinación con nateglinida.

En todavía otra modalidad de la invención los compuestos presentes 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.

En todavía otra modalidad de la invención los compuestos presentes se administran en combinación con compuestos que disminuyen la ingesta de alimento.

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

En una modalidad más de la invención los compuestos presentes se administran en combinación con uno o más agentes antiobesidad o agentes de regulación de apetito.

Tales agentes se pueden seleccionar del grupo que consiste de agonistas de CART (transcrito regulado de anfetamina de cocaína), agonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas MC4 (melanocortina 4), agonistas MC3 (melanocortina 3), antagonistas de orexín, agonistas de TNF (factor de necrosis de tumor), agonistas de CRF (factor de liberación de corticotropina), antagonistas d CRF BP (proteína de enlace de factor de liberación de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas adrenérgicos β3 tal como CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 o agonistas de AZ-40140 MSH (hormona de estimulación de melanocito), antagonistas de MCH (hormona de concentración de melanocito), agonistas de CCK (colecistokinina), inhibidores de reabsorción de serotonina tales como fluoxetina, seroxat o citalopram, serotonina e inhibidores de reabsorción de noradrenalina, serotonina y compuestos noradrenérgicos mezclados, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona de crecimiento, factores de crecimiento tales como prolactina o lactogen placental, compuestos de liberación de hormona de crecimiento, agonistas de TRH (hormona de liberación de tireotropina), moduladores de UCP 2 o 3 (proteína sin acoplamiento 2 o 3), agonistas de leptina,

agonistas DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de PPAR (receptor activado de proliferador de peroxisoma), moduladores de RXR (receptor de retinoide X), agonistas TR β, inhibidores de AGRP (proteína relacionada con Agouti), antagonistas de histamina H3, antagonistas de opioide (tal como naltrexona), exendin-4, GLP-1 y factor neurotrófico ciliar (tal como axocina), antagonista de receptor de canabinoide por ejemplo, CB-1 (tal como rimonabant). En otra modalidad el agente antiobesidad es leptina. En otra modalidad el agente antiobesidad es fenfluramina o exfenfluramina. En todavía otra modalidad el agente antiobesidad es sibutramina. En una modalidad más el agente antiobesidad es orlistat. En otra modalidad el agente antiobesidad es mazindol o fentermina. En todavía otra modalidad el agente antiobesidad es fendimetrazina, dietilpropión, fluoxetina, bupropión, topiramato o ecopipam.

Más aún, los compuestos presentes se pueden administrar en combinación con uno o más agentes antihipertensivos. Ejemplos de agentes antihipertensivos son bloqueadores β tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol and metoprolol, inhibidores de SCE (enzima que convierte angiotensina) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril, bloqueadores de canal de calcio tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y

verapamil, y α-bloqueadores tales como doxazosin, urapidil, prazosin y terazosin. Se puede hacer más referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

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

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con no acopladores químicos, inhibidote de lipasa sensible a hormona, imidazolinas, inhibidores de deshidrogenada de 11-β-hidroxiesteroide, activador de lipasa de lipoproteína, activadores de AMPK, fármacos inmuosupresivos, nicotinamida, ASIS, inhibidores de carboxipeptidasa o antiandrógenos.

Se debe entender que cualquier combinación apropiada de los compuestos de acuerdo con la invención con dieta y/o ejercicio, uno o más de los compuestos antes mencionados y opcionalmente una o más sustancias activas se consideran que están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la Fórmula I, se pueden preparar por uno de experiencia ordinaria en la técnica siguiendo una variedad de procedimientos, algunos de los cuales se ilustran en los procedimientos y esquemas establecidos a continuación. El orden particular de los pasos requeridos para producir los compuestos de la Fórmula I es dependiente del compuesto particular para ser sintetizado, el compuesto de inicio, y la

responsabilidad relativa de las porciones sustituidas. Los reactivos o materiales de inicio están disponibles fácilmente para uno de experiencia en la técnica, y al grado no disponible comercialmente, se sintetizan fácilmente por uno de experiencia ordinaria en la técnica siguiendo procedimientos estándar empleados comúnmente en la técnica, junto con los diferentes procedimientos y esquemas establecidos a continuación.

Los siguientes Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos se proporcionan para dilucidar mejor la práctica de la presente invención y se debe interpretar en cualquier forma como que limita el alcance de la misma. Aquellos de experiencia en la técnica reconocerán que varias modificaciones se pueden hacer mientras que no se aparte del espíritu y alcance de la invención. Todas las publicaciones mencionadas en la especificación son indicativas del nivel de aquellos expertos en la técnica a los cuales pertenece esta invención.

El tiempo óptimo para realizar las reacciones de los Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos se puede determinar por monitoreo del progreso de la reacción vía técnicas de cromatografía convencional. Además, se prefiere conducir las reacciones de la invención bajo una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, argón, o particularmente nitrógeno. La selección del solvente generalmente no es

crítica tanto como el solvente empleado es inerte en el desarrollo de la reacción y solubiliza suficientemente los reactivos para efectuar la reacción deseada. Los compuestos preferiblemente se aíslan y se purifican antes de su uso en reacciones subsiguientes. Algunos compuestos pueden cristalizar fuera de la solución de reacción durante su formación y luego ser recolectados por filtración, o el solvente de reacción se puede remover mediante extracción, evaporación, o decantación. Los intermedios y productos finales de la Fórmula I además se pueden purificar, si se desea por técnicas comunes tales como recristalización o cromatografía en soportes sólidos tales como gel de sílice o alúmina.

Los técnicos expertos apreciarán que no todos los substituyentes son compatibles con todas las condiciones de reacción. Estos compuestos se pueden proteger o modificar en un punto conveniente en la síntesis por métodos bien conocidos en la técnica.

Los términos y abreviaturas usadas en los Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos instantáneos tienen sus significados normales a menos que se designe de otra manera. Por ejemplo, como se usa en la presente, los siguientes términos tienen los significados indicados: "eq" se refiere a equivalentes; "N" se refiera 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; "µL" 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 de capa delgada; "CLAP" se refiere a cromatografía líquida de alto desempeño; "$R_f$" se refiere a factor de retención; "$R_t$" se refiere a tiempo de retención; "δ" se refiere a partes por millón de salida de tetrametilsilano; "MS" se refiere a espectrometría de masas; la Masa Observada indica [M+H] a menos que se indique de otra manera. "MS(FD)" se refiere a espectrometría de masa de desorción de campo, "MS(IS)" se refiere a espectrometria de masa de rocío de iones, "MS(FIA)" se refiere a espectrometría de masa de análisis de inyección de flujo, "MS(FAB)" se refiere a espectrometría de masa de bombardeo de átomo rápido, "MS(EI)" se refiere a espectrometría de masa de impacto de electrón, "MS(ES)" se refiere a espectrometría de masa de esperado de electrón, "UV" se refiere a espectrometría ultravioleta, "$^1$H NMR" se refiere a espectrometría de resonancia magnética nuclear de protón. Además, "IR" se refiere a espectrometria infrarroja, y la máxima absorción listada para el espectro IR son solamente aquellos de

interés y no todos los de la máxima observados. "RT" se refiere a temperatura de habitación. "DEAD" se refiere a dietilazodicarboxilato. "PPh3" se refiere a trifenilfosfina. "ADDP" se refiere a 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina. "PPBu3" se refiere a tributilfosfina. "OTF" se refiere a triflato. "LAH" se refiere a hidruro de aluminio de litio. "DIBAL-H" se refiere a hidruro de diisobutilaluminio. "KOtBu" se refiere a t-butoxido de potasio. "THF" se refiere a tetrahidrofurán. "TBP" se refiere a tributilfosfina. "EDCI" se refiere a hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiamida. "DMAP" se refiere a dimetilaminopiridina. "HNMe(OMe)" se refiere a N,N,dimetilhidroxiamina. "CDMT" se refiere a triazina de 2-cloro-4,6-dimetoxi-[1,3,5]. "NMM" se refiere a morfolina de N-metilo. "DCM" se refiere a diclorometano. "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido. "ET3N" se refiere a trietilamina. "DMF" se refiere a dimetilformamida. "Et" en una fórmula se refiere a etilo, por ejemplo, Et20 se refiere a dietiléter, y EtOAc se refiere a etilacetato. "PyBOP" se refiere a hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidin-fosfonio. "Me" se refiere a metilo as in MeOH el cual es metanol. "Pd/C" se refiere a 10% de paladio en carbón. A menos que se indique de otra manera, el isómero 1 se refiere al primer isómero a ser eluído en una

separación quiral y el isómero 2 se refiere al segundo isómero a ser eluído en una separación quiral.

Los espectros infrarrojos se registran en un espectrómetro Perkin Elmer 781. Los espectros $^{1}H$ NMR se registran en un espectrómetro Varian 400 MHz a temperatura ambiente. Los datos se reportan como siguen: el cambio químico en ppm tetrametilsilano estándar interno en la escala δ, multiplicidad (b = ancho, s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, qn = quinteto y m = multípleto), integración, constante de acoplamiento (Hz) y asignación. $^{13}C$ NMR se registran en un espectrómetro Varian 400 MHz a temperatura ambiente. Los cambios químicos se reportan en ppm de tetrametilsilano en la escala δ, con la resonancia del solvente empleado como el estándar interno (CDCl3 a 77.0 ppm y DMSO-d6 a 39.5 ppm). Los análisis de combustión se realizan por Eli Lilly & Company Microanalytical Laboratory. Los espectros de masa de resolución alta se obtienen en espectrómetros VG ZAB 3F o VG 70 SE. La cromatografía de capa delgada analítica se realiza en placas a 60-F de gel de sílice de 0.25 mm de Reactivo EM. La visualización se logra con luz UV.

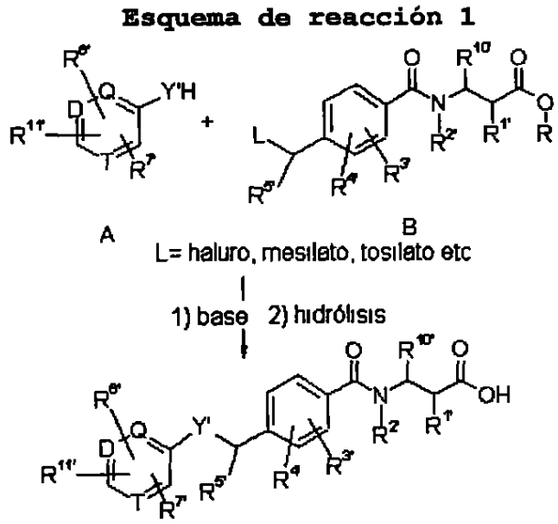
**ESQUEMAS GENERALES**

Los compuestos de la presente invención se han formado como se describe específicamente en los ejemplos,

Además, muchos compuestos se preparan como se usan más generalmente a) alquilación de un alcohol, fenol o tiofenol con u haluro, b) un protocolo de Mitsunobu (O. Mitsunobu, 1981 Synthesis, p1); c) y otros métodos conocidos por los técnicos expertos. Los métodos de síntesis alternos también pueden ser efectivos y conocidos por los técnicos expertos. A menos que se indique de otra manera, todas las variables, tales como Y', R1' hasta R15', etc., son como se definen para variables análogas (r1 hasta R15, etc.) en el resumen de la invención o de otra manera como se define en la presente.

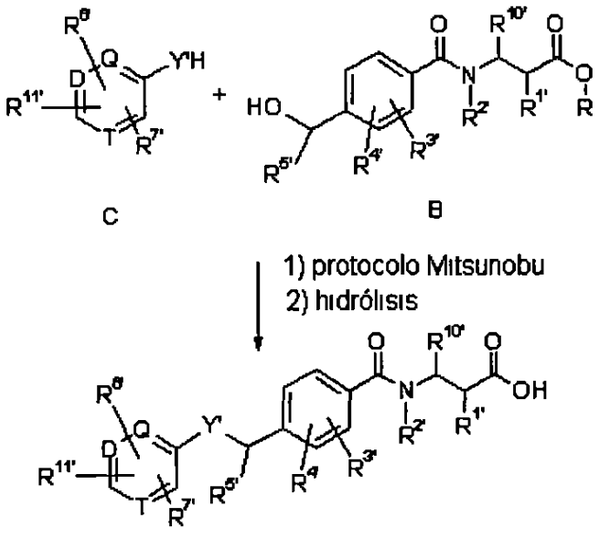
Por ejemplo, un intermedio similar a A es alquilatado con un agente de alquilación B en la presencia de una base (por ejemplo, NaH, $K_2CO_3$, $Cs_2CO_3$ etc.). La hidrólisis en la presencia de NaOH acuoso o LiOH dio el producto ácido.

**Esquema de reacción 1**



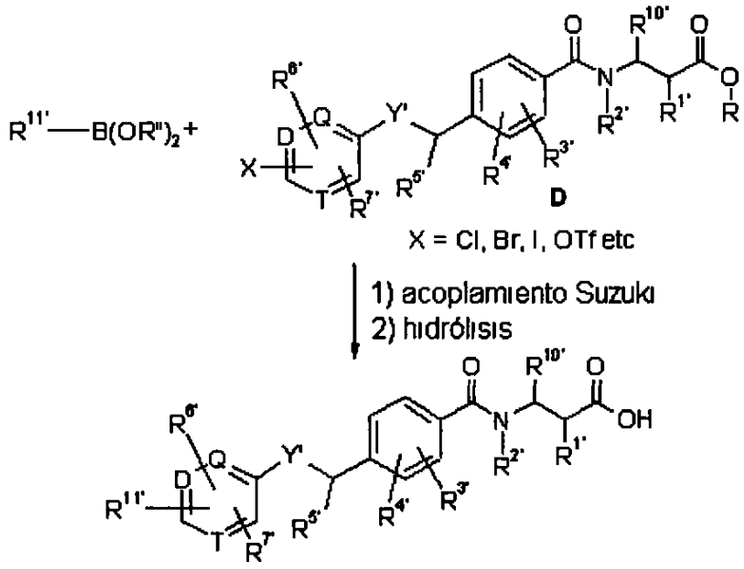
Alternativamente, un intermediario tipo A se acopla con un alcohol C bajo condición de reacción Mitsunobu (DEAD/$PPh_3$, ADDP/$Pbu_3$ etc.). La hidrólisis en presencia de NaOH o LiOH acuoso da el producto ácido:

**Esquema de reacción 2**



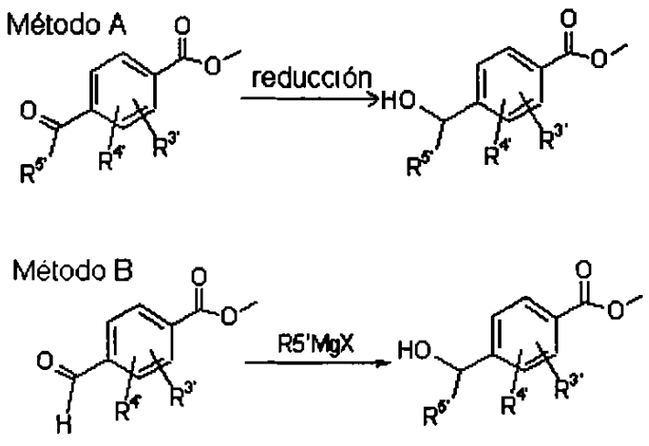

Bajo ciertas circunstancias, la secuencia sintética se puede alterar, donde un intermediario tipo D es acopla con un ácido o éster aril borónico bajo condiciones de reacción Suzuki (catalizador Pd, base). La hidrólisis en presencia de un NaOH o LiOH acuoso da el producto ácido:

**Esquema de reacción 3**



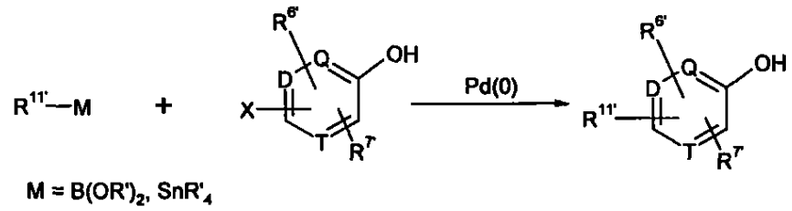

Los intermediarios de alcohol A y C pueden hacerse por A) reducción de la cetona con o sin auxiliar quiral o B) alquilación de aldehído con un reactivo organometálico, por ejemplo reactivo Grignard.

**Esquema de reacción 4**



Los análogos de biaril fenol pueden hacerse por una reacción de acoplamiento cruzado de paladio catalizado:

**Esquema de reacción 5**




Los productos purificados enantioméricos se prepararon ya sea a través de A) cromatografía quiral o B) acoplamiento Mitsunobu entre un un fenol o tiofenol y un alcohol quiral que puede prepararse usando el método conocido en el arte.

**PREPARACIONES Y EJEMPLOS**

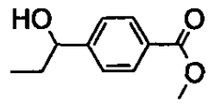
Los ejemplos proporcionados en la presente se ilustran de la invención reivindicada actual y no se pretende para limitar el alcance de la invención reivindicada de cualquier manera. Los nombres de las preparaciones y ejemplos se derivan usando ChemDraw.

Los espectros infrarrojos se registran en un espectrómetro Perkin Elmer 781. Los espectros 1H RMN se registran en un espectrómetro Varian 400 MHz a temperatura ambiente. Los datos se reportan como sigue: cambios

químicos en ppm de tetrametilsilano estándar interno en la integración (escala, multiplicidad (b= amplio, s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, qn = quintete y m= multiplete), constante de acoplamiento (Hz) y se asigna. 13C RMN se registran en un espectrómetro Varian 400 MHz a temperatura ambiente. Los cambios químicos se reportan en ppm de tetrametilsilano en la (escala, con la resonancia de solvente empleada como el estándar interno (CDC13 a 77.0 ppm y DMSO-d6 a 39.5 ppm). Los análisis de combustión se llevan a cabo por Eli Lilly & Company Microanalytical Laboratory. Los espectros de masa de alta resolución se obtiene en espectrómetros VG ZAB 3F o VG 70 SE. La cromatografía de capa delgada analítica se lleva a cabo en placas EM Reagent 0.25 mm gel de sílice 60-F. La visulación se realiza con luz UV.

**Preparación 1**

**Éster de metilo del ácido 4-(1-Hidroxi-propil)-benzoico racémico**



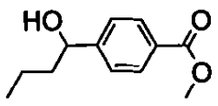

A una solución de éster de metilo del ácido 4-formil benzoico (3.0 g, 18.3 mmol) en THF (10 mL) a 0°C se agrega bromuro de etilmagnesio (2M, 10 mL). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se apaga con cloruro de amonio saturado, se extrae con EtOAc. El compuesto

orgánico se concentra para dar el compuesto del título como aceite incoloro: 2.2 g (62 %).

Los siguientes compuestos se hacen en una forma similar:

**Preparación 2**

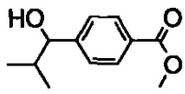
**Éster de metilo del ácido 4-(1-Hidroxi-butil)-benzoico racémico**



Este compuesto se hace a partir de éster de metilo del ácido 4-formil benzoico y cloruro de n-propilmagnesio siguiendo el método general ejemplificado en la preparación 1.

**Preparación 3**

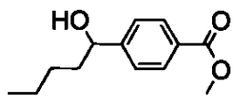
**Éster de metilo del ácido 4-(1-Hidroxi-2-metil-propil)-benzoico racémico**



Este compuesto se hace a partir de éster de metilo del ácido 4-formil benzoico y cloruro de isopropilmagnesio siguiendo el método general ejemplificado en la preparación 1.

**Preparación 4**

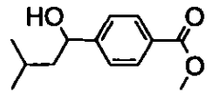
**Éster de metilo del ácido 4-(1-Hidroxi-pentil)-benzoico racémico**



Este compuesto se hace a partir de éster de metilo del ácido 4-formil benzoico y cloruro de n-butil magnesio siguiendo el método general ejemplificado en la preparación 1.

**Preparación 5**

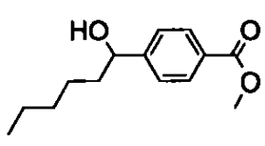
**Éster de metilo del ácido 4-(1-Hidroxi-3-metil-butil)-benzoico racémico**



Este compuesto se hace a partir de éster de metilo del ácido 4-formil benzoico y cloruro de isobutilmagnesio siguiendo el método general ejemplificado en la preparación 1.

**Preparación 6**

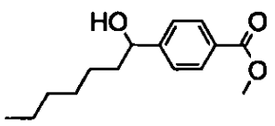
**Éster de metilo del ácido 4-(1-Hidroxi-hexil)-benzoico racémico**



Este compuesto se hace a partir de éster de metilo del ácido 4-formil benzoico y cloruro de n-pentilmagnesio siguiendo el método general ejemplificado en la preparación 1.

**Preparación 7**

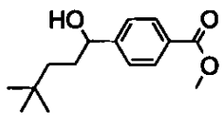
**Éster de metilo del ácido 4-(1-Hidroxi-heptil)-benzoico racémico**



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

**Preparación 8**

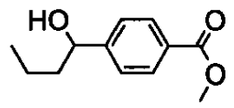
**Éster de metilo del ácido 4-(1-Hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoico racémico**



Este compuesto se hace a partir de éster de metilo del ácido 4-formil benzoico y bromuro de 4,4-dimetilpentilmagnesio siguiendo el método general de la Preparación 1.

**Preparación 9**

**Éster de metılo del ácido 4-(1-Hidroxi-butil)-benzoico racémico**



**Etapa A. Éster de metilo del ácido N-Metoxi-N-metil-tereftalámico**

A una solución de éster de monometilo del ácido tereftálico (5.4 g, 30 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxı-[1,3,5]triazına (7.9 g, 45 mmol) en THF (300 mL) se agrega N-metil morfolina (4.95 mL, 45 mmol), la mezcla se agita a temperatura ambıente durante la noche. N-metıl morfolina adıcional (4.95 mL, 45 mmol) se agrega, seguıdo por la adıción de sal de HCl de O,N-dımetil-hıdroxilamina (3.51 g, 45 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche, y se fıltra a través de celite. El producto filtrado se concentró y purificó por la cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (6.8 g).

**Etapa B. Éster de metılo del ácido 4-Butiril-benzoico**

A una solución de éster de metilo del ácido N-metoxi-N-metıl-tereftalámıco (4.56 g, 20.4 mmol) en THF (100 mL) se agrega PrMgCl (2.0M, 30.6 mmol) a 0°C, la reacción se entıbia a temperatura ambiente, se agita durante la noche, se apaga

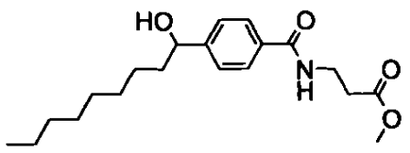
por solución acuosa de NH4Cl, se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio, se concentra. La cromatografía en columna sobre gel de sílice da el compuesto del título (1 g, 23.7 %).

**Etapa C. Éster de metilo del ácido 4-(1-Hidroxi-butil)-benzoico racémico**

A una solución de éster de metilo del ácido 4-butiril-benzoico (400 mg, 1.94 mmol) en etanol (5 mL) y THF (4 mL) se agrega borohidruro de sodio (110 mg, 2.9 mmol), la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se apaga por ácido acético (0.5 mL) y agua (10 mL), se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. La concentración y la cromatografía en columna sobre gel de sílice da el compuesto del título (370 mg).

**Preparación 10**

**Éster de metilo del ácido 3-[4-(1-Hidroxi-nonil)-benzoilamino]-propionico racémico**



**Etapa A. Éster de metilo del ácido 3-(4-Formil-benzoilamino)-propionico**

Acido 4-Formil-benzoico, CDMT, y 4-metilmorfolina se combinaron en DCM anhidro bajo nitrógeno. La reacción se permite agitar bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La amina luego se agrega a la mezcla de reacción, y se permite agitar a temperatura ambiente. Algo de agua (<10% en volumen) se agrega para ayudar a la solubilidad. La reacción se observa por CLAR, y con el consumo completo del ácido, la reacción se diluye con DCM. La reacción se diluye con agua y se enjuaga con HCl 1N. Con la acidificación, un sólido blanco se precipita de la mezcla bifásica. El sólido se aisló por filtración y se seca bajo vacío para resultar el compuesto del título.

**Etapa B. Éster de metilo del ácido 3-[4-(1-Hidroxi-nonil)-benzoilamino]-propionico racémico**

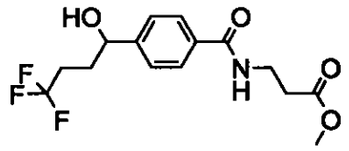
A una solución de éster de metilo del ácido 3-(4-formil-benzoilamino)-propionico (1.2 g, 5 mmol) en THF (10 mL) a 0°C se agrega bromuro de etilmagnesio (2M, 1.1 mL). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, se apaga con cloruro de amonio saturado, se extrae con EtOAc. El compuesto orgánico se concentra para dar el compuesto del título como aceite incoloro: 270 mg (15 %).

El siguiente compuesto se hace en una forma substancialmente

similar:

**Preparación 11**

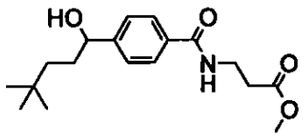
**Éster de metilo del ácido 3-[4-(4,4,4-Trifluoro-1-hidroxi-butil)-benzoilamino]-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en la preparación 10 usando bromuro de 3,3,3-trifluoropropilmagnesio.

**Preparación 12**

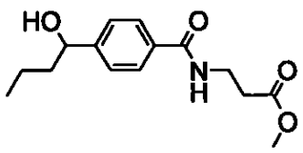
**Éster de metilo del ácido 3-[4-(1-Hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoilamino]-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en la preparación 10 usando bromuro de 2,2-dimetilbutilmagnesio.

**Preparación 13**

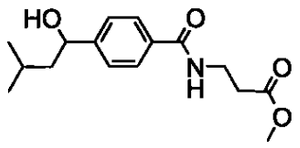
**Éster de metilo del ácido 3-[4-(1-Hidroxi-butil)-benzoilamino]-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en la preparación 10 usando bromuro de n-propilmagnesio.

**Preparación 14**

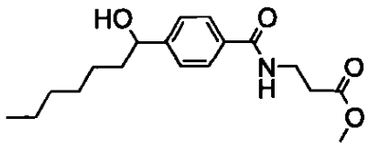
**Éster de metilo del ácido 3-[4-(1-Hidroxi-3-metil-butil)-benzoilamino]-propionico racémico**



Este compuesto se hace por los métodos generales como son ejemplificados en la preparación 10 usando bromuro de isobutil magnesio como reactivo.

**Preparación 15**

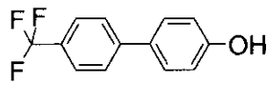
**Éster de metilo del ácido 3-[4-(1-Hidroxi-heptil)-benzoilamino]-propionico racémico**



Este compuesto se hace por los métodos generales como se ejemplifica en la preparación 10 usando bromuro de hexil magnesio como reactivo.

**Preparación 16**

**4'-Trifluorometil-bifenil-4-ol**

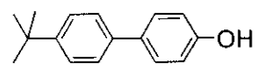


4-Bromofenol (5 g, 28.9 mmol), ácido 4-trifluorometil fenil borónico(6.59 g, 34.7 mmol), carbonato de potasio (12 g, 86.7 mmol) y acetato de paladio (0.324 g, 1.445 mmol) se colocan en agua (50 mL), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo aire abierto. La mezcla se filtra a través de celite y se extrae con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, HCl 1N, agua, salmuera, se secan ($MgSO_4$), se concentran y se procesan por cromatografía para producir el compuesto del título como un sólido blanco (6.0 g, 87%).

El siguiente compuesto se hace en una forma substancialmente similar:

**Preparación 17**

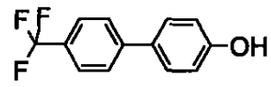
**4'-tert-Butil-bifenil-4-ol**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en la preparación 16 usando ácido 4-tert-butil fenil borónico como reactivo.

**Preparación 16**

**4'-Trifluorometil-bifenil-4-ol**

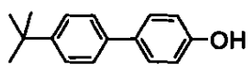


4-Bromofenol (5 g, 28.9 mmol), ácido 4-trifluorometil fenil borónico(6.59 g, 34.7 mmol), carbonato de potasio (12 g, 86.7 mmol) y acetato de paladio (0.324 g, 1.445 mmol) se colocan en agua (50 mL), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo aire abierto. La mezcla se filtra a través de celite y se extrae con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, HCl 1N, agua, salmuera, se secan ($MgSO_4$), se concentran y se procesan por cromatografía para producir el compuesto del título como un sólido blanco (6.0 g, 87%).

El siguiente compuesto se hace en una forma substancialmente similar:

**Preparación 17**

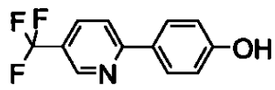
**4'-tert-Butil-bifenil-4-ol**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en la preparación 16 usando ácido 4-tert-butil fenil borónico como reactivo.

**Preparación 18**

**4-(5-Trifluorometil-piridın-2-il)-fenol**



**Etapa A. 2-(4-Benciloxi-fenil)-5-trifluorometıl-piridina**

Una mezcla de 2-cloro-5-trifluorometılpiridina (1.81 g, 10 mmol), ácido 4-benciloxifenıl borónico (2.74 g, 12 mmol) y CsF (5.32 g, 35 mmol) en dioxano (40 mL) se desgasifica y se llena con nitrógeno. $PdCl_2$(dppf) (200 mg) se agrega bajo nitrógeno, la mezcla de reacción se calienta a 105°C durante la noche. La mezcla se enfría hasta temperatura ambiente, se dıluye con acetato de etilo (100 mL), se filtra a través de una almohadilla de Celıte. El producto filtrado se concentra y el residuo se purıfica por la cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (2.55g, 77.4 %).

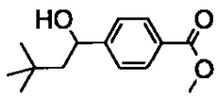
**Etapa B. 4-(5-Trifluorometil-piridin-2-ıl)-fenol**

A una solución de 2-(4-Benciloxi-fenil)-5-trifluorometil-piridına (2.55g) en etanol (100 mL) y THF (25 mL) se agrega Pd/C (5%, 0.253 g), la mezcla se agita bajo 60 psı (4.21 kg/cm$^2$) de hidrógeno durante la noche. El catalizador se fıltra por completo, la concentración del producto fıltrado dio el compuesto del título (1.25 g, 67.5%).

397

**Preparación 19**

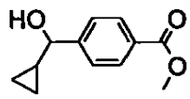
**Éster de metılo del ácıdo 4-(1-Hidroxi-3,3-dimetil-butil)-benzoico racémico**



Este compuesto se hace a partir de éster de metilo del ácido 4-formil benzoico y bromuro de 3,3-dimetil-butanomagnesio sıguiendo el método general ejemplıficado en la preparación 1.

**Preparación 20**

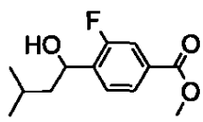
**Éster de metilo del ácido 4-(Ciclopropil-hidroxi-metil)-benzoico racémico**



Este compuesto se hace a partir de éster de metılo del ácido 4-formil benzoıco y bromuro de ciclopropıl magnesio siguiendo el método general ejemplificado en la preparación 1.

**Preparación 21**

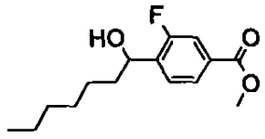
**Éster de metilo del ácido 3-Fluoro-4-(1-hidroxi-3-metil-butıl)-benzoico racémico**



Este compuesto se hace a partir de éster de metilo del ácido 3-fluoro-4-formil benzoico y bromuro de isobutilmagnesio siguiendo el método general ejemplificado en la preparación 1.

**Preparación 22**

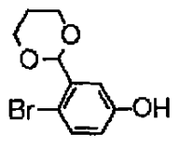
**Éster de metilo del ácido 3-Fluoro-4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico racémico**




Este compuesto se hace a partir de éster de metilo del ácido 3-fluoro-4-formil benzoico y bromuro de hexilmagnesio siguiendo el método general ejemplificado en la preparación 1.

**Preparación 23**

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

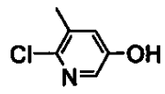



A una solución de 2-bromo-5-metoxi-benzaldehído (10g, 46.5 mmol) a -78°C se agrega $BBr_3$ (25g, 93.75 mmol) y se deja entibiar a temperatura ambiente. Después de 2h, la reacción se apaga con agua y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan

sobre $MgSO_4$, se concentran y purifican por la cromatografía en columna para resultar 3.6 g de 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído. A una solución de 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (1.45 g, 7.2 mmol en benceno (30ml) y THF (6ml) se agrega 1,3-propanodiol (2.74 g, 36 mmol) y TsOH (37mg, 0.22mmol). La mezcla se pone a reflujo durante 24. Después del enfriamiento, el solvente se evapora. El residuo se carga sobre sílice y se purifica por la cromatografía en columna para resultar el compuesto del título (2.3g) como un aceite color café.

**Preparación 24**

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

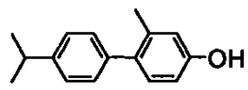



2-Cloro-3-metil-5-nitro-piridina (2g, 11.6 mmol) y $SnCl2\cdot(H_2O)_2$ (7.86g, 34.8 mmol) se ponen a reflujo en MeOH durante la noche. Después de enfriarse, la mezcla se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se concentra y purifica por la cromatografía en columna para resultar 6-cloro-5-metil-piridin-3-ilamina (1.7g). A una solución de 6-cloro-5-metil-piridin-3-ilamina (1.7g, 11.6 mmol) en HCl 1N se agrega la solución de $NaNO_2$ (960 mg, 13.92 mmol) en agua (10ml) lentamente a 0 °C. Después de la adición, la solución se agita durante 20 min y luego se calienta hasta 90 °C durante 30 min. La solución se

enfría, se apaga con $K_2CO_3$, se extrajo con éter, se seca sobre MgSO4, y se purifica por la cromatografía en columna para resultar el compuesto del título (560mg) como un sólido amarillo.

**Preparación 25**

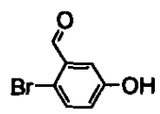
**4'-Isopropil-2-metil-bifenil-4-ol**




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 colocan en agua (100 mL), y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche bajo aire abierto. La mezcla se filtra a través de Celite y se extrae con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, HCl 1N, agua, salmuera, se secan ($MgSO_4$), se concentran y se procesan por cromatografía para producir el compuesto del título como un sólido blanco (1.9g).

**Preparación 26**

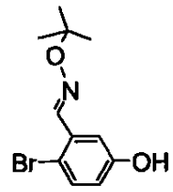
**2-Bromo-5-hidroxi-benzaldehído**



Al 2-bromo-5-metoxı-benzaldehído (10g, 31.25mmol) en dıclorometano (30ml) a -78 °C se agrega $BBr_3$ (25g, 93.75mmol) y se deja entıbiar a temperatura ambıente. Después de 2h, la reacción se apaga con agua y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan y se purifican por la cromatografía en columna para resultar 3.6 g del compuesto del título.

**Preparación 27**

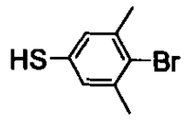
**2-Bromo-5-hidroxi-benzaldehído O-tert-butil-oxima**




A una solución de 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (402mg, 2mmol) en metanol (10ml) se agrega clorohidrato de O-tert-butil-hidroxilamina (125mg, 10mmol). La mezcla se agıta a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se diluye con acetato de etılo, se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, y se evapora para resultar el compuesto del título (360mg) como aceite incoloro.

**Preparación 28**

**4-Bromo-3,5-dimetil-bencenotiol**




**Etapa A. O-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil) éster del ácido Dimetil-tiocarbámico**

4-Bromo-3,5-dimetil-fenol (10.0 g, 50.01 mmol) se disuelve en dioxano seco (200 mL) y se combina con 4-dimetilamino piridina (1.0 g, 5.2 mmol), trietilamina (12.77 mL, 100.1 mmol), y cloruro de dimetilamino-tiocarbomoilo (7.69 g, 62.51 mmol). La reacción se calienta hasta reflujo bajo nitrógeno. La reacción se observa por CCD hasta que todo el fenol se consume, aproximadamente 20h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la reacción se diluye con acetato de etilo (200 mL). Agua (75 mL) se agrega y se separan las dos capas. La capa orgánica se lava con salmuera (75mL) luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se remueve y el residuo se purifica por la cromatografía en columna, (6.4 g o 55% de rendimiento).

**Etapa B. S-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil) éster del ácido Dimetil-tiocarbámico**

Éster de O-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil) del ácido dimetil-tiocarbámico (6.4 g, 22.3 mmol) se diluye con 50 mL de tetradecano y se calienta hasta reflujo bajo nitrógeno. La reacción se observa por CCD hasta que toda la conversión estuvo completa, aproximadamente 20h. La reacción se permite enfriar a temperatura ambiente y luego se carga sobre una columna en gel de sílice y se purifica usando cromatografía en columna instantánea, produciendo 5.78 g, o 90% del producto objetivo.

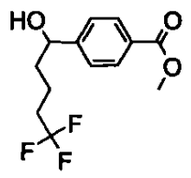
**Etapa C. 4-Bromo-3,5-dimetil-bencenotiol**

S-(4-bromo-3,5-dimetil-fenil) éster del ácido Dimetil-tiocarbámico (5.78 g, 20.14 mmol) se diluye con metanol (50 mL) y metóxido de sodio (4.75 mL de 4.25M en metanol, 20.14 mmol) se agrega. La reacción se calienta hasta reflujo bajo nitrógeno y se observa por CCD. Después de conversión completa, 20 horas, la reacción se permite enfriar a temperatura ambiente. La reacción se neutraliza con ácido clorhídrico 1N (7.5 mL) y se diluye con acetato de etilo (150 mL). Las dos fases se separan y la capa orgánica se lava con agua (75 mL), luego salmuera (75 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se concentra y se carga sobre una columna en gel de sílice. El compuesto del título se purifica usando cromatografía en columna instantánea, lo que produce 4.0g,

o 92%.

**Preparación 29**

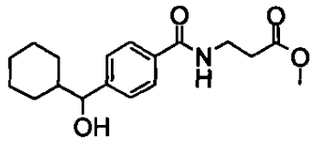
**Éster de metilo del ácido (R,S) 4-(5,5,5-Trifluoro-1-hidroxi-pentil)-benzoico**



Este compuesto se hace siguiendo el método general ejemplificado en la preparación 1 usando éster de metilo del ácido 4-formil benzoico y bromuro de 1,1,1-trifluoro-butano-4-magnesio.

**Preparación 30**

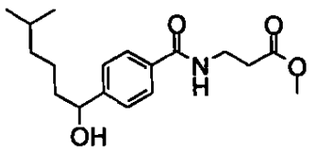
**Éster de metilo del ácido (R,S) 3-[4-(Ciclohexil-hidroxi-metil)-benzoilamino]-propionico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en la preparación 10 usando éster de metilo del ácido 3-(4-formil-benzoilamino)-propionico y bromuro de ciclohexilmagnesio.

**Preparación 31**

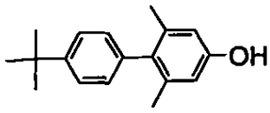
**Éster de metilo del ácido (R,S) 3-[4-(1-Hidroxi-5-metil-hexil)-benzoilamino]-propionico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en la preparación 10 usando éster de metilo del ácido 3-(4-formil-benzoilamino)-propionico y bromuro de 4-metilpentano-1-magnesio.

**Preparación 32**

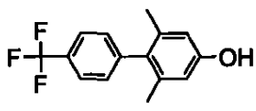
**4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en la preparación 16 usando 4-bromo-3,5-dimetil-fenol y ácido 4-tert-butil fenil borónico como reactivos.

**Preparación 33**

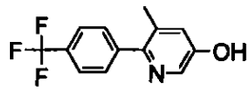
**2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en la preparación 16 usando 4-bromo-3,5-dimetil-fenol y ácido 4-trifuorometil fenil borónico como reactivos.

**Preparación 34**

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



**Etapa A. 3-Metil-5-nitro-2-(4-trifluorometil-fenil)-piridina**

A una solución de 2-cloro-3-metil-5-nitro-piridina(5.0 g, 28,73 mmol) en tolueno(50 mL) se agrega tetraquis trifenilfosfina paladio (1.66 g, 1.44 mmol), ácido 4-trifluorometil fenil borónico (10.92 g, 57.46 mmol), y fluoruro de potasio (3.34g, 57.46 mmol). La reacción se purga con nitrógeno tres veces y se calienta hasta reflujo bajo nitrógeno. A reflujo, agua (25 mL) se agrega a la reacción y la reacción se permite hasta reflujo bajo nitrógeno. La reacción se observa por CLAR, y al terminar, se deja enfriar a temperatura ambiente. La reacción se diluye con acetato de etilo y Celite se agrega, seguido por agua. Esta mezcla luego se filtra a través de una almohadilla de Celite. La solución se vacía dentro de un embudo separador y la capa orgánica se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. El producto se

purifica por cromatografía en columna instantánea (5.6 g, 19.71 mmol).

**Etapa B. 5-Metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilamina**

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 agrega paladio (10%) sobre carbono (0.700 g, 20% en peso). La reacción se carga a 15 psi (1.05 $kg/cm^2$) bajo una atmósfera de hidrógeno y se deja agitar por 4 horas. La reacción se diluye con acetato de etilo y Celite se agrega, seguido por agua. Esta mezcla luego se filtra a través de una almohadilla de celite. La solución se concentra, se diluye con acetato de etilo, se vacía dentro de un embudo separador y la capa orgánica se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. El producto se usa directamente en la siguiente etapa (2.74 g, 10.87 mmol).

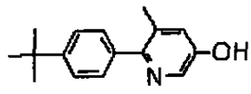
**Etapa C. 5-Metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ol**

5-Metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ilamina (2.74 g, 10.87 mmol) se suspende en ácido clorhídrico (21.74 mL, 5N) y la solución se enfría hasta -15°C en un baño de salmuera/hielo. El nitrato de sodio (0.9 g, 13.04 mmol) en agua (10 mL) se agrega lentamente a la mezcla. La reacción se permite agitar a -15°C durante diez minutos

después de la adición completa. Ácido hexafluorofosfórico (5 mL, 21.74 mmol de una solución al 60% en peso en agua) se agrega lentamente a la mezcla. La solución espesa resultante se filtra, se enjuaga con agua fría, metanol, y éter dietílico, y se seca bajo vacío. Este sólido se agrega en porciones pequeñas a un fondo redondo que contiene ácido acético (10 mL) a 105°C. Esta solución se enfría hasta temperatura ambiente luego se trata con hidróxido de sodio (25 mL, 5N) por 30 min. El pH de esta solución se ajusta a 6 con ácido clorhídrico, se extrae con acetato de etilo, se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, luego se filtra y se concentra para proporcionar el producto del título (2.2 g, 8.69 mmol).

**Preparación 35**

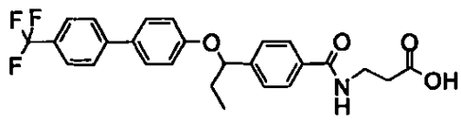
**6-(4-tert-Butil-fenil)-5-metil-piridin-3-ol**




Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en la preparación 16 usando 2-cloro-3-metil-5-nitro-piridina y ácido 4-tbutil fenil.

**Ejemplo 1**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propionico racémico**



**Etapa A. Ácido 4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoico**

A una solución de éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-propil)-benzoico (300 mg, 1.55 mmol) en tolueno (10 mL) se agrega 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 entibia hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexanos con un gradiente desde 0% de acetato de etilo a 50% de acetato de etilo para dar éster de metilo del ácido 4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoico. El producto de éster se toma en etanol (2 mL), se trató con hidróxido de sodio (5N acuoso, 1 mL) por 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentra, se diluye con acetato de etilo, se acidificó con HCl 5N (1.1 mL), se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secan y concentran para dar ácido 4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoico (570 mg).

**Etapa B. Metil 3-(4-{1-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-heptiloxi}-benzoilamino)-propionoato racémico**

A una mezcla de ácido 4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoico (270 mg, 0.68 mmol) en cloruro de metileno (7 mL) se agregan trietil amina (0.28 mL, 2.03 mmol), DMAP (5.0 mg), éster de metilo del ácido 3-amino-propionico (141 mg, 1.01. mmol) y EDCI (389 mg, 2.03 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexanos con un gradiente desde 0% de acetato de etilo a 100% de acetato de etilo para dar éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propionico (215 mg).

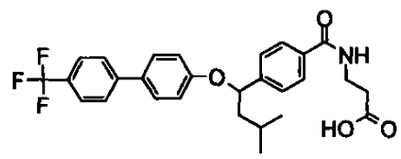
**Etapa C. Ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propionico racémico**

A una mezcla de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propionico (60 mg, 0.12 mmol) en metanol (2 mL) se agrega hidróxido de sodio (5N acuoso, 0.5 mL) y se agita durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentra y se acidifica por HCl 5N (0.5 mL), se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio. La concentración da el compuesto del título (54 mg). EM (ES): 472.2 $[M+H]^+$.

361

**Ejemplo 2**

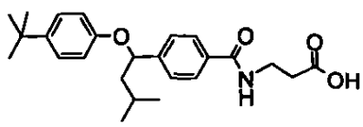
**Ácido 3-{4-[3-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metilbutil)-benzoico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 500.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 3**

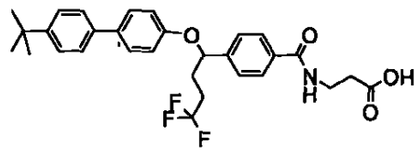
**Ácido 3-{4-[1-(4-tert-Butil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metilbutil)-benzoico y 4-tert-butil-fenol como materiales de partida. EM (ES): 412.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 4**

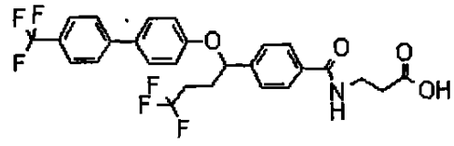
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-4,4,4-trifluorobutil)-benzoico y 4'-tert-butil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 526.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 5**

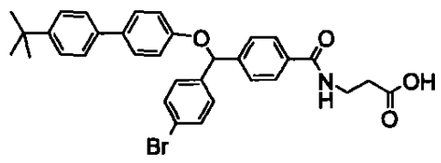
**Ácido 3-{4-[4,4,4-Trifluoro-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-4,4,4-trifluorobutil)-benzoico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 538.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 6**

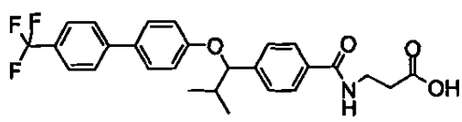
**Ácido 3-{4-[(4-Bromo-fenil)-(4'-tert-butil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-1-(4-bromofenil)-metil)-benzoico y 4'-tbutil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 585.0.

**Ejemplo 7**

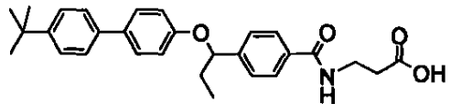
**Ácido 3-{4-[2-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-2-metilpropil)-benzoico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 486.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 8**

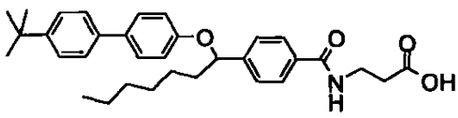
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-propil)-benzoico y 4'-tert-butil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 458.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 9**

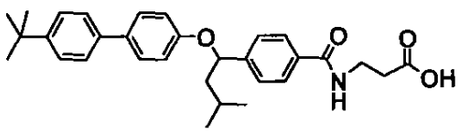
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4'-tert-butil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 10**

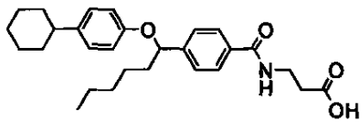
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metilbutil)-benzoico y 4'-tbutil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 11**

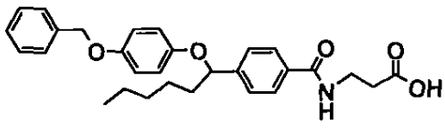
**Ácido 3-{4-[1-(4-Ciclohexil-fenoxi)-hexil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-hexil)-benzoico y 4-ciclohexilfenol como materiales de partida. EM (ES): 452.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 12**

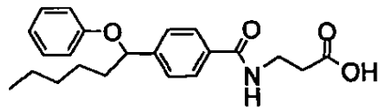
**Ácido 3-{4-[1-(4-Benciloxi-fenoxi)-hexil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-hexil)-benzoico y 4-benciloxifenol como materiales de partida. EM (ES): 476.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 13**

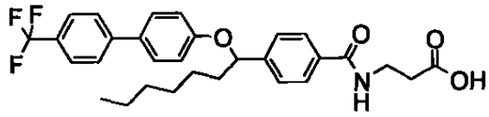
**Ácido 3-[4-(1-Fenoxi-hexil)-benzoilamino]-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-hexil)-benzoico y fenol como materiales de partida. EM (ES): 370.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 14**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**

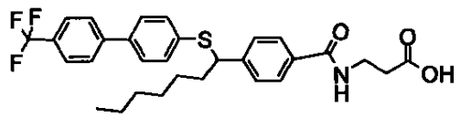


Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4'-trifluorometil-

bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 528.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 15**

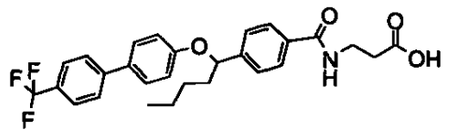
**Ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-mercaptol como materiales de partida. EM (ES): 542.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 16**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**

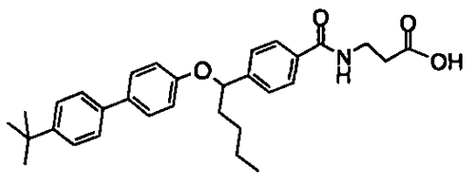


Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-pentil)-benzoico y 4'-trifluorometil-

bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 498.2 [M-H]$^-$.

**Ejemplo 17**

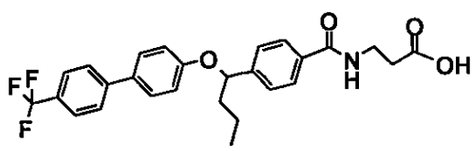
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-pentil)-benzoico y 4'-tbutil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 486.3 [M-H]$^-$.

**Ejemplo 18**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**

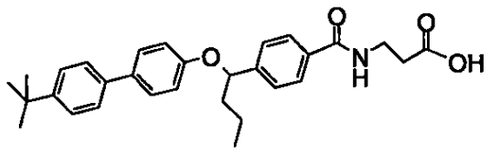


Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-butil)-benzoico y 4'-trifluorometil-

bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 486.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 19**

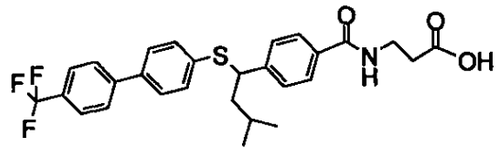
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-butil)-benzoico y 4'-tert-butil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 475.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 20**

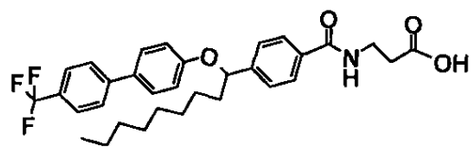
**Ácido 3-{4-[3-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metilbutil)-benzoico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-mercaptol como materiales de partida. EM (ES): 515.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 21**

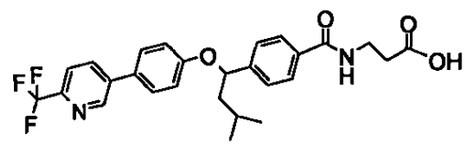
**Ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-nonil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-nonil)-benzoico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-mercaptol como materiales de partida. EM (ES): 554.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 22**

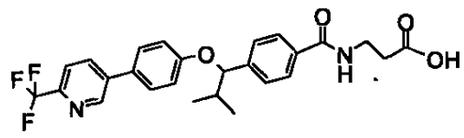
**Ácido 3-(4-{3-Metil-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metilbutil)-benzoico y 4-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-fenol como materiales de partida. EM (ES): 500.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 23**

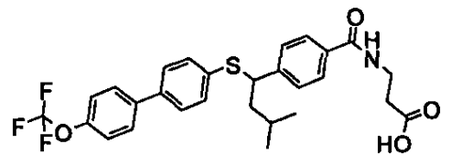
**Ácido 3-(4-{2-Metil-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-fenoxi]-propil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-2-metilpropil)-benzoico y 4-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-fenol como materiales de partida. EM (ES): 487.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 24**

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



**Etapa A. Ácido 4-[1-(4-Bromo-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoico**

A una solución de éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico (1240 mg, 5.59 mmol) en tolueno (10 mL) se agrega 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 entibia hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexanos con un gradiente desde 0% de acetato de etilo hasta 50% de acetato de etilo para dar éster de metilo del ácido 4-[1-(4-bromo-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoico. 393 mg del producto del éster se llevan a etanol (2 mL), se trata con hidróxido de sodio (5N acuoso, 1 mL) por 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentra, se diluye con acetato de etilo, se acidifica con HCl 5N (1.1 mL), se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secan y se concentran para dar ácido 4-[1-(4-bromo-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoico (379 mg).

**Etapa B. Éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-Bromo-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**

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 agregan trietil amina (0.42 mL, 3 mmol), DMAP (5.0 mg), éster de metilo del ácido 3-amino-propionico (209 mg, 1.5 mmol) y EDCI (577 mg, 3.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexanos con un gradiente desde 0% de acetato de etilo hasta 100% de

acetato de etilo para dar éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-Bromo-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico (350 mg).

**Etapa C. Éster de metilo del ácido 3-{4-[3-Metil-1-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**

Éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico (350 mg, 0.75 mmol), carbonato de potasio (311 mg, 2.25 mmol), ácido 4-triflourometoxilfenil borónico (311 mg, 1.5 mmol) y tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (87 mg, 0.075 mmol) se colocan en un matraz. Después de que la reacción se purga con $N_2$ por varias veces, THF/$H_2O$ (20ml/5ml) se agrega. La solución resultante se pone a reflujo durante la noche, se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexano y acetato de etilo para dar éster de metilo del ácido 3-{4-[3-Metil-1-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-benzoilamino}-propionico (294 mg) como un sólido amarillo.

**Etapa D. Ácido 3-(4-{1-[4'-(1-Fluoro-etoxi)-bifenil-4-ilsulfanil]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propionico racémico**

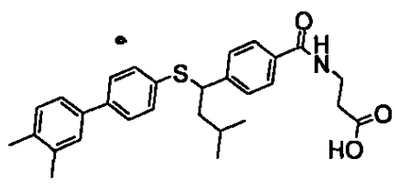
A una mezcla de éster de metilo del ácido 3-{4-[3-Metil-1-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-

benzoilamino}-propionico (20 mg) en metanol (2 mL) se agrega hidróxido de sodio (5 N acuoso, 0.5 mL) y se agita durante 5 h. La mezcla de reacción se concentra y se acidifica por HCl 5N (0.5 mL), se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio. La concentración da el compuesto del título (18 mg). EM (ES): 531.2 $[M-H]^-$.

Los siguientes compuestos se hacen en una forma substancialmente similar :

**Ejemplo 25**

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

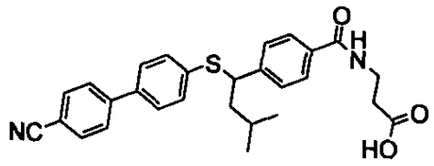


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando ácido 3,4-dimetilfenil borónico como material de partida en la etapa C. EM (ES): 477.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 26**

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

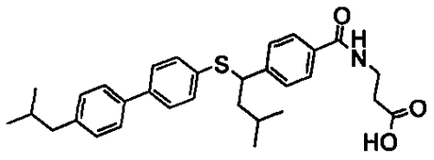
**benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando ácido 4-cianofenil borónico como material de partida en la etapa C. EM (ES): 472.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 27**

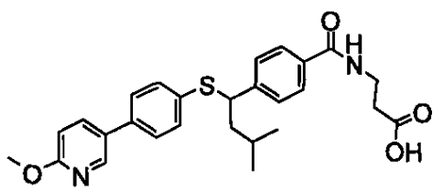
**Ácido 3-{4-[1-(4'-Isobutil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando ácido 4-isobutilfenil borónico en la etapa C. EM (ES): 505.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 28**

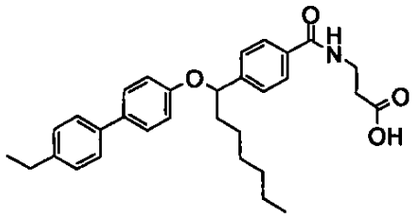
**Ácido 3-(4-{1-[4-(6-Metoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando ácido 4-metoxi-piridin-3-il borónico como material de partida en la etapa C. EM (ES): 480.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 29**

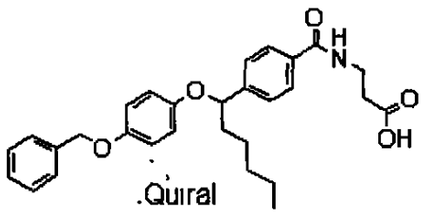
**Ácido 3-{4-[1-(4'-Etil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromofenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-etilfenil borónico en la etapa C. EM (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 30**

**Ácido 3-{4-[1-(4-Benciloxi-fenoxi)-hexil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

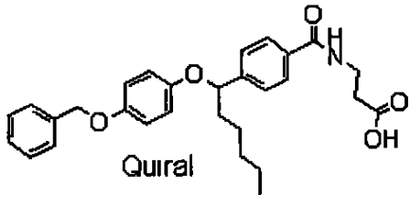


Separación Quiral: El éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-Benciloxi-fenoxi)-hexil]-benzoilamino}-propionico racémico se resolvió sobre una columna Chiralpak AD (4.6 x 150 mm). Se eluyó con Alcohol isopropílico/Heptano (30/70) y se concentran las fracciones para proporcionar un éster de enantiómero purificado (isómero 1, 100 % ee). La hidrólisis del enantiómero purificado del éster proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ES): 476.3 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos enantioméricamente purificados se obtuvieron por una Separación Quiral substancialmente similar usando una columna Chiralpak AD (4.6 x 150 mm) o columna Chiralcel OJ (4.6 x 250 mm):

**Ejemplo 31**

**Ácido 3-{4-[1-(4-Benciloxi-fenoxi)-hexil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**




Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-Benciloxi-fenoxi)-hexil]-benzoilamino}-

propionico racémico en una columna Chiralpak AD (4.6 x 150 mm). EM (ES): 476.3 $[M+H]^+$.

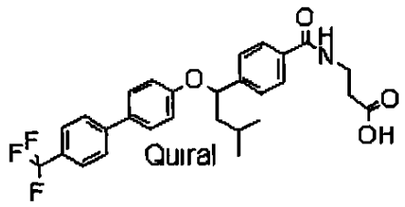
**Ejemplo 32**

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

**Y**

**Ejemplo 33**

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




Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[3-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 500.3 $[M+H]^+$. Isómero 2 EM (ES): 500.3 $[M+H]^+$.

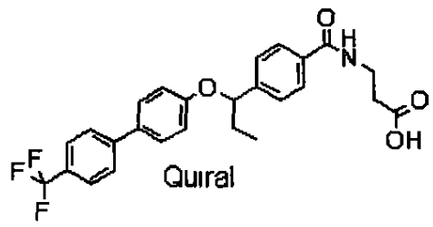
**Ejemplo 34**

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

**Y**

**Ejemplo 35**

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




Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propionico racémico en una columna Chiralpak AD (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 470.2 $[M-H]^-$. Isómero 2 EM (ES): 470.2 $[M-H]^-$.

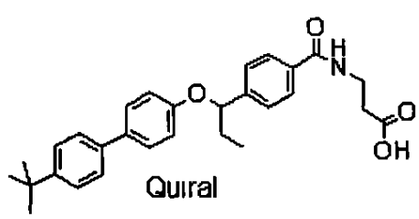
**Ejemplo 36**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 37**

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



Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propionico racémico en una columna Chiralpak AD (4.6 x 150 mm).

Isómero 1 EM (ES): 458.3 $[M-H]^-$. Isómero 2 EM (ES): 458.3 $[M-H]^-$.

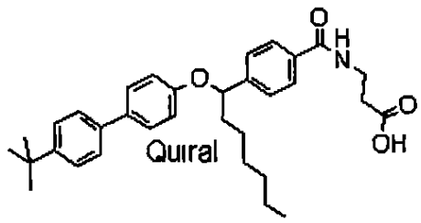
**Ejemplo 38**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**Y**

**Ejemplo 39**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**




Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico en una columna Chiralpak AD (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 516.3 $[M+H]^+$. Isómero 2 EM (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

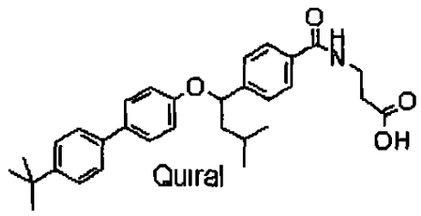
**Ejemplo 40**

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

**y**

**Ejemplo 41**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**




Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico en una columna Chiralpak AD (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 488.3 $[M+H]^+$. Isómero 2 EM (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

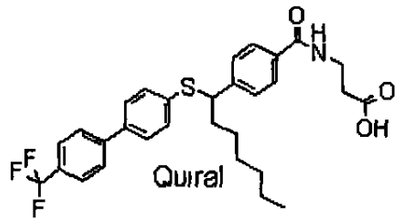
**Ejemplo 42**

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

**y**

**Ejemplo 43**

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




Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralcel OD (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 543.2 $[M-H]^-$. Isómero 2 EM (ES): 543.2 $[M-H]^-$.

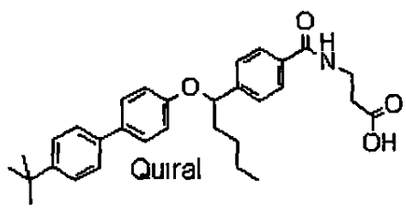
**Ejemplo 44**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 45**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**



Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico en una columna Chiralpak AD (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 489.44 $[M+H]^+$. Isómero 2 EM (ES): 489.44 $[M+H]^+$.

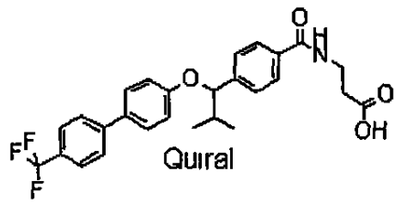
**Ejemplo 46**

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

**y**

**Ejemplo 47**

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




Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[2-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propionico racémico en una columna Chiralpak AD (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 486.2 $[M+H]^+$, Isómero 2 EM (ES): 486.2 $[M+H]^+$.

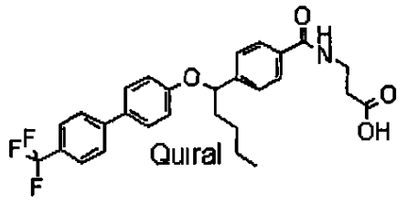
**Ejemplo 48**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoılamino}-propionico, Isómero 1**

**Y**

**Ejemplo 49**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bıfenil-4-ıloxi)-pentil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**




Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metılo del ácido 3-{4-[1-(4'-trıfluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoılamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralcel OJ (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 501.2 $[M+H]^+$. Isómero 2 EM (ES): 501.2 $[M+H]^+$.

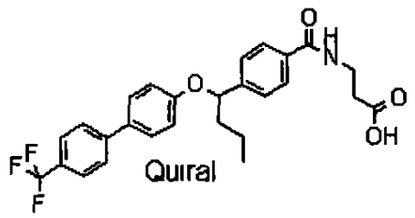
**Ejemplo 50**

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

**Y**

**Ejemplo 51**

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




Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralcel OJ (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 486.2 $[M+H]^+$. Isómero 2 EM (ES): 486.2 $[M+H]^+$.

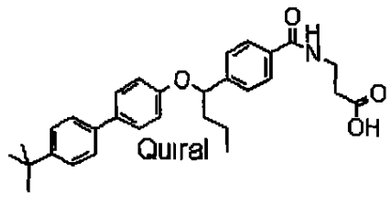
**Ejemplo 52**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 53**

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



Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propionico racémico en una columna Chiralpak AD (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 475.2 $[M+H]^+$. Isómero 2 EM (ES): 475.2 $[M+H]^+$.

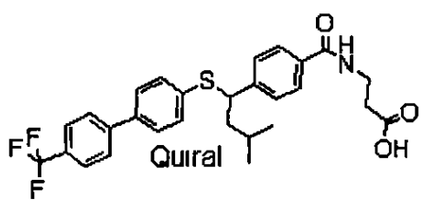
**Ejemplo 54**

**Ácido 3-(4-{1-[4'-(1-Fluoro-1-metil-etil)-bifenil-4-ilsulfanil]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 55**

**Ácido 3-(4-{1-[4'-(1-Fluoro-1-metil-etil)-bifenil-4-ilsulfanil]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propionico, Isómero 2**




Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-(4-{1-[4'-(1-fluoro-1-metil-etil)-bifenil-4-ilsulfanil]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propionico racémico en una columna Chiralpak AD (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 517.3 $[M+H]^+$. Isómero 2 EM (ES): 517.3 $[M+H]^+$.

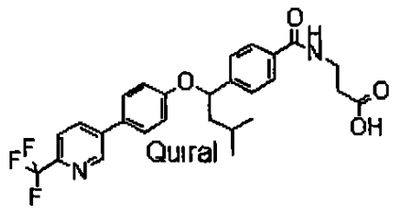
**Ejemplo 56**

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

**y**

**Ejemplo 57**

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




Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-(4-{3-metil-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propionico racémico en una columna Chiralpak AD (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 501.2 $[M+H]^+$. Isómero 2 EM (ES): 501.2 $[M+H]^+$.

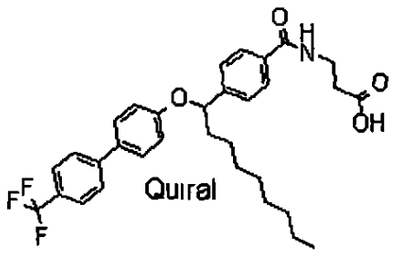
**Ejemplo 58**

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

**y**

**Ejemplo 59**

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




Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-nonil]-benzoilamino}-propionico racémico en una columna Chiralpak AD (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 554.2 $[M-H]^-$. Isómero 2 EM (ES): 554.2 $[M-H]^-$.

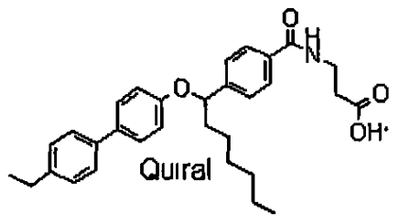
**Ejemplo 60**

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

**y**

**Ejemplo 61**

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

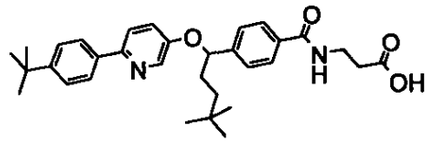



Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo

del ácido 3-{4-[1-(4'-etil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico en una columna Chiralpak AD (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 488.3 $[M+H]^+$. Isómero 2 EM (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 62**

**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-Butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4-dimetil-pentil}-benzoilamino)-propionico, Isómero 1**



**Etapa A. Éster de metilo del ácido 3-(4-Formil-benzoilamino)-propionico**

Ácido 4-formil-benzoico (20 g, 133 mmol), CDMT (24 g, 137 mmol), y 4-metil-morfolina (15.4 mL, 140 mmol) se combinan en diclorometano anhidro (DCM) (300 mL) bajo nitrógeno. La reacción se permite agitar bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. El clorhidrato del éster de metilo de beta-alanina (20.4 g, (147 mmol) se agrega luego a la mezcla de reacción, seguido por 4-metilmorfolina (15.4 mL, 140 mmol), y se permitió agitar a temperatura ambiente. Algo de agua (<10% volumen) se agrega para ayudar a la solubilidad. La reacción se observa por CLAR, y con el consumo completo del ácido, la reacción se diluye con DCM. La reacción se diluye con agua

y se extrae con HCl 1N. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, seguido por secado sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtra y concentra y se purifica además usando cromatografía en columna instantánea (30 g, 128 mmol).

**Etapa B. Éster de metilo del ácido 3-[4-(1-Hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoilamino]-propionico**

Una solución de éster de metilo del ácido 3-(4-Formil-benzoilamino)-propionico (4.8 g, 20.43 mmol) se disuelve en el tetrahidrofurano anhidro (THF) (75 mL) y se enfría hasta 0°C bajo nitrógeno. Bromuro de 2,2-Dimetil-butil magnesio (16.3 mL, solución 1.5M en THF, 24.5 mmol) se agrega luego lentamente a la solución por un embudo de adición. La reacción se permite agitar a 0°C por 1 hora y se remueve el baño con hielo. La reacción se observa por CCD o CLAR para determinar el consumo completo del aldehído. La reacción se enfría de nuevo hasta 0°C y se hace gotear solución de cloruro de hidrógeno 1.0N dentro para apagar. Los sólidos se disuelven con suficiente agua y la solución se diluye con éter. Las dos fases se separan y la capa orgánica se lava con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y concentran. El alcohol (1.6 g, 4.98 mmol) se purifica por la cromatografía en columna.

**Etapa C. Éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(6-Cloro-piridin-3-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propionico**

Éster de metilo del ácido 3-[4-(1-Hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoilamino]-propionico (546 mg, 1.7 mmol) y 6-cloro-piridin-3-ol (270 mg, 2.09 mmol) se combinan en tolueno anhidro (10 mL), se desgasifica, se llena con nitrógeno por 3 veces, y se enfría en un baño con hielo. Tributilfosfina (TBP) (630 uL, 2.55 mmol) se agrega a la mezcla de reacción bajo nitrógeno a 0°C, seguido por adición de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina(ADDP) (643 mg, 2.55 mmol). La mezcla de reacción se deja entibiar a temperatura ambiente y se agita durante la noche, la mezcla se carga sobre una columna de gel de sílice. La cromatografía dio el compuesto del título (722 mg, 1.67 mmol).

**Etapa D. Éster de metilo del ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-Butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4-dimetil-pentil}-benzoilamino)-propionico**

A una solución de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propionico (84 mg, 0.19 mmol) en tolueno:agua (1:1) (2 mL) se agrega tetraquis trifenilfosfina paladio (22.47 mg, 0.1 mol%), ácido 4-tert-butilfenilborónico (58 mg, 0.39 mmol). La reacción se purga con nitrógeno y se calienta hasta reflujo y el fluoruro de potasio (23 mg, 0.39 mmol) se agrega. La

reacción se observa por CLAR, y al terminar, se permite enfriar a temperatura ambiente. La reacción se diluye con acetato de etilo y luego Celite se agrega, seguido por agua. Esta mezcla luego se filtra a través de una almohadilla de Celite. La solución se separa en un embudo de separación y la capa orgánica se lava con hidróxido de sodio 0.1N, agua, y salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. El éster de metilo del ácido 5-(4-{1-[6-(4-tert-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4-dimetil-pentil}-fenil)-5-oxo-pentanoico (80 mg, 0.15 mmol) se purifica por cromatografía en columna instantánea.

**Etapa E. Separación Quiral**

El éster de metilo del ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4-dimetil-pentil}-fenil)-5-oxo-pentanoico racémico se resuelve sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Se eluye con Alcohol isopropílico/Heptano (30/70) y concentra las fracciones para proporcionar un éster de enantiómero purificado (isómero 1, 98.6 % ee).

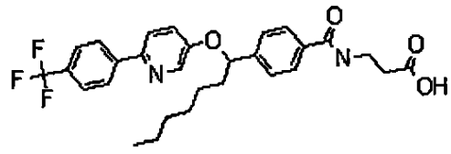
**Etapa F. Ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-Butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4-dimetil-pentil}-benzoilamino)-propionico**

El éster de metilo del ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-Butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4-dimetil-pentil}-

benzoilamino)-propionico (isómero 1, 80 mg, 0.15 mmol) se disuelve en el tetrahidrofurano (1 mL) y solución de hidróxido de sodio (5 M, 1.0 mL, 5 mmol) se agrega. La reacción se observa por CLAR, y a la conversión completa, la reacción se neutraliza con HCl 5N, se diluye con éter dietílico y agua. Las dos fases se separan, y la capa orgánica se lava, se seca y se concentra. El compuesto del título se usa sin purificación adicional. EM (ES): 515.2 $[M-H]^-$, la estructura también se confirmó por RMN de protones.

**Ejemplo 63**

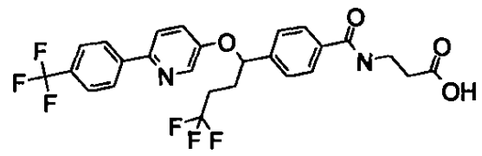
**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 62 usando cloruro de pentilmagnesio en la etapa B y ácido 4-triflurometil fenil borónico en la etapa D como materiales de partida, sin Separación Quiral en la etapa E. EM (ES): 527.3 $[M-H]^-$, la estructura también se confirmó por RMN de protones.

**Ejemplo 64**

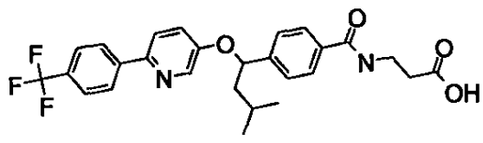
**Ácido 3-(4-{4,4,4-Trifluoro-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propionico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 62 usando bromuro de 3,3,3-trifluropropilmagnesio en la etapa B y ácido 4-triflurometil fenil borónico en la etapa D como materiales de partida, sin Separación Quiral en la etapa E. EM (ES): 539.2 $[M-H]^-$, la estructura también se confirmó por RMN de protones.

**Ejemplo 65**

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

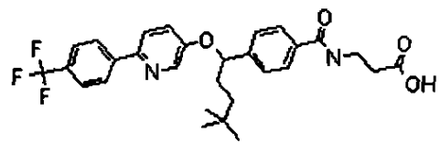


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 62 usando cloruro de isobutilmagnesio en la etapa B y ácido 4-triflurometil fenil borónico en la etapa D como materiales de partida, y sin

Separación Quiral en la etapa E. EM (ES): 499.3 $[M-H]^-$, la estructura también se confirmó por RMN de protones.

**Ejemplo 66**

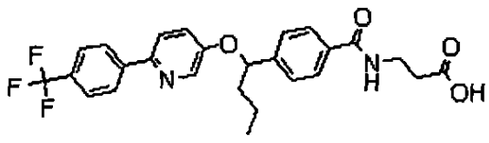
**Ácido 3-(4-{4,4-Dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 62 usando bromuro de 3,3-dimetilbutil magnesio en la etapa B y ácido 4-triflurometil fenil borónico en la etapa D como materiales de partida sin Separación Quiral en la etapa E. EM (ES): 527.2 $[M-H]^-$, la estructura también se confirmó por RMN de protones.

**Ejemplo 67**

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

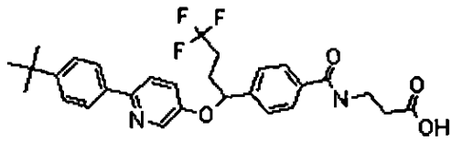


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 62 usando cloruro de pentilmagnesio

en la etapa B y ácido 4-triflurometil fenil borónico en la etapa D como materiales de partida sin Separación Quiral en la etapa E. EM (ES): 485.2 $[M-H]^-$, la estructura también se confirmó por RMN de protones.

**Ejemplo 68**

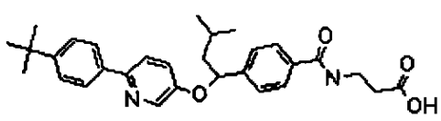
**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-Butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4,4-trifluoro-butil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 62 usando cloruro de 3,3,3-trifluropropilmagnesio en la etapa B y ácido 4-tert-butilfenil borónico en la etapa D como materiales de partida. EM (ES): 527.3 $[M-H]^-$, la estructura también se confirmó por RMN de protones.

**Ejemplo 69**

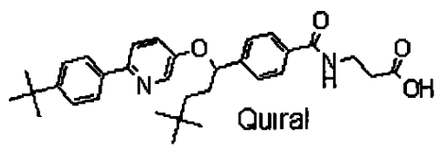
**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-Butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 62 usando cloruro de isobutilmagnesio en la etapa B y ácido 4-tert-butilfenil borónico en la etapa D como materiales de partida. EM (ES): 487.3 $[M-H]^-$, la estructura también se confirmó por RMN de protones.

**Ejemplo 70**

**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-Butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4-dimetil-pentil}-benzoilamino)-propionico, enantiómero 2**




El éster de metilo del ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4-dimetil-pentil}-benzoilamino)-propionico racémico (80 mg, 0.15 mmol) se resuelve sobre una columna Chiralpak AD-H (0.46 x 15 cm) con una relación de flujo de 0.6 mL/min. y detección a 260nm. Se eluye con alcohol isopropílico en heptano y se concentran las fracciones para proporcionar un éster de enantiómero purificado (isómero 2, 99.9% ee). La hidrólisis del enantiómero del éster suministró el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ES): 517.3 $[M+H]^+$, 515.2 $[M-H]^-$, la estructura también se confirmó por RMN de protones.

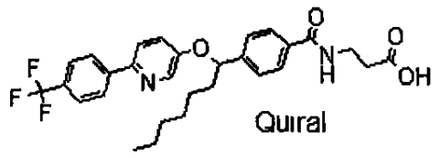
**Ejemplo 71**

**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 72**

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




Quiral

Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 70 al resolver el éster de metilo del ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm) con una relación de flujo de 0.6 mL/min. y detección a 260nm. Se eluye con acetonitriloe en 3A alcohol (isómero 2, 99.9% ee). Isómero 1EM (ES): 527.2 $[M-H]^-$, la estructura también se confirmó por RMN de protones; Isómero 2 EM (ES): 527.2 $[M-H]^-$, la estructura también se confirmó por RMN de protones.

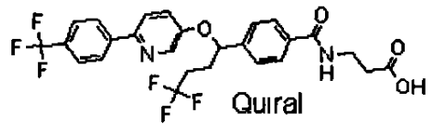
**Ejemplo 73**

**Ácido 3-(4-{4,4,4-Trifluoro-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridın-3-iloxi]-butil}-benzoılamino)-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 74**

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




Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplıfica en el Ejemplo 70 al resolver el éster de metilo· del ácido 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-pirıdin-3-ıloxi]-butil}-benzoilamino)-propionıco racémıco sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm) con una relación de flujo de 0.6 mL/mın. y detección a 260nm. Se eluye con acetonıtrılo en 3A alcohol (ısómero 2, 99.8% ee). Isómero 1EM (ES): 539.2 $[M-H]^-$, la estructura también se confirmó por RMN de protones; Isómero 2 MS(ES): 539.2 $[M-H]^-$, la estructura también se confirmó por RMN de protones.

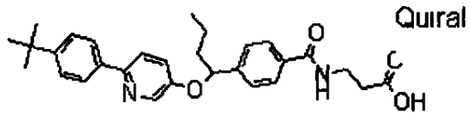
**Ejemplo 75**

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

**y**

**Ejemplo 76**

**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-Butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propionico, Isómero 2**

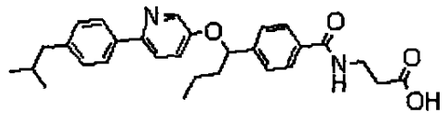



Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 70 al resolver el éster de metilo del ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (0.46 x 15 cm) con una relación de flujo de 0.6 mL/min. y detección a 260nm. Se eluye con alcohol isopropílico en heptano (isómero 2, >99% ee). EM (ES): 473.2 $[M-H]^-$, la estructura también se confirmó por RMN de protones; EM (ES): 473.2 $[M-H]^-$, la estructura también se confirmó por RMN de protones.

400
401

**Ejemplo 77**

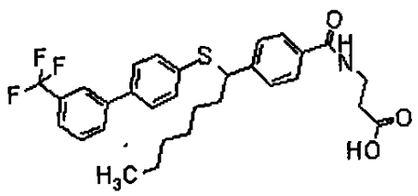
**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-Isobutil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 62 usando cloruro de propilmagnesio en la etapa B y ácido 4-isobufenil borónico en la etapa D como materiales de partida, sin Separación Quiral en la etapa E. EM (ES): 473.4 $[M-H]^-$, la estructura también se confirmó por RMN de protones.

**Ejemplo 78**

**Ácido 3-{4-[1-(3'-Trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propionico**



**Etapa A. Ácido 4-[1-(4-Bromo-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoico**

A una solución de éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-heptil)-benzoico (1760 mg, 7.04 mmol) en tolueno (70 mL) se agrega 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 entibia hasta una temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexanos con un gradiente desde 0 % de acetato de etilo hasta 50 % de acetato de etilo para dar éster de metilo del ácido 4-[1-(4-bromo-fenilsulfanil)-heptil]-benzoico. 1700 mg del producto del éster se llevan al etanol (5 mL), se tratan con hidróxido de sodio (5N acuoso, 2 mL) por 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentra, se diluye con acetato de etilo, se acidifica con HCl 5N (2 mL), y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secan y se concentran para dar ácido 4-[1-(4-bromo-fenilsulfanil)-3-metil-heptil]-benzoico (1700 mg).

**Etapa B. Éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-Bromo-fenilsulfanil)-3-metil-heptil]-benzoilamino}-propionico 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 agregan trietil amina (1.75 mL, 12.53 mmol), DMAP (5.0 mg), éster de metilo del ácido 3-amino-propionico (875 mg, 6.27 mmol) y EDCI (2408 mg, 12.53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se

agita a temperatura ambiente durante la noche, se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexanos con un gradiente desde 0 % de acetato de etilo hasta 100 % de acetato de etilo para dar éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenilsulfanil)-3-metil-heptil]-benzoilamino}-propionico (1640 mg).

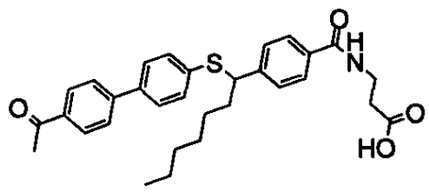
**Etapa C. Ácido 3-{4-[3-Metil-1-(4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**

El éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenilsulfanil)-3-metil-heptil]-benzoilamino}-propionico (100 mg, 0.2 mmol), carbonato de potasio (83 mg, 0.6 mmol), ácido 3-trifluorometoxilfenil borónico (76 mg, 0.4 mmol) y tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (23 mg, 0.02 mmol) se colocan en un matraz. Después de que la reacción se purga con $N_2$ por varias veces, THF/$H_2O$ (20 ml/5 ml) se agrega. La solución resultante se pone a reflujo durante la noche, se concentra, se diluye con acetato de etilo, se acidifica con HCl 1N (0.6 mL), se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secan y purifican con CLAR de fase inversa para resultar el compuesto del título (58 mg). EM (ES): 544.1 $[M+H]^+$.

403
404

**Ejemplo 79**

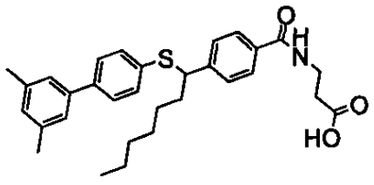
**Ácido 3-{4-[1-(4'-Acetil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar como el Ejemplo 78 usando ácido 4-acetilfenil borónico como reactivo en la etapa C. EM (ES): 518.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 80**

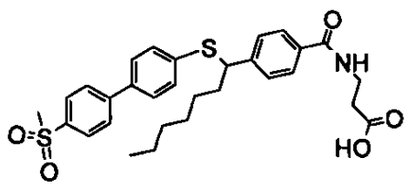
**Ácido 3-{4-[1-(3',4'-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar como el Ejemplo 78 usando ácido 3,4-dimetilfenil borónico como reactivo en la etapa C. EM (ES): 504.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 81**

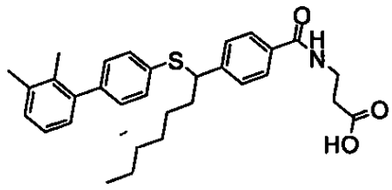
**Ácido 3-{4-[1-(4'-metilsulfonil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar como el Ejemplo 78 usando ácido 4-metilsulfonilfenil borónico como reactivo en la etapa C. EM (ES): 554.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 82**

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

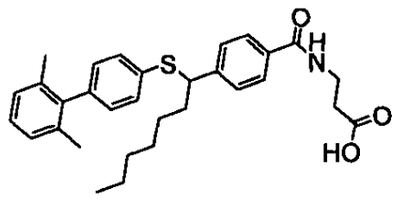


Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar como el Ejemplo 78 usando ácido 2,3-dimetilfenil borónico como reactivo en la etapa C. EM (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

405
406

**Ejemplo 83**

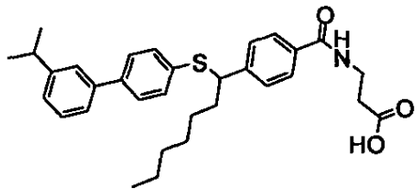
**Ácido 3-{4-[1-(2',6'-dimetil-bifenil-4-ılsulfanıl)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar como el Ejemplo 78 usando ácido 2,6-dimetilfenil borónico como reactivo en la etapa C. EM (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 84**

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



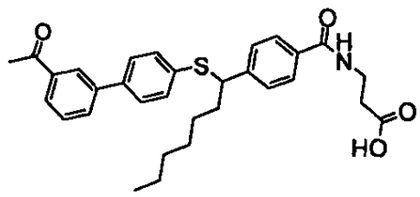
Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar como el Ejemplo 78 usando ácido 3-isopropilfenil borónico como reactivo en la etapa C. EM (ES): 518.3 $[M+H]^+$.

406

407

**Ejemplo 85**

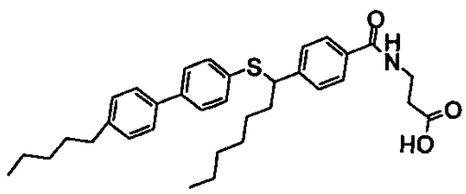
**Ácido 3-{4-[1-(3'-acetil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar como el Ejemplo 78 usando ácido 3-acetilfenil borónico como reactivo en la etapa C. EM (ES): 518.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 86**

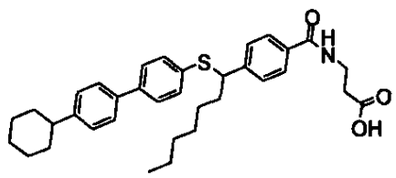
**Ácido 3-{4-[1-(4'-pentil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar como el Ejemplo 78 usando ácido 4-pentilfenil borónico como reactivo en la etapa C. EM (ES): 546.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 87**

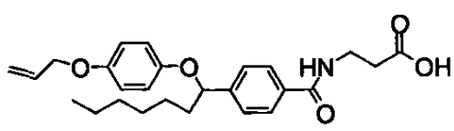
**Ácido 3-{4-[1-(4'-ciclohexıl-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace en una forma substancialmente sımilar como el Ejemplo 78 usando ácido 4-ciclohexilfenıl borónıco como reactivo en la etapa C. EM (ES): 558.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 88**

**Ácido 3-{4-[1-(4-aliloxi-fenoxi)-heptıl]-benzoılamino}-propionico racémico**

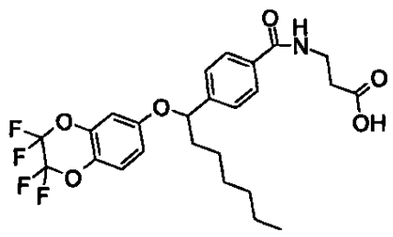


Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar como el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptıl)-benzoico y 4-aliloxi-fenol como reactivos en la etapa A. EM (ES): 438.3 $[M-H]^-$.

409 108

**Ejemplo 89**

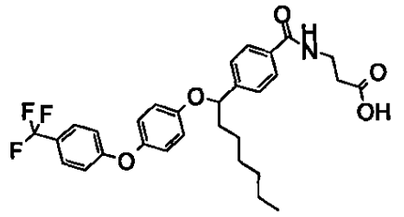
**Ácido 3-{4-[1-(2,2,3,3-Tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxın-6-iloxi)-heptıl]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace en una forma substancıalmente similar como el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hıdroxi-heptil)-benzoıco y 2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxın-6-ol como reactivos en la etapa A. EM (ES): 514.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 90**

**Ácido 3-(4-{1-[4-(4-Trifluorometıl-fenoxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico racémico**

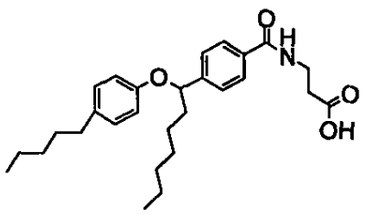


Este compuesto se hace en una forma substancialmente sımilar como el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hıdroxı-heptil)-benzoico y 4-(4-trıfluorometil-

fenoxı)-fenol como reactıvos en la etapa A. EM (ES): 544.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 91**

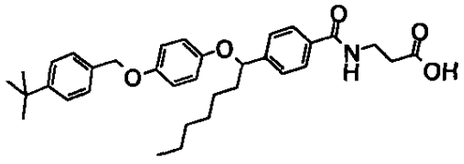
**Ácido 3-{4-[1-(4-Pentil-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propionıco racémico**



Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar como el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hıdroxı-heptıl)-benzoico y 4-pentilfenol como reactivos en la etapa A. EM (ES): 454.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 92**

**Ácido 3-(4-{1-[4-(4-tert-Butil-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico racémıco**



**Etapa 1.**

El éster de metilo del ácıdo 3-{4-[1-(4-Aliloxi-fenoxı)-heptıl]-benzoilamino}-propionıco racémico (1.59 g,

3.51 mmol) y trifenıl-fosfina tetraquis paladio(203 mg, 0.18 mmol) se combinan con tetrahidrofurano anhidro (10 mL) en un matraz de fondo redondo bajo nitrógeno. Dietil amina (712 uL, 7.02 mmol) se agrega y la reacción se permite agitar bajo nitrógeno a temperatura ambıente. La reacción se observa por CLAR, y con la conversión completa, la reacción se apaga con agua. La reacción se diluye con éter dietílico y se enjuaga con HCl 1N, agua, y salmuera. La capa de éter se seca sobre sulfato de sodio anhıdro y se concentra. El éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-Aliloxi-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propıonico racémico (1.47 g, 3.50 mmol) se obtiene puro después de la cromatografía en columna.

**Etapa 2.**

Al éster de metilo del ácido3-{4-[1-(4-Hidroxi-fenoxi)-heptil]-benzoilamıno}-propionico (70 mg, 0.17 mmol) en dımetil formamida anhıdra (1.0 mL) se agrega carbonato de cesio (110 mg, 0.34 mmol) en una porción. La mezcla se permite agitar bajo nitrógeno a temperatura ambıente y bromuro de 4-tert-butil-bencılo se agrega. La reacción se permite agitar a temperatura ambiente por varias horas y se observa por CLAR. Con el consumo completo del material de partida, la reacción se apaga cuidadosamente con agua, se extrae con acetato de etilo,

412 44

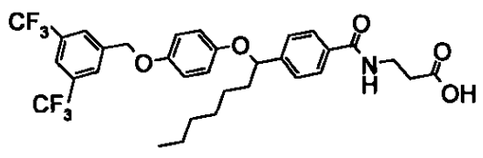
se lava, se seca y se concentra. El éster de metilo del ácido 3-(4-{1-[4-(4-tert-Butil-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico se purifica por la cromatografía en columna.

**Etapa 3.**

El éster de metilo del ácido3-(4-{1-[4-(4-tert-Butil-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico se disuelve en the THF (1.0 mL) y NaOH 5N (1.0 mL) se agrega. La mezcla se calienta hasta reflujo bajo nitrógeno y se observa por CLAR. Con la conversión completa, la reacción se neutraliza con HCl 5N (1.0 mL), se diluye con éter dietílico y agua. Las dos fases se separan y la capa orgánica se lava, se seca y se concentra para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 0.15 mmol). EM (ES): 544.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 93**

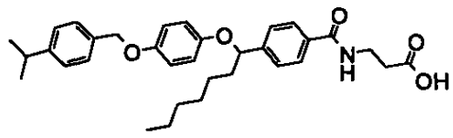
**Ácido 3-(4-{1-[4-(3,5-bistrifluorometil-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar al Ejemplo 92 usando bromuro de 3,5-bistrifluorometil-bencilo. EM (ES): 624.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 94**

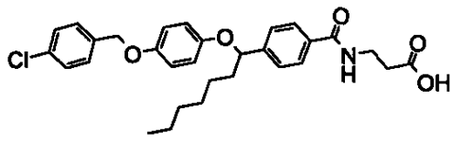
**Ácido 3-(4-{1-[4-(4-isopropil-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar al Ejemplo 92 usando bromuro de 4-isopropilbencilo. EM (ES): 530.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 95**

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

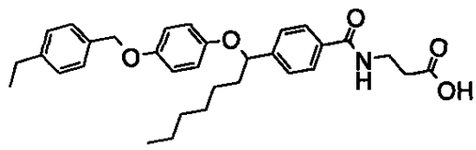


Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar al Ejemplo 92 usando bromuro de 4-clorobencilo. EM (ES): 522.2 $[M-H]^-$.

414 43

**Ejemplo 96**

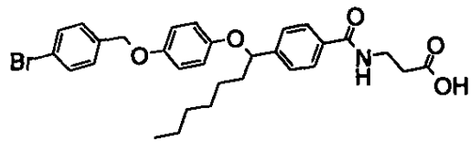
**Ácido 3-(4-{1-[4-(4-etil-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar al Ejemplo 92 usando bromuro de 4-etilbencilo. EM (ES): 516.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 97**

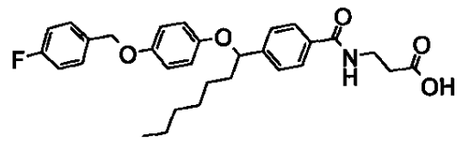
**Ácido 3-(4-{1-[4-(4-bromo-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar al Ejemplo 92 usando bromuro de 4-bromobencilo. EM (ES): 566.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 98**

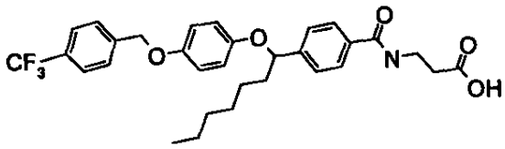
**Ácido 3-(4-{1-[4-(4-fluoro-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar al Ejemplo 92 usando bromuro de 4-fluorobencilo. EM (ES): 506.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 99**

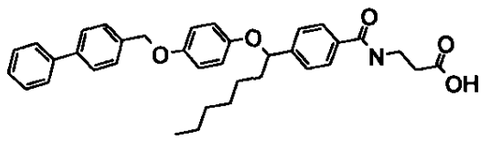
**Ácido 3-(4-{1-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar al Ejemplo 92 usando bromuro de 4-trifluorometilbencilo. EM (ES): 556.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 100**

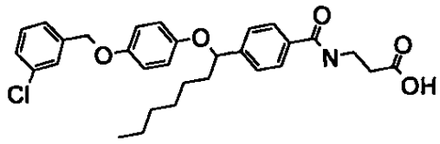
**Ácido 3-(4-{1-[4-(4-fenil-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar al Ejemplo 92 usando bromuro de 4-fenilbencilo. EM (ES): 564.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 101**

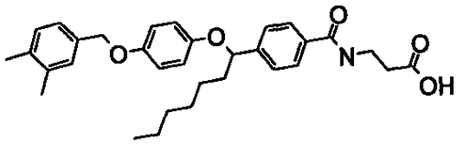
**Ácido 3-(4-{1-[4-(3-cloro-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar al Ejemplo 92 usando bromuro de 3-clorobencilo. EM (ES): 522.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 102**

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

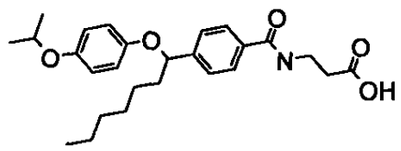


Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar al Ejemplo 92 usando bromuro de 3,4-dimetilbencilo como reactivo. EM (ES): 516.3 $[M-H]^-$.

417-415

**Ejemplo 103**

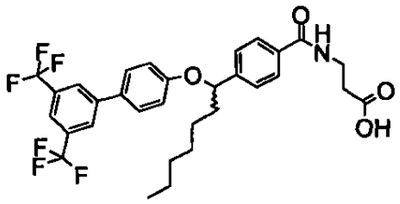
**Ácido 3-(4-{1-[4-(4-isopropoxifenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar al Ejemplo 92 usando yoduro de 4-isopropilo. EM (ES): 440.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 104**

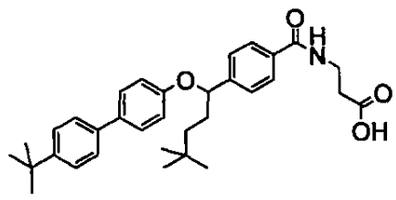
**Ácido 3-{4-[1-(3',5'-bistrifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromofenol como reactivos en la etapa A y ácido 3,5-bitrifluorometilfenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 594.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 105**

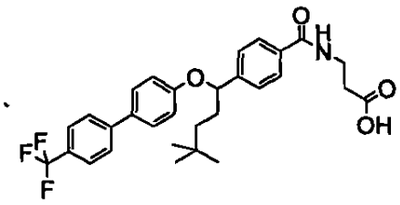
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando 4'-tert-butil-bifenil-4-ol y éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoico en la etapa A como materiales de partida. EM (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 106**

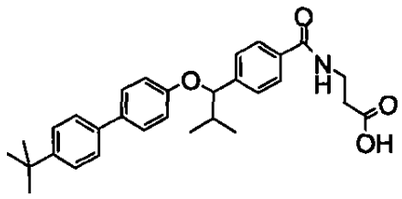
**Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol y éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoico en la etapa A como materiales de partida. EM (ES): 526.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 107**

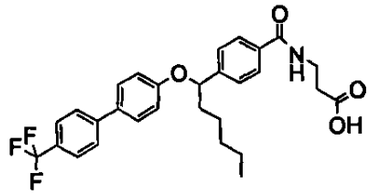
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando 4'-tert-butil-bifenil-4-ol y éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-benzoico en la etapa A como materiales de partida. EM (ES): 474.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 108**

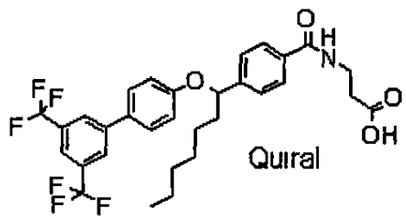
**Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol y éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxihexil)-benzoico en la etapa A como materiales de partida. EM (ES): 512.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 109**

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

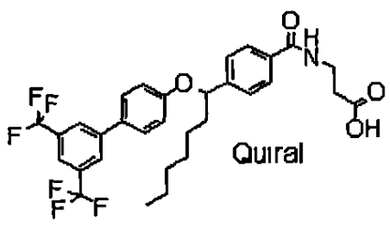



**Separación Quiral:**

El éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-benciloxi-fenoxi)-hexil]-benzoilamino}-propionico racémico se resuelve sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Se eluye con Alcohol isopropílico/Heptano (15/85) y se concentran las fracciones para proporcionar un éster de enantiómero purificado (isómero 1, >99% ee). La hidrólisis del enantiómero purificado del éster proporciona el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ES): 594.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 110**

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



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 109 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(3',5'-bistrifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm) eluida con Alcohol isopropílico/Heptano (15 /85 ). EM (ES): 594.2 $[M-H]^-$.

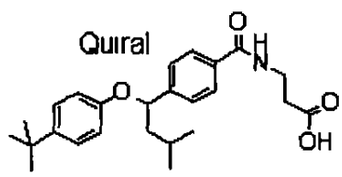
**Ejemplo 111**

**Ácido 3-{4-[1-(4-tert-Butil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 112**

**Ácido 3-{4-[1-(4-tert-Butil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**




Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 109 al resolver el éster de metilo del ácido3-{4-[1-(4-tert-butil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm) eluida con Metanol (100% ). Isómero 1 EM (ES):412.3 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES):412.3 $[M+H]^+$.

422 427

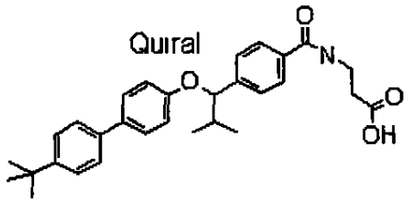
**Ejemplo 113**

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

**o**

**Ejemplo 114**

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




Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 109 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tertbutil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm) eluida con alcohol isopropílico/Heptano (50/50). Isómero 1 MS(ES):474.2 $[M+H]^+$. Isómero 2 MS(ES):474.2 $[M+H]^+$.

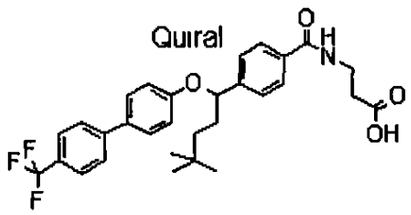
**Ejemplo 115**

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

**Y**

**Ejemplo 116**

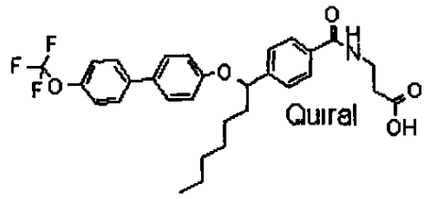
**Ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**




Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 109 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propionico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm) eluida con alcohol propílico (100%). Isómero 1 MS(ES):526.2[M-H]$^-$. Isómero 2 MS(ES):526.2 [M-H]$^-$.

**Ejemplo 117**

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




**Etapa A. Ácido 4-[1-(4-Bromo-fenoxil)-heptil]-benzoico racémico**

A una solución de éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico (1800 mg, 7.2 mmol) en tolueno (72 mL) se agrega 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 entibia hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexanos con un gradiente desde 0 % de acetato de etilo hasta 50 % de acetato de etilo para dar éster de metilo del ácido 4-[1-(4-bromo-fenoxil)-heptil]-benzoico. 1900 mg del producto del éster se llevan en etanol (5 mL), se tratan con hidróxido de sodio (5N acuoso, 2 mL) por 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentra, se diluye con acetato de etilo, se acidifica con HCl 5N (2 mL), y se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secan y se concentran para dar ácido 4-[1-(4-bromo-fenoxil)-heptil]-benzoico (1800 mg).

**Etapa B. Éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-Bromo-fenoxil)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**

A una mezcla de ácido 4-[1-(4-bromo-fenoxil)-heptil]-benzoico (1700 mg, 4.35 mmol) en cloruro de metileno (43 mL) se agregan trietil amina (1.82 mL, 13.4 mmol), DMAP (5.0 mg), éster de metilo del ácido 3-amino-

propionico (910 mg, 6.52 mmol) y EDCI (2507 mg, 13.04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexanos con un gradiente desde 0% de acetato de etilo hasta 100% de acetato de etilo para dar éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxil)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico (1660 mg).

**Etapa C. Éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-Bromo-fenoxil)-heptil]-benzoilamino}-propionico, isómeros 1 y 2**

El éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxil)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico se resolvió sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Se eluye con Alcohol isopropílico/Heptano (50/50) y se concentran las fracciones para proporcionar un éster de enantiómero purificado (isómero 1, 99.5 % ee, isómero 2, 94.6 % ee).

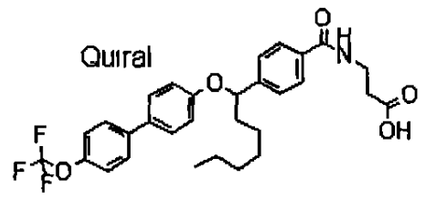
**Etapa D. Éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico, isómero 1**

El éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-Bromo-fenoxil)-heptil]-benzoilamino}-propionico (isómero 1, 100 mg, 0.21 mmol), carbonato de potasio (85 mg, 0.63 mmol), ácido 4-

trıflourometoxilfenil borónıco (86 mg, 0.42 mmol) y tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (24 mg, 0.021 mmol) se colocan en un matraz. Después de que la reacción se purga con $N_2$ por varias veces, $THF/H_2O$ (20 ml/5ml) se agrega. La solución resultante se pone a reflujo durante la noche, se concentra y se acıdifica por HCl 1N (0.6 mL), se extrae con acetato de etılo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodıo, se purifican por CLAR de fase inversa para dar el compuesto del título (40 mg). EM (ES): 526.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 118**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometoxi-bıfenil-4-iloxi)-heptil]-benzoılamino}-propionico, Isómero 2**




Este compuesto se hace en una forma substancialmente simılar como el Ejemplo 117 usando isómero 2 del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxil)-heptıl]-benzoılamıno}-propionico como material de partida en la etapa D. EM (ES): 526.2 $[M-H]^-$.

425

427

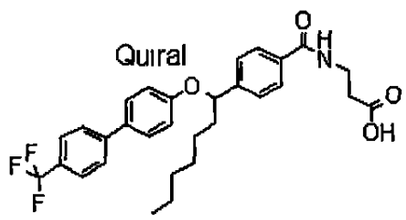
**Ejemplo 119**

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

**o**

**Ejemplo 120**

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




Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 117 usando isómero 2 del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxil)-heptil]-benzoilamino}-propionico y ácido triflourometilfenil borónico como materiales de partida en la etapa D. Isómero 1 EM (ES): 528.3 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 528.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 121**

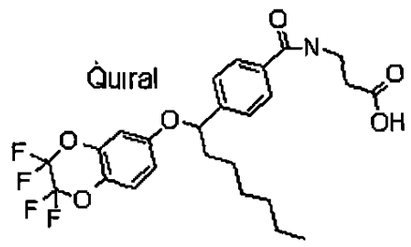
**Ácido 3-{4-[1-(2,2,3,3-Tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**y**

426 428

**Ejemplo 122**

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




Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 109 al resolver el éster de metilo del ácido3-{4-[1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm) eluido con alcohol propílico/Heptano (15/85). El isómero 1 EM (ES): 512.3 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM (ES): 514.2 $[M+H]^+$.

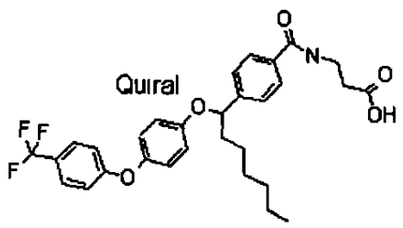
**Ejemplo 123**

**Ácido 3-(4-{1-[4-(4-Trifluorometil-fenoxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 124**

**Ácido 3-(4-{1-[4-(4-Trifluorometil-fenoxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico, Isómero 2**




Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 109 al resolver el éster de metilo del ácido 3-(4-{1-[4-(4-trifluorometil-fenoxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm) eluida con alcohol propílico/Heptano (15 /85 ). Isómero 1 EM (ES): 542.3 $[M-H]^-$. Isómero 2 EM (ES): 542.3 $[M-H]^-$.

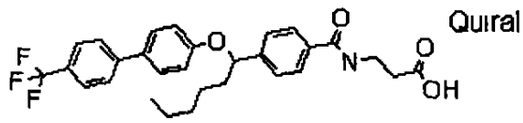
**Ejemplo 125**

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

**y**

**Ejemplo 126**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**

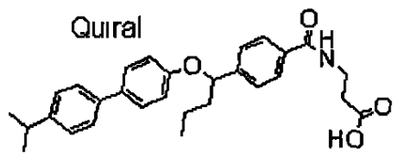



Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 109 al resolver el éster de metilo del ácido3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-

benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralcel OJ-H (4.6 x 150 mm) eluida con MeOH (100%). Isómero 1 EM (ES): 512.3[M-H]$^-$. Isómero 2 EM (ES): 512.3[M-H]$^-$.

**Ejemplo 127**

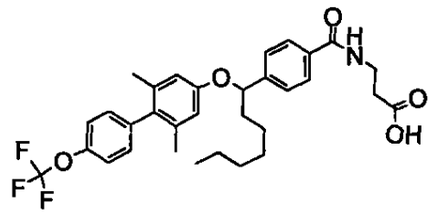
**Ácido 3-(4-{1-[4'-isopropil-bifenil-4-ilsulfanil]-butil}-benzoilamino)-propionico, Isómero 1**




Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar como el Ejemplo 117 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-butil)-benzoico como material de partida en la etapa A y ácido 4-isopropilfenilborónico como reactivo en la etapa D. EM (ES): 460.2 [M+H]$^+$.

**Ejemplo 128**

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



**Etapa A. Ácido 4-[1-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenoxil)-heptil]-benzoico racémico**

A una solución de éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico (1000 mg, 4.0 mmol) en tolueno (40 mL) se agrega 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 1514mg, 6.0 mmol) a 0°C, seguido por las adiciones de tributilfosfina (1.49 mL, 6.0mmol) y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol (965 mg, 4.8 mmol). La mezcla de reacción se entibia hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexanos con un gradiente desde 0% de acetato de etilo hasta 50% de acetato de etilo para dar éster de metilo del ácido 4-[1-(4-bromo-fenoxil)-heptil]-benzoico. El producto del éster (1800 mg) se lleva en etanol (5 mL), se trata con hidróxido de sodio (5N acuoso, 5 mL) por 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentra, se diluye con acetato de etilo, se acidifica con HCl 5N (5 mL), se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secan y se concentran para dar ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxil)-heptil]-benzoico (1790 mg).

**Etapa B. Éster de metilo del ácido3-{4-[1-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenoxil)-heptil]-benzoilamino}-propionico 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 agregan trietil amina (1.79 mL, 12.82 mmol), DMAP (5.0 mg), éster de metilo del ácido 3-amino-propionico (895 mg, 6.4 mmol) y EDCI (2463 mg, 12.8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexanos con un gradiente desde 0% de acetato de etilo hasta 100% de acetato de etilo para dar éster de metilo del ácido3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxil)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico (945 mg).

**Etapa C. Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**

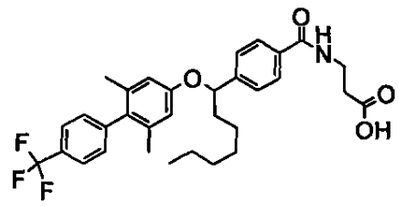
El éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenoxil)-heptil]-benzoilamino}-propionico (isómero 1, 100 mg, 0.2 mmol), fluoruro de potasio (35 mg, 0.6 mmol), ácido 4-trifluorometoxilfenil borónico (83 mg, 0.4 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (23 mg, 0.02mmol) se colocan en un matraz. Después de que la reacción se purga con $N_2$ por varias veces, Tolueno/H2O (20 ml/5 ml) se agrega. La solución resultante se pone a reflujo durante la noche, se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexano y acetato de etilo para dar ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico, (105 mg).

**Etapa D. Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico**

A una mezcla de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico (105 mg) en metanol (2 mL) se agrega hidróxido de sodio (5 N acuoso, 0.5 mL) y se agita durante 5 h. La mezcla de reacción se concentra y se acidifica por HCl 5N (0.5 mL), se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio. La concentración da el compuesto del título (114 mg). EM (ES): 572.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 129**

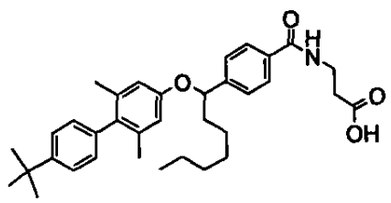
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar como el Ejemplo 128 usando ácido 4-trifluorometilfenil borónico como reactivo en la etapa C. EM (ES): 554.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 130**

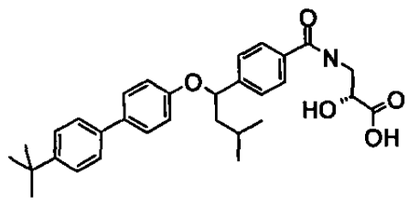
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-tertbutil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar como el Ejemplo 128 usando ácido 4-tertbutilfenil borónico como reactivo en la etapa C. EM (ES): 542.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 131**

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



**Etapa A. Ácido 4-[1-(4'-tertbutil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoico**

A una solución de éster de metilo del ácido4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico racémico (300 mg, 1.35 mmol) en tolueno (14 mL) se agrega 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'-tert butil-bifenil-

4-ol (367 mg, 1.62 mmol). La mezcla de reacción se entibia hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexanos con un gradiente desde 0% de acetato de etilo hasta 50% de acetato de etilo para dar éster de metilo del ácido 4-[1-(4'-tertbutil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoico. El producto del éster se lleva en etanol (5 mL), se trata con hidróxido de sodio (5N acuoso, 1 mL) por 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentra, se diluye con acetato de etilo, se acidifica con HCl 5N (1 mL), se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secan y se concentran para dar ácido 4-[1-(4'-tertbutil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoico (400 mg).

**Etapa B. Éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2(R)-hidroxi-propionico**

A una mezcla de ácido 4-[1-(4'-tertbutil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoico (120 mg) en cloruro de metileno (3 mL) se agregan trietil amina (0.12 mL, 0.87 mmol), DMAP (5 mg), éster de metilo del ácido 3-Amino-2(R)-hidroxi-propionico (67.3 mg, 0.43 mmol) y EDCI (166 mg, 0.87 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexanos con un gradiente desde 0% de

A34
436

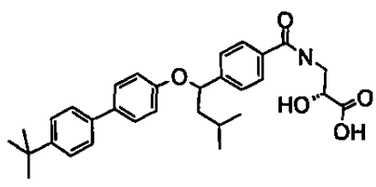
acetato de etilo hasta 100% de acetato de etilo para dar éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2(R)-hidroxi-propionico (60 mg).

**Etapa C. Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2(R)-hidroxi-propionico**

A una mezcla de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2(R)-hidroxi-propionico (60 mg, 0.12 mmol) en metanol (2 mL) se agrega hidróxido de sodio (5 N acuoso, 0.5 mL) y se agita durante 5 h. La mezcla de reacción se concentra y se acidifica por HCl 5N (0.5 mL), se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de sodio. La concentración da el compuesto del título (63 mg). EM (ES): 504.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 132**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2(S)-hidroxi-propionico**

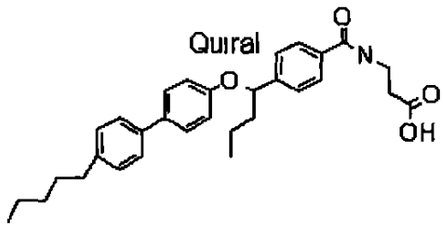


437 435

Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar como el Ejemplo 131 usando éster de metilo del ácido 3-amino-2(S)-hidroxi-propionico como reactivo en la etapa B. EM (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 133**

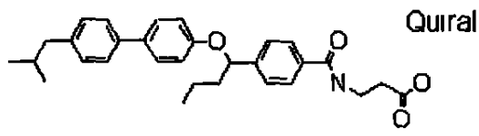
**Ácido 3-{4-[1-(4'-Pentil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**




Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar como el Ejemplo 117 usando isómero 1 de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-butil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-pentilfenilborónico como materiales de partida en la etapa D. EM (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 134**

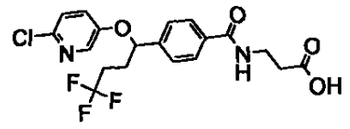
**Ácido 3-{4-[1-(4'-Isobutil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**



Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar como el Ejemplo 117 usando isómero 1 de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-butil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-isobutilfenilborónico como materiales de partida en la etapa D. EM (ES): 472.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 135**

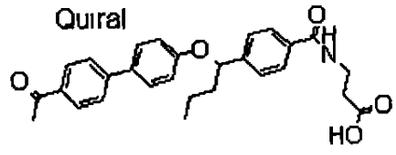
**Ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 62 partiendo de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico. EM: 429.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 136**

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



439 437

Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar como el Ejemplo 117 usando isómero 1 de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-butil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-acetilfenilborónico como materiales de partida en la etapa D. EM (ES): 458.3 $[M-H]^-$.

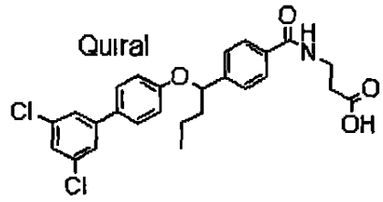
**Ejemplo 137**

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

**y**

**Ejemplo 138**

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

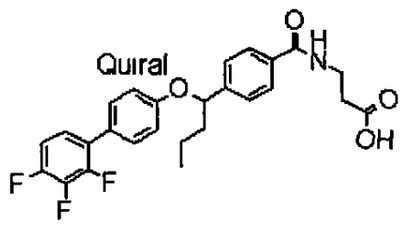



Estos compuestos se hacen en una forma substancialmente similar al Ejemplo 117 usando isómero 1 de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-butil]-benzoilamino}-propionico y ácido 3', 5'-diclorofenilborónico como materiales de partida en la etapa D. Isómero 1 EM (ES): 484.2 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM (ES): 486.2 $[M+H]^+$.

440 438

**Ejemplo 139**

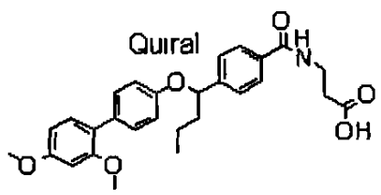
**ácido 3-{4-[1-(2', 3', 4'-trifluoro-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**




Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar como el Ejemplo 117 usando isómero 1 de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-butil]-benzoilamino}-propionico y ácido 2',3',4'-trifluorofenilborónico como materiales de partida en la etapa D. EM (ES): 472.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 140**

**ácido 3-{4-[1-(2', 4'-dimetoxi-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**




Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar como el Ejemplo 117 usando isómero 1 de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-butil]-benzoilamino}-propionico y ácido 2',4'-dimetoxifenilborónico

como materiales de partida en la etapa D. EM (ES): 478.3 $[M+H]^+$.

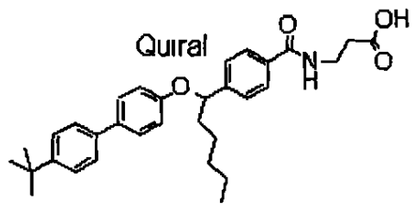
**Ejemplo 141**

**ácido 3-{4-[1-(4'-t-butil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 142**

**ácido 3-{4-[1-(4'-t-butil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**




Estos compuestos se hacen en una forma substancialmente similar al Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido3-{4-[1-(4'-t-butil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 502.2 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

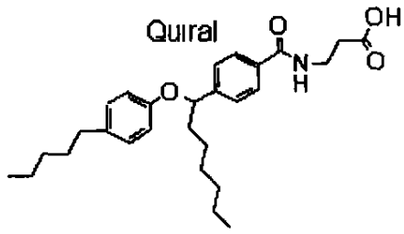
**Ejemplo 143**

**ácido 3-{4-[1-(4'-pentilfenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 144**

**ácido 3-{4-[1-(4'-pentilfenil-4-iloxi)-hexil]-benzoılamino}-propionico, Isómero 2**




Estos compuestos se hacen en una forma substancialmente similar al Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-pentilfenil-4-ılox ı)-hex ıl]-benzoilamino}-prop ıonico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1EM (ES): 454.2 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 454.2 $[M+H]^+$.

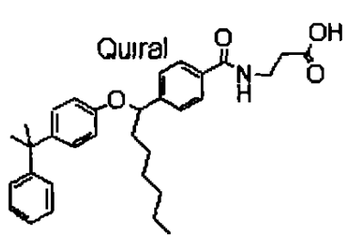
**Ejemplo 145**

**Ácido 3-(4-{1-[4-(1-Metil-1-fenil-etil)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-prop ıonico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 146**

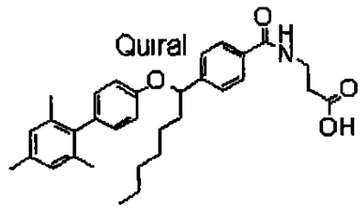
**Ácido 3-(4-{1-[4-(1-Metil-1-fenil-etil)-fenox ı]-heptil}-benzoilamino)-propionico, Isómero 2**



Estos compuestos se hacen en una forma substancialmente similar al Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-(4-{1-[4-(1-metil-1-fenil-etil)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 502.2 $[M+H]^+$. Isómero 2 EM (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 147**

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

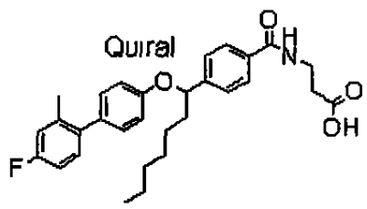



Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar como el Ejemplo 117 usando isómero 1 de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico y ácido 2',4',6'-trimetilfenilborónico como materiales de partida en la etapa D. EM (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

444 442

**Ejemplo 148**

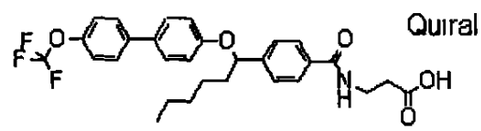
**Ácido 3-{4-[1-(4'-Fluoro-2'-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**




Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar como el Ejemplo 117 usando ısómero 1 de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxı)-heptıl]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-fluoro-2-metil-fenilborónıco como materiales de partida en la etapa D. EM (ES): 492.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 149**

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

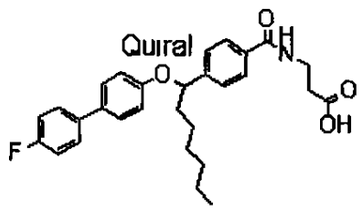



Este compuesto se hace en una forma substancialmente sımilar al Ejemplo 117 usando isómero 1 de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxı)-hexil]-benzoilamino}-propionıco y ácido 4-trifluorometoxı-fenilborónico como materiales de partida en la etapa D. EM (ES): 530.2 $[M+H]^+$.

445 443

**Ejemplo 150**

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




Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar al Ejemplo 117 usando isómero 1 de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-trifluorometoxi-fenilborónico como materiales de partida en la etapa D. EM (ES): 476.2 $[M-H]^-$.

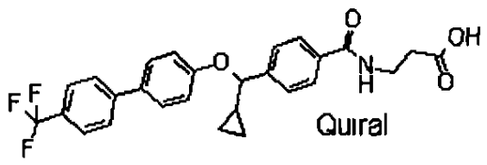
**Ejemplo 151**

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

**y**

**Ejemplo 152**

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



446-447

Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[ciclopropil-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 482.2 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM (ES): 482.2 $[M-H]^-$.

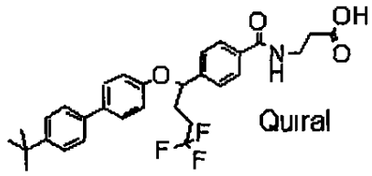
**Ejemplo 153**

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

**Y**

**Ejemplo 154**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**



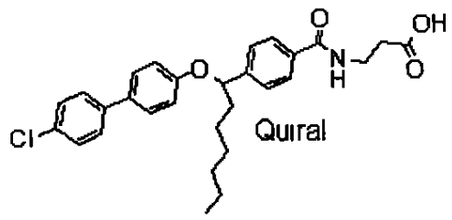

Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 528.3 $[M+H]^+$. Isómero 2 EM (ES): 528.3 $[M+H]^+$.

447-445

**Ejemplo 155**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-Cloro-bifenıl-4-iloxi)-heptil]-benzoilamıno}-propionıco,**

**Isómero 1**




Este compuesto se hace en una forma substancialmente sımılar al Ejemplo 117 usando isómero 1 de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-heptil]-benzoilamıno}-propionıco y ácido 4-clorofenilborónıco como materıales de partida en la etapa D. EM (ES): 492.3 $[M-H]^-$.

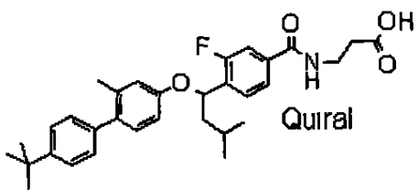
**Ejemplo 156**

**Ácıdo 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-metıl-bifenil-4-ıloxi)-3-metil-butil]-3-fluoro-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 157**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butıl]-3-fluoro-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**



448

Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-3-fluoro-benzoilamino}-propionico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 520.2 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 520.2 $[M+H]^+$.

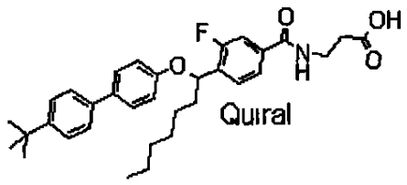
**Ejemplo 158**

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

**y**

**Ejemplo 159**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-3-fluoro-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 534.2 $[M+H]^+$. Isómero 2 EM (ES): 534.2 $[M+H]^+$.

449 447

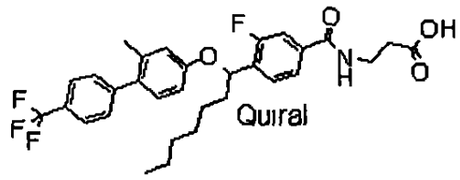
**Ejemplo 160**

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

**y**

**Ejemplo 161**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{3-fluoro-4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 560.2 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 560.2 $[M+H]^+$.

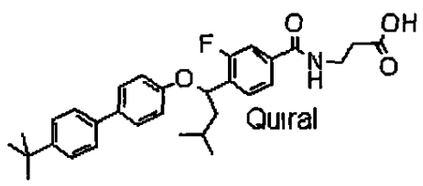
**Ejemplo 162**

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

**y**

**Ejemplo 163**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-3-fluoro-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-3-fluoro-benzoilamino}-propionico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 506.2 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 506.2 $[M+H]^+$.

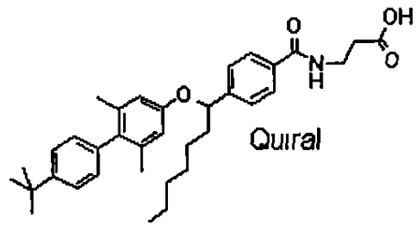
**Ejemplo 164**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 165**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo

del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 544.2 $[M+H]^+$. Isómero 2 EM (ES): 544.2 $[M+H]^+$.

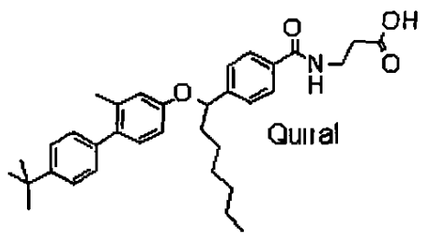
**Ejemplo 166**

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

**y**

**Ejemplo 167**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 530.5 $[M+H]^+$. Isómero 2 EM (ES): 530.5 $[M+H]^+$.

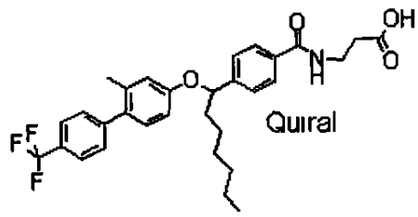
**Ejemplo 168**

**Ácido 3-{4-[1-(2-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxı)-heptil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 169**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metılo del ácido 3-{4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoılamıno}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 540.3 $[M-H]^-$. Isómero 2 EM (ES): 540.3 $[M-H]^-$.

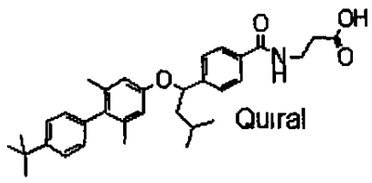
**Ejemplo 170**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxı)-3-metıl-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 171**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoılamıno}-propionıco, Isómero 2**



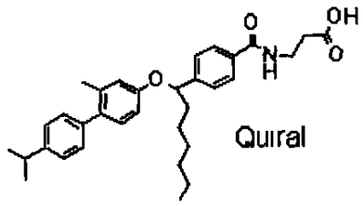

Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 516.3 $[M+H]^+$. Isómero 2 EM (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 172**

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

**Ejemplo 173**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo

del ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 514.2 $[M-H]^-$. Isómero 2 EM (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

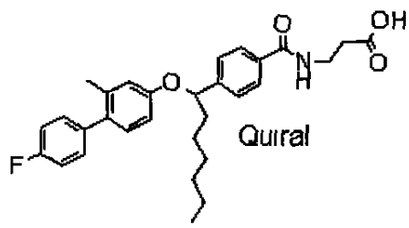
**Ejemplo 174**

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

**y**

**Ejemplo 175**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-fluoro-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 492.3 $[M+H]^+$. Isómero 2 EM (ES): 490.2 $[M-H]^-$.

455 453

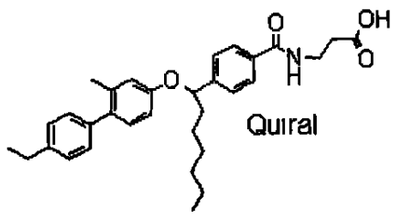
**Ejemplo 176**

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

**Y**

**Ejemplo 177**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-etil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 502.2 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 178**

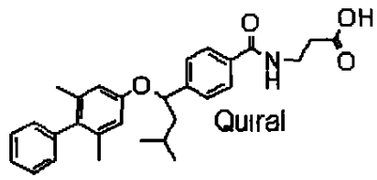
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**Y**

**Ejemplo 179**

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

456 454




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralcel OJ (4.6 x 250 mm). Isómero 1 EM (ES): 458.3 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM (ES): 458.3 $[M-H]^-$.

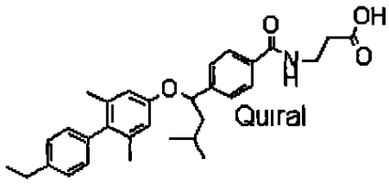
**Ejemplo 180**

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

**y**

**Ejemplo 181**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-etil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-

452-455

metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralcel OJ (4.6 x 250 mm). Isómero 1 EM (ES): 488.3 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

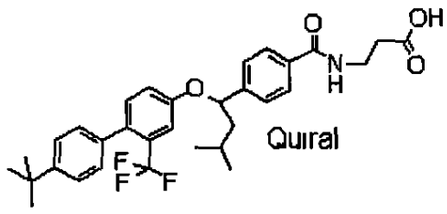
**Ejemplo 182**

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

**y**

**Ejemplo 183**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 556.3 $[M+H]^+$. Isómero 2 EM (ES): 556.3 $[M+H]^+$.

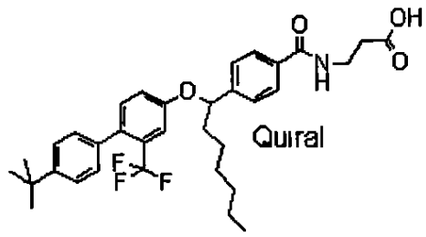
**Ejemplo 184**

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

**y**

**Ejemplo 185**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 584.2 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 584.2 $[M+H]^+$.

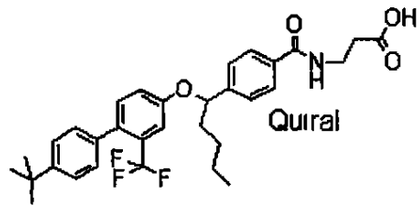
**Ejemplo 186**

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

**y**

**Ejemplo 187**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 556.3 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 556.3 $[M+H]^+$.

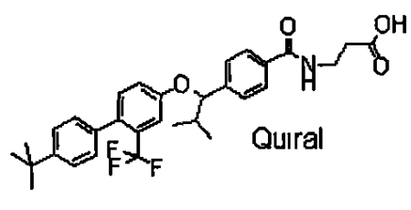
**Ejemplo 188**

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

**y**

**Ejemplo 189**

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



Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30, al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 542.3 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 542.3 $[M+H]^+$.

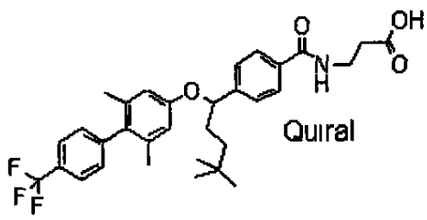
**Ejemplo 190**

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

**Y**

**Ejemplo 191**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-

propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 556.3 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 556.3 $[M+H]^+$.

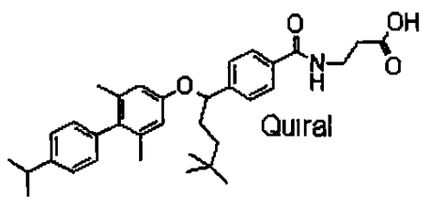
**Ejemplo 192**

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

**y**

**Ejemplo 193**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propionico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 530.5 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 530.2 $[M+H]^+$.

460
462

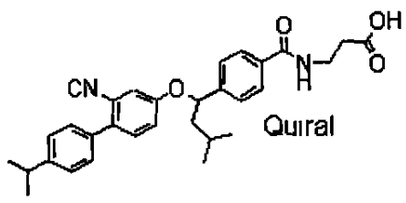
**Ejemplo 194**

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

**y**

**Ejemplo 195**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(2-ciano-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 499.2 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 499.2 $[M+H]^+$.

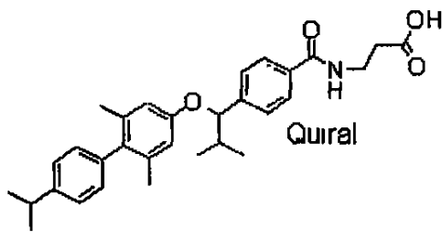
**Ejemplo 196**

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

**y**

**Ejemplo 197**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 488.3 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

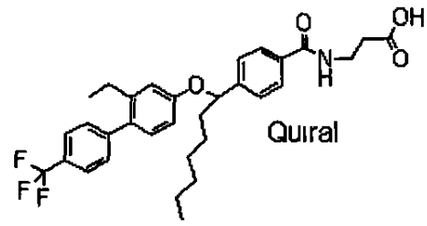
**Ejemplo 198**

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

**y**

**Ejemplo 199**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver éster de metilo

del ácido 3-{4-[1-(2-etil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 556.3 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 556.3 $[M+H]^+$.

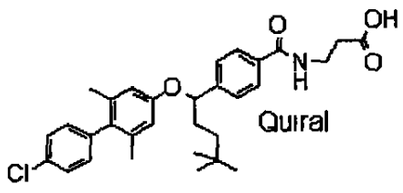
**Ejemplo 200**

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

**y**

**Ejemplo 201**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-cloro-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 522.2 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 522.2 $[M+H]^+$.

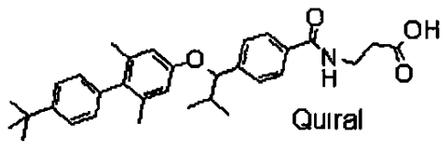
**Ejemplo 202**

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

**y**

**Ejemplo 203**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). EM (ES): 502.2 $[M+H]^+$. EM (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

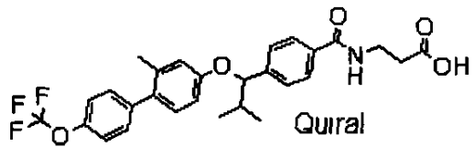
**Ejemplo 204**

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

**y**

**Ejemplo 205**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[2-metil-1-(2-metil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 516.3 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

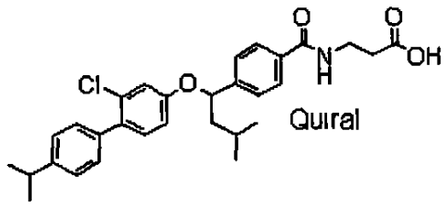
**Ejemplo 206**

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

**Y**

**Ejemplo 207**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo

del ácido 3-{4-[1-(2-cloro-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 508.3 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 508.3 $[M+H]^+$.

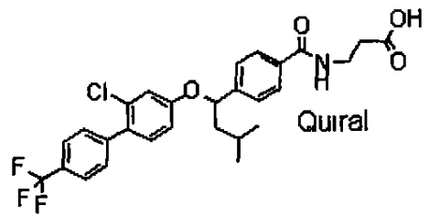
**Ejemplo 208**

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

**Y**

**Ejemplo 209**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(2-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 534.2 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 534.2 $[M+H]^+$.

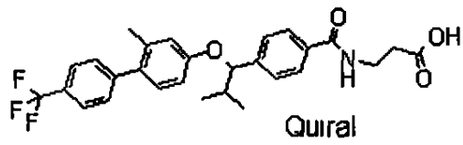
**Ejemplo 210**

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

**y**

**Ejemplo 211**

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




Quiral

Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[2-Metil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 500.3 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 500.3 $[M+H]^+$.

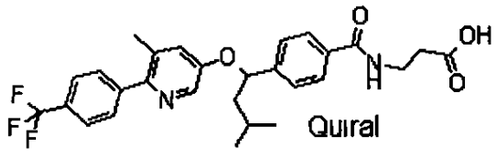
**Ejemplo 212**

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

**y**

**Ejemplo 213**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-(4-{3-metil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 515.2 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 515.2 $[M+H]^+$.

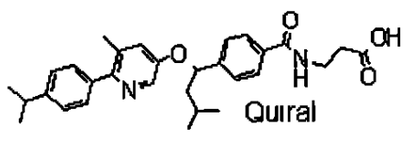
**Ejemplo 214**

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

**y**

**Ejemplo 215**

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



470

Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-(4-{1-[6-(4-isopropil-fenil)-5-metil-piridin-3-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propionico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 489.2 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 489.2 $[M+H]^+$.

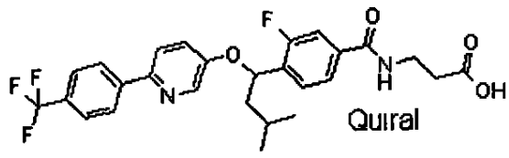
**Ejemplo 216**

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

**y**

**Ejemplo 217**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-(3-fluoro-4-{3-metil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propionico

racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 519.2 $[M+H]^+$. Isómero 2 EM (ES): 519.2 $[M+H]^+$.

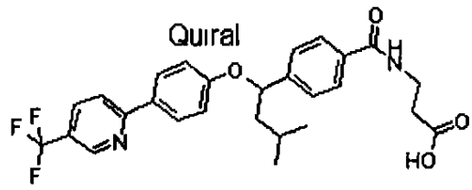
**Ejemplo 218**

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

**y**

**Ejemplo 219**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-(4-{3-metil-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propionico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). EM (ES): 501.2 $[M+H]^+$; EM (ES): 501.2 $[M+H]^+$.

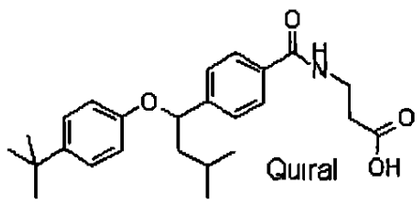
**Ejemplo 220**

**Ácido 3-{4-[1-(4-tert-Butil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 221**

**Ácido 3-{4-[1-(4-tert-Butil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-tert-butil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 412.3 $[M+H]^+$. Isómero 2 EM (ES): 412.3 $[M+H]^+$.

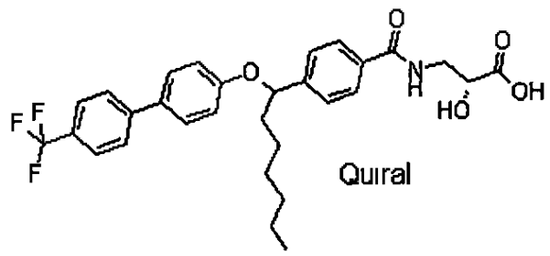
**Ejemplo 222**

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

**y**

**Ejemplo 223**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 2-hidroxi-3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 542.3 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM (ES): 542.3 $[M-H]^-$.

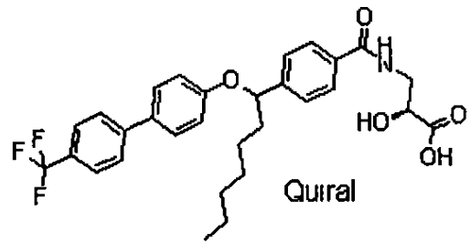
**Ejemplo 224**

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

**Y**

**Ejemplo 225**

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



Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 2-Hidroxi-3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 542.3 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM (ES): 542.3 $[M-H]^-$.

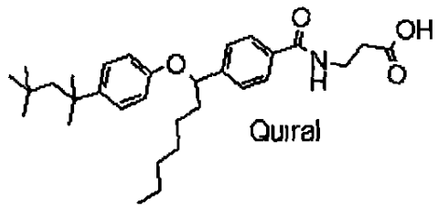
**Ejemplo 226**

**Ácido 3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-Tetrametil-butil)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 227**

**Ácido 3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-Tetrametil-butil)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico, Isómero 2**




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 496.5 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 496.5 $[M+H]^+$.

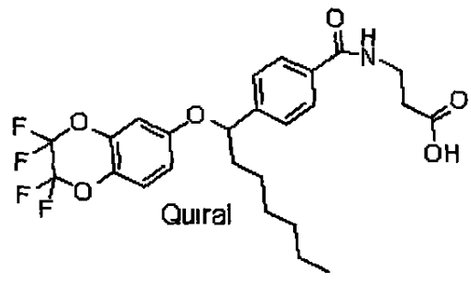
**Ejemplo 228**

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

**y**

**Ejemplo 229**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 514.2 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 514.2 $[M+H]^+$.

476

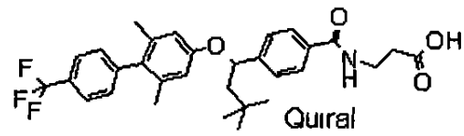
**Ejemplo 230**

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

**y**

**Ejemplo 231**

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




Quiral

Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propionico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 540.3 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM (ES): 542.3 $[M+H]^+$.

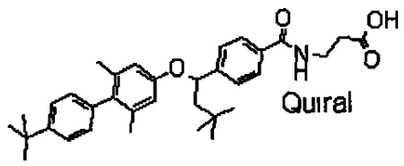
**Ejemplo 232**

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

**y**

**Ejemplo 233**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 528.3 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM (ES): 528.3 $[M-H]^-$.

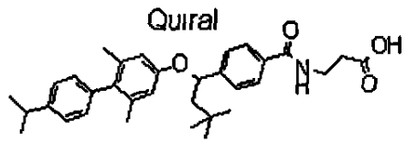
**Ejemplo 234**

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

**y**

**Ejemplo 235**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-

propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 516.3 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

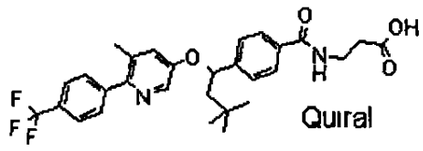
**Ejemplo 236**

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

**y**

**Ejemplo 237**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-(4-{3,3-dimetil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1EM (ES): 529.3 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 529.3 $[M+H]^+$.

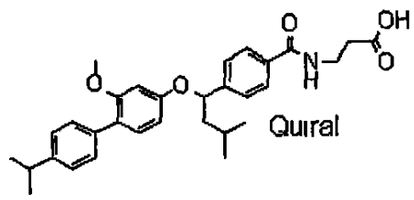
**Ejemplo 238**

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

**y**

**Ejemplo 239**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metoxi-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 504.2 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

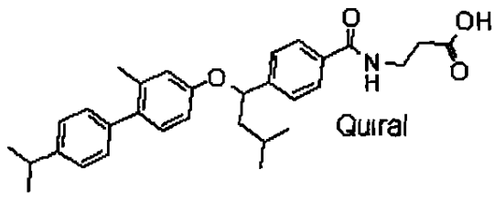
**Ejemplo 240**

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

**y**

**Ejemplo 241**

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




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 488.3 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

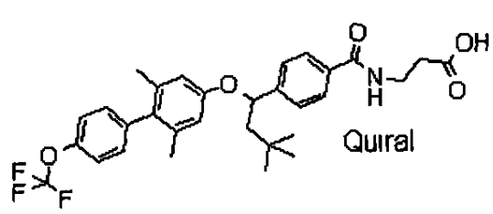
**Ejemplo 242**

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

**Y**

**Ejemplo 243**

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



Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 558.3 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 558.3 $[M+H]^+$.

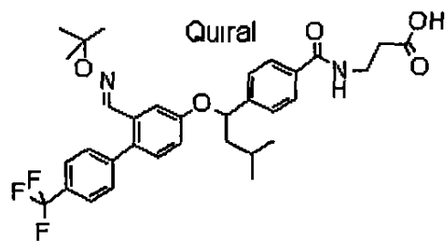
**Ejemplo 244**

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

**Y**

**Ejemplo 245**

**Ácido 3-(4-(1-[2-(tert-Butoxiimino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propionico, Isómero 2**




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-(4-{1-[2-(tert-butoxiimino-metil)-4'-

trifluorometil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 599.2 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 599.2 $[M+H]^+$.

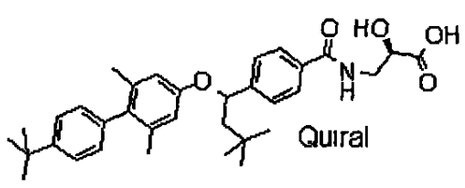
**Ejemplo 246**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 247**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propionico, Isómero 2**




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 546.3 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 546.3 $[M+H]^+$.

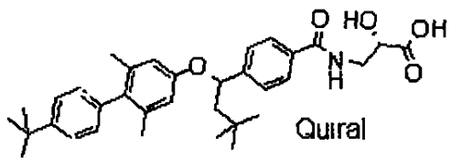
**Ejemplo 248**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 249**

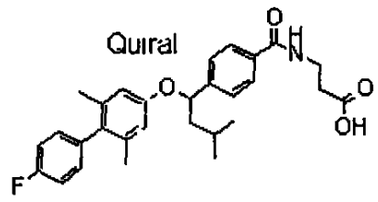
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propionico, Isómero 2**




Estos compuestos se hacen por el método general ejemplificado en el Ejemplo 30 al resolver el éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 546.3 $[M+H]^+$; Isómero 2 EM (ES): 546.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 250**

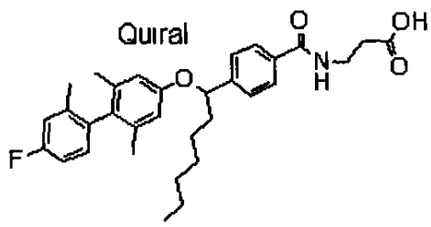
**Ácido 3-{4-[1-(4'-Fluoro-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**




Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar al Ejemplo 117 usando isómero 1 de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-fluorofenilborónico como materiales de partida en la etapa D. EM (ES): 476.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 251**

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

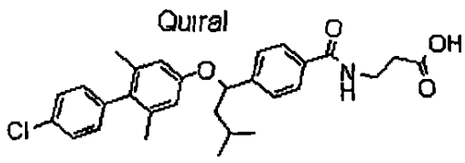



Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar al Ejemplo 117 usando isómero 1 del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-fluoro-2-metil-fenilborónico como materiales de partida en la etapa D. EM (ES): 520.2 $[M+H]^+$.

485

**Ejemplo 252**

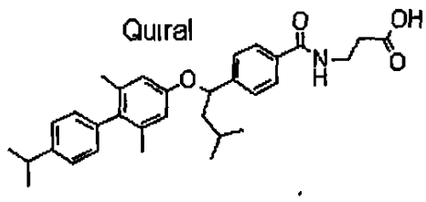
**Ácido 3-{4-[1-(4'-Cloro-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**




Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar al Ejemplo 117 usando isómero 1 del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-cloro-fenilborónico como materiales de partida en la etapa D. EM (ES): 492.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 253**

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




Este compuesto se hace en una forma substancialmente similar al Ejemplo 117 usando isómero 1 de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-

isopropilfenilborónico como materiales de partida en la etapa D. EM (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

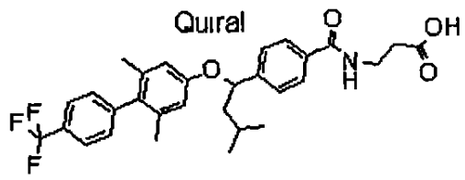
**Ejemplo 254**

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

**Y**

**Ejemplo 255**

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

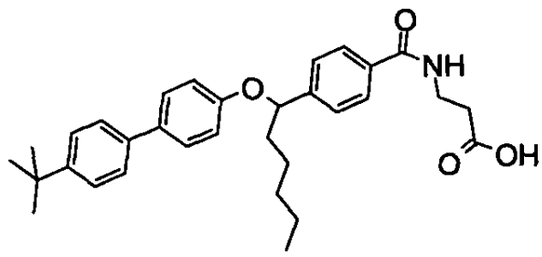



Estos compuestos se hacen por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 30 al resolver éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico sobre una columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm). Isómero 1 EM (ES): 528.3 $[M+H]^+$; Isómero 2EM (ES): 528.4 $[M+H]^+$.

487 484

**Ejemplo 256**

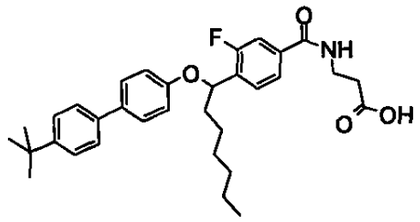
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general ejemplificado en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-hexil)-benzoico y 4'-tertbutil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 257**

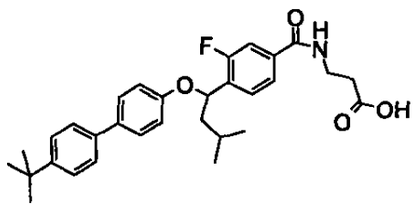
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-3-fluoro-benzoilamino}-propionico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4'-tertbutil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 534.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 258**

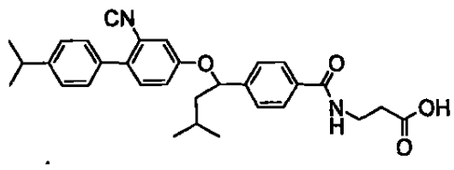
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenıl-4-iloxi)-3-metil-butil]-3-fluoro-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifıca en el Ejemplo 1 usando éster de metılo del ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4'-tertbutil-bıfenıl-4-ol como materiales de partıda. EM (ES): 504.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 259**

**Ácıdo 3-{4-[1-(2-Ciano-4'-isopropil-bıfenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémıco**

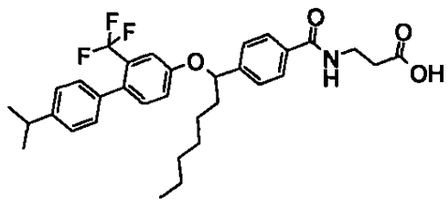


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplıfica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butıl)-benzoico y 4-hidroxi-4'-ısopropil-bifenil-2-carbonıtrilo como materıales de partida. EM (ES): 499.2 $[M+H]^+$.

489 486

**Ejemplo 260**

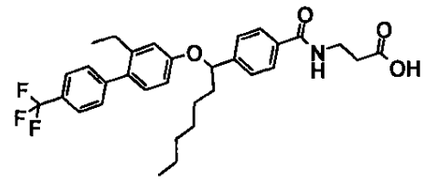
**Ácido 3-{4-[1-(4'-Isopropil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4'-isopropil-2-trifluorometil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 570.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 261**

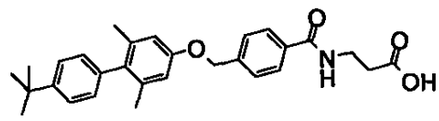
**Ácido 3-{4-[1-(2-Etil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 2-etil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 556.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 262**

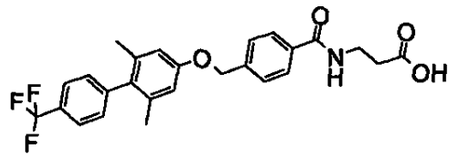
**Ácido 3-[4-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-benzoilamino]-propionico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-hidroximetil-benzoico y 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 460.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 263**

**Ácido 3-[4-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-benzoilamino]-propionico**

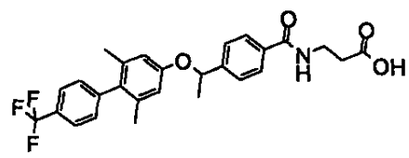


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 3-(4-hidroximetil-benzoico y 4'-trifluorometil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 472.2 $[M+H]^+$.

491 488

**Ejemplo 264**

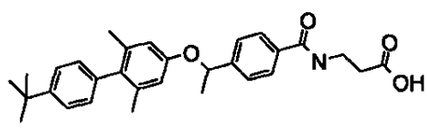
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenıl-4-iloxi)-etil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácıdo 4-(1-hidroxı-etıl)-benzoico y 4'-trifluorometıl-2,6-dimetıl-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 486.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 265**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-etıl]-benzoilamino}-propionico racémico**

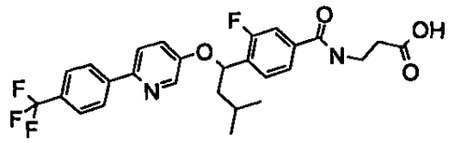


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metılo del ácido 4-(1-hıdroxı-etil)-benzoıco y 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bıfenil-4-ol como materıales de partida. EM (ES): 474.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 266**

492 494

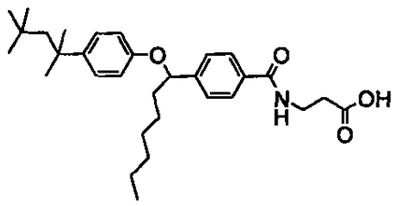
**Ácido 3-(3-Fluoro-4-{3-metil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propionico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ol como materiales de partida. EM (ES): 519.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 267**

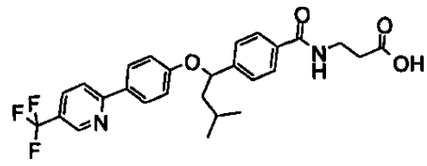
**Ácido 3-(4-{1-[4-(1,1,3,3-Tetrametil-butil)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-(1,1,3,3-tetrametil-butil)-fenol como materiales de partida. EM (ES): 494.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 268**

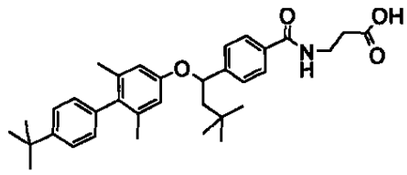
**Ácido 3-(4-{3-Metıl-1-[4-(5-trifluorometıl-piridin-2-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metıl-butil)-benzoıco y 4-(5-trıfluorometil-pirıdin-2-il)-fenol como materıales de partida. EM (ES): 499.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 269**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**

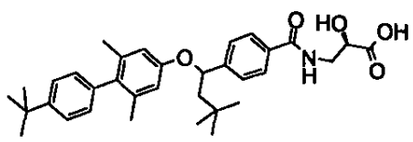


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metılo del ácido 4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-benzoico y 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 530.5 $[M+H]^+$.

494 497

**Ejemplo 270**

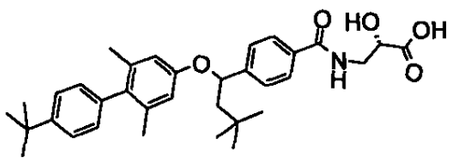
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-benzoico y 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 546.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 271**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propionico racémico**

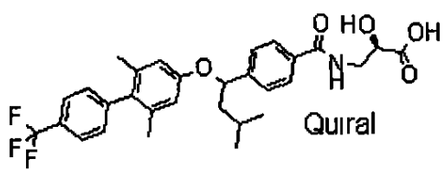


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-benzoico y 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 546.3 $[M+H]^+$.

495 492

**Ejemplo 272**

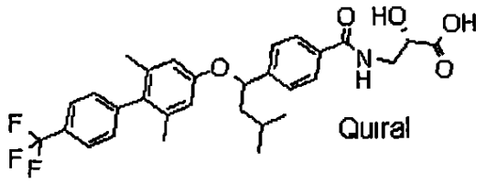
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenıl-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoılamino}-2-hidroxi-propionico, Isómero 1**




Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metılo del ácıdo 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico quiral y 2,6-dimetil-4'-trıfluorometıl-bifenil-4-ol como materiales de partıda. EM (ES): 544.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 273**

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

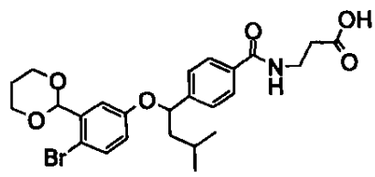



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácıdo 4-(1-hıdroxi-3-metil-butil)-benzoico quiral y 2,6-dimetil-4'-

trifluorometil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 544.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 274**

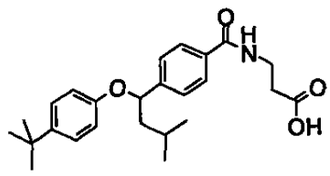
**Ácido 3-{4-[1-(4-Bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenol como materiales de partida. EM (ES): 521.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 275**

**Ácido 3-{4-[1-(4-tert-Butil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**

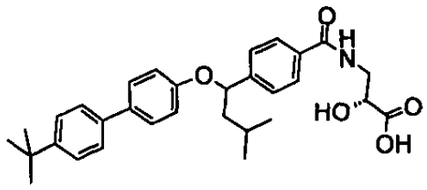


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando el éster de metilo del

ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-t-butil-fenol como materiales de partida. EM (ES): 412.32 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 276**

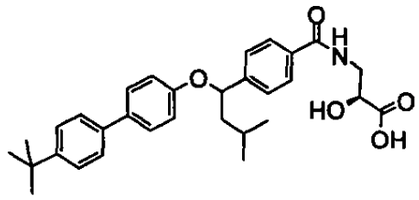
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4'-tertbutil-bifenol como materiales de partida. EM (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 277**

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

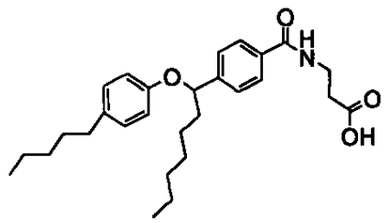


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido

4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4'-tertbutil-bifenol como materiales de partida. EM (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 278**

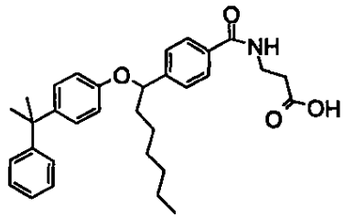
**Ácido 3-{4-[1-(4-Pentil-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-pentil-fenol como materiales de partida. EM (ES): 454.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 279**

**Ácido 3-(4-{1-[4-(1-Metil-1-fenil-etil)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico racémico**

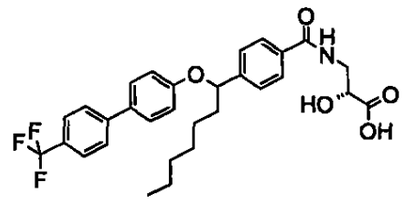


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido

4-(1-hidroxi-heptıl)-benzoico y 4-(1-metıl-1-fenıl-etıl)-fenol como materiales de partida. EM (ES): 500.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 280**

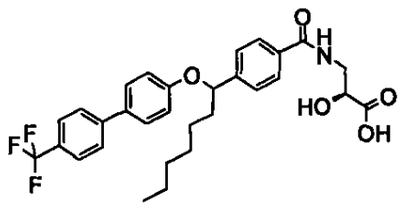
**Ácido 2-Hidroxi-3-{4-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metılo del ácıdo 4-(1-hıdroxi-heptil)-benzoico y 4-trifluorometil-bifenol como materiales de partida. EM (ES): 542.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 281**

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

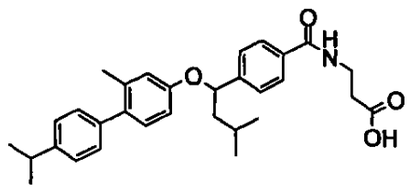


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido

4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-trifluorometil-bifenol como materiales de partida. EM (ES): 542.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 282**

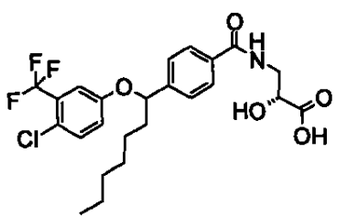
**Ácido 3-{4-[1-(4'-Isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4'-isopropil-2-metil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 283**

**Ácido 3-{4-[1-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propionico racémico**

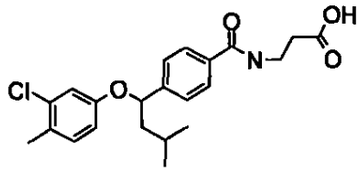


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-cloro-3-trifluorometil-fenol como materiales de partida. EM (ES): 486.2 $[M+H]^+$.

501 498

**Ejemplo 284**

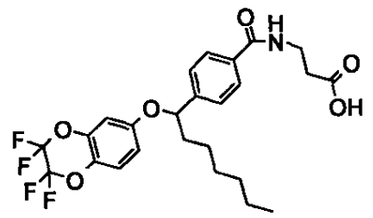
**Ácido 3-{4-[1-(3-Cloro-4-metil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 3-cloro-4-metil-fenol como materiales de partida. EM (ES): 404.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 285**

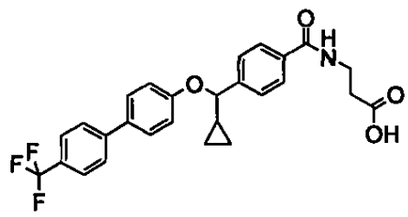
**Ácido 3-{4-[1-(2,2,3,3-Tetrafluoro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo 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. EM (ES): 514.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 286**

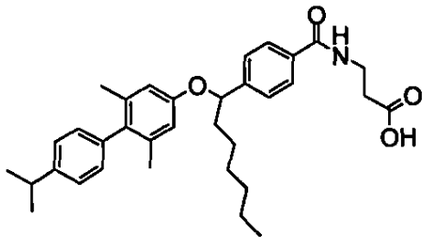
**Ácido 3-{4-[Ciclopropil-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de metilo del ácido 4-(ciclopropil-hidroxi-metil)-benzoico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como materiales de partida. EM (ES): 482.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 287**

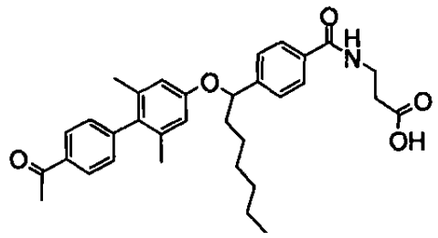
**Ácido 3-{4-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3, 5-dimetilfenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-isopropilfenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 530.5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 288**

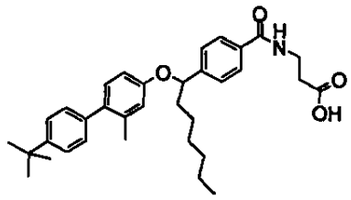
**Ácido 3-{4-[1-(4'-Acetil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metılo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dımetılfenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-acetılfenil borónıco en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 530.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 289**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-metil-bıfenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**

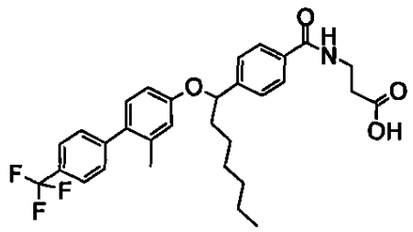


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifıca en el Ejemplo 24 usando éster de metılo del ácido 4-(1-hidroxı-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-metılfenol como

reactivos en la etapa A y ácido 4-tertbutilfenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 528.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 290**

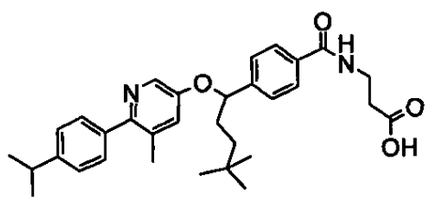
**Ácido 3-{4-[1-(2-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-metilfenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-trifluorometilfenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 540.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 291**

**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-Isopropil-fenil)-5-metil-piridin-3-iloxi]-4,4-dimetil-pentil}-benzoilamino)-propionico racémico**

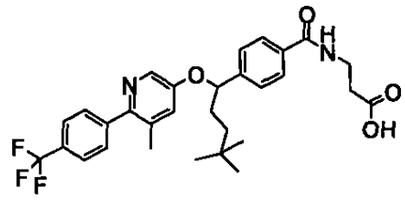


505 506

Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoico y 6-cloro-5-metil-piridin-3-ol como reactivos en la etapa A y ácido 4-isopropilfenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 517.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 292**

**Ácido 3-(4-{4,4-Dimetil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propionico racémico**

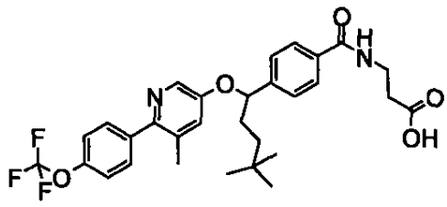


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoico y 6-cloro-5-metil-piridin-3-ol como reactivos en la etapa A y ácido 4-trifluorometilfenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 529.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 293**

**Ácido 3-(4-{4,4-Dimetil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-**

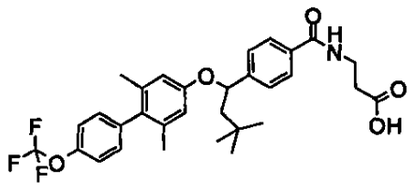
**fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoico y 6-cloro-5-metil-piridin-3-ol como reactivos en la etapa A y ácido 4-trifluorometoxifenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 545.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 294**

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

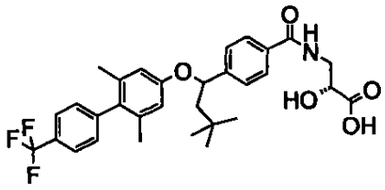


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-

dimetil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-trifluorometoxifenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 558.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 295**

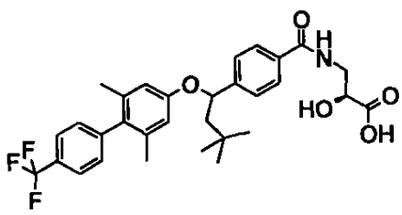
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-trifluorometilfenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 558.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 296**

**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propionico racémico**

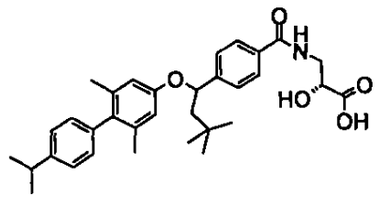


508 605

Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-trifluorometilfenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 558.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 297**

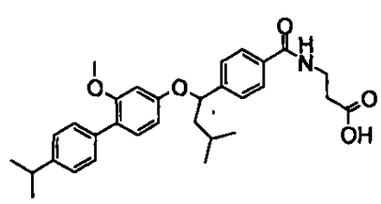
**Ácido 2-Hidroxi-3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-trifluorometilfenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 532.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 298**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-Isopropil-2-metoxi-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**

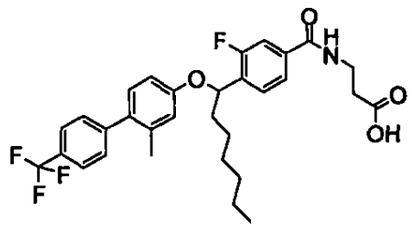


509 506

Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3-metoxi-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-isopropilfenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 299**

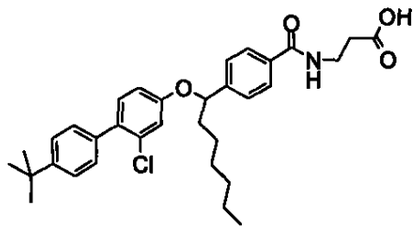
**Ácido 3-{3-Fluoro-4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 3-fluoro-4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-metilfenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-trifluorometilfenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 300**

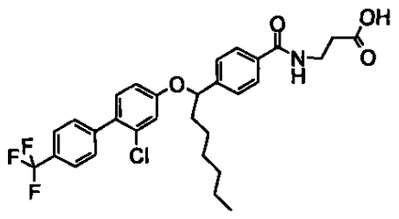
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-cloro-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-cloro-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-tertbutilfenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 548.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 301**

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

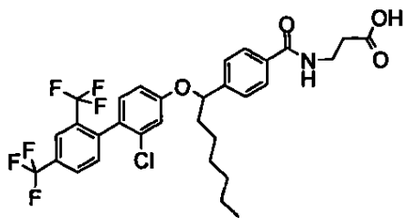


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-cloro-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-trifluorometilfenil

borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 560.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 302**

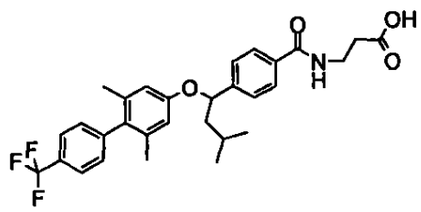
**Ácido 3-{4-[1-(2', 4'-bistrifluorometil-2-cloro-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-cloro-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 2,4-bistrifluorometilfenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 628.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 303**

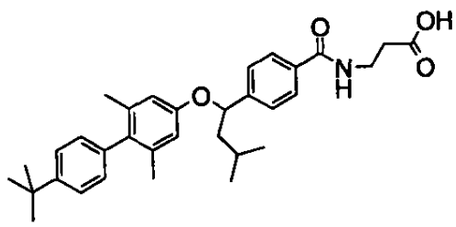
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-trifluorometilfenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 526.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 304**

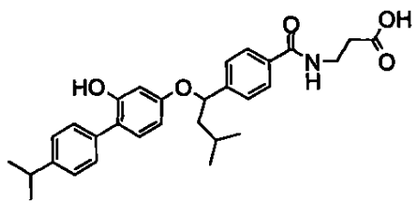
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-t-butilfenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 305**

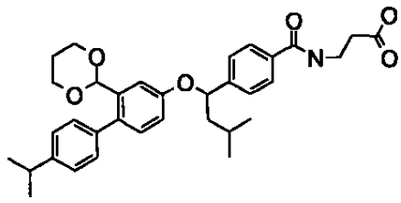
**Ácido 3-{4-[1-(2-Hidroxi-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-benceno-1,3-diol como reactivos en la etapa A y ácido 4-isopropilfenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 490.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 306**

**Ácido 3-{4-[1-(2-[1,3]Dioxan-2-il-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



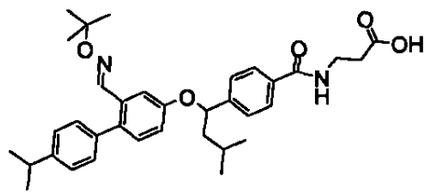
Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-isopropilfenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 560.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 307**

**Ácido 3-(4-{1-[2-(tert-Butoxiimino-metil)-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propionico**

514 514

**racémico**

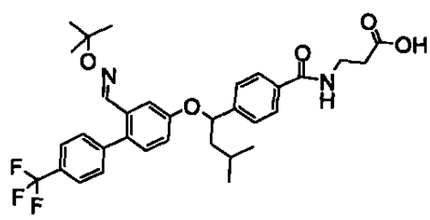


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído O-tert-butil-oxima como reactivos en la etapa A y ácido 4-isopropilfenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 573.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 308**

**Ácido 3-(4-{1-[2-(tert-Butoxiimino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propionico**

**racémico**



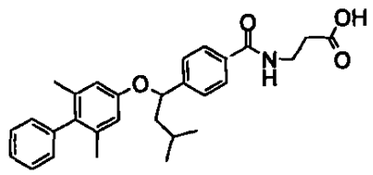
Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído O-tert-butil-oxima como reactivos en la etapa A

515 512

y ácido 4-trifluorometilfenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 599.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 309**

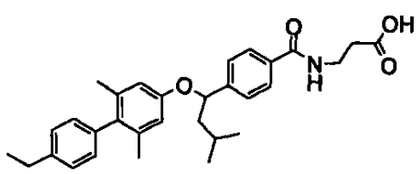
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 460.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 310**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-Etil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**

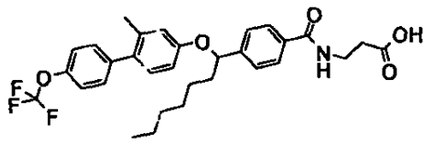


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-

(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-etil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 486.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 311**

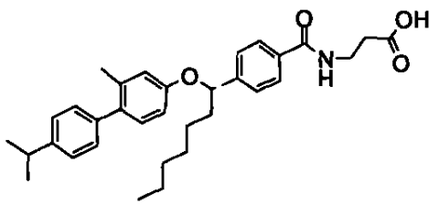
**Ácido 3-{4-[1-(2-Metil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-metil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-trifluorometoxi-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 556.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 312**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-Isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**

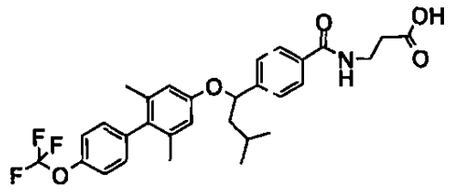


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido

4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-metil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-isopropil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 313**

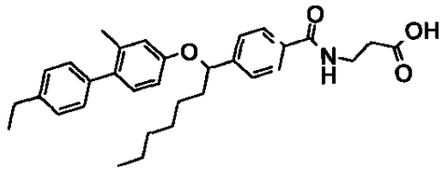
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-trifluorometoxi-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 542.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 314**

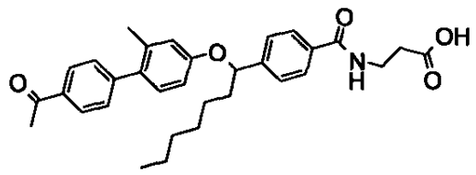
**Ácido 3-{4-[1-(4'-etil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-metil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-etil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 315**

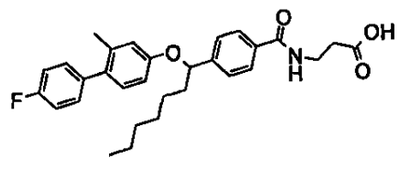
**Ácido 3-{4-[1-(4'-acetil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-metil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-acetil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 514.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 316**

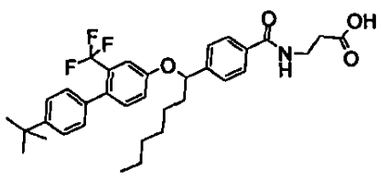
**Ácido 3-{4-[1-(4'-fluoro-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-metil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-fluoro-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 490.2 [M-H]⁻.

**Ejemplo 317**

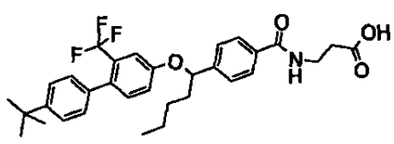
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-cloro-3-trifluorometil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-tertbutil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 582.2 [M-H]⁻.

**Ejemplo 318**

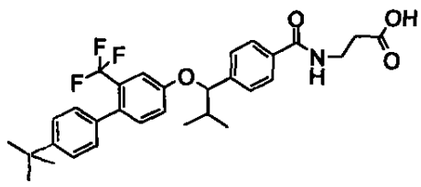
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-pentil)-benzoico y 4-cloro-3-trifluorometil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-tertbutil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 554.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 319**

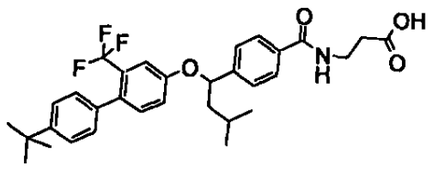
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-benzoico y 4-cloro-3-trifluorometil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-t-butil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 540.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 320**

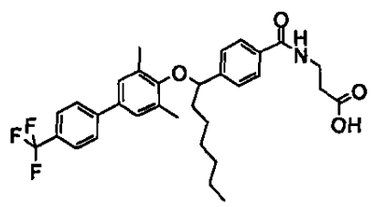
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-cloro-3-trifluorometil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-tertbutil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 554.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 321**

**Ácido 3-{4-[1-(3,5-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**

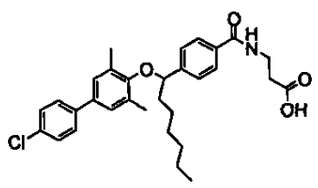


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-trifluorometil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 554.2 $[M-H]^-$.

522 *519

**Ejemplo 322**

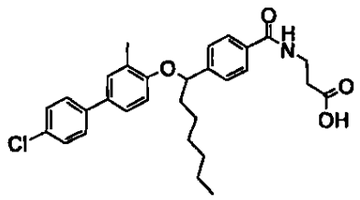
**Ácido 3-{4-[1-(4'-Cloro-3,5-dimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-cloro-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 522.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 323**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-Cloro-3-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



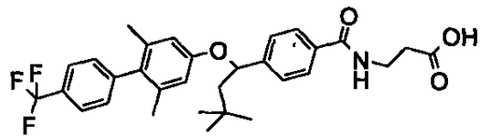
Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4-bromo-3-dimetil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-cloro-fenil

523 500

borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 506.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 324**

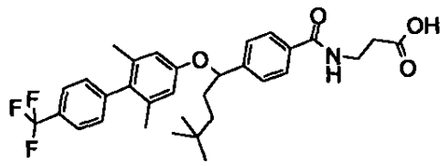
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-fluorometil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 540.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 325**

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

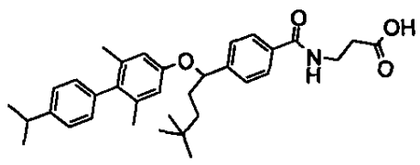


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando 4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoico acid metil ester y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol

como reactivos en la etapa A y 4-fluorometil-fenıl borónico acıd en la etapa C como materiales de partıda. EM (ES): 554.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 326**

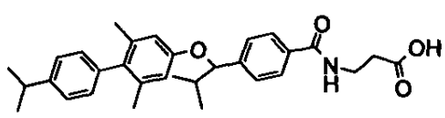
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoılamıno}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxı-4,4-dimetil-pentil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactıvos en la etapa A y ácido 4-isopropil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 530.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 327**

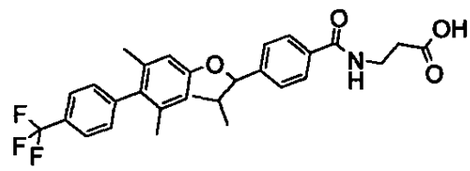
**Ácido 3-{4-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bıfenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-isopropil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 328**

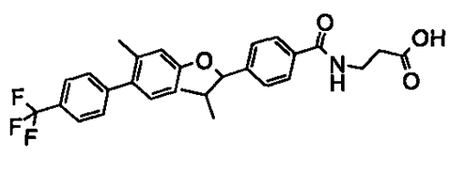
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-trifluorometil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 514.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 329**

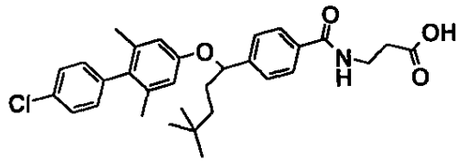
**Ácido 3-{4-[2-Metil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-benzoico y 4-bromo-3-metil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-trifluorometil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 500.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 330**

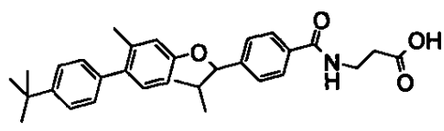
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-cloro-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-benzoico y 4-bromo-3,5-dimetil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-cloro-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 522.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 331**

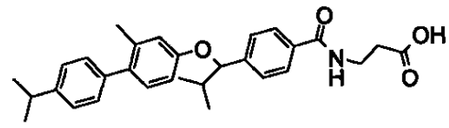
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-benzoico y 4-bromo-3-metil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-tertbutil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 332**

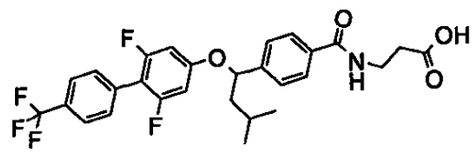
**Ácido 3-{4-[1-(4'-Isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-benzoico y 4-bromo-3-metil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-isopropil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 474.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 333**

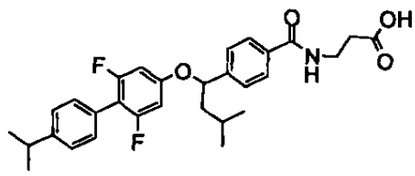
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Difluoro-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-difluoro-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-trifluorometil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 536.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 334**

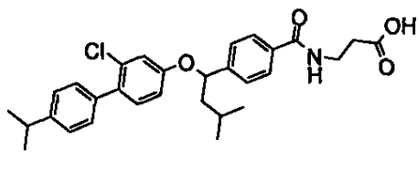
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Difluoro-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3,5-difluoro-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-isopropil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 510.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 335**

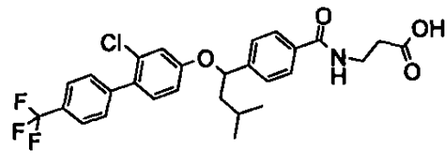
**Ácido 3-{4-[1-(2-Cloro-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3-cloro-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-isopropil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 508.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 336**

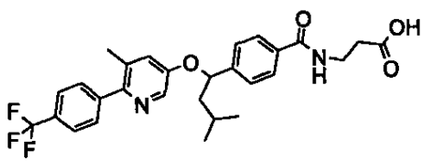
**Ácido 3-{4-[1-(2-Cloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 4-bromo-3-cloro-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-trifluorometil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 534.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 337**

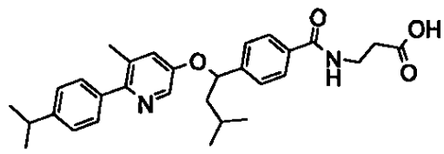
**Ácido 3-(4-{3-Metil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 6-cloro-5-metil-piridin-3-ol como reactivos en la etapa A y ácido 4-trifluoro-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 515.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 338**

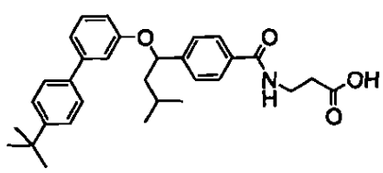
**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-Isopropil-fenil)-5-metil-piridin-3-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 6-cloro-5-metil-piridin-3-ol como reactivos en la etapa A y ácido 4-isopropil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 489.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 339**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-3-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**

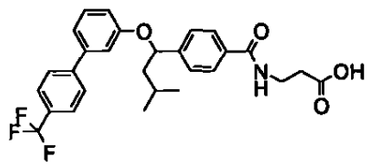


531 528

Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 3-bromo-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-tertbutil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 488.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 340**

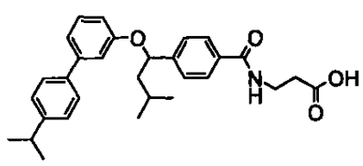
**Ácido 3-{4-[3-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-3-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 3-bromo-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-trifluorometil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 500.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 341**

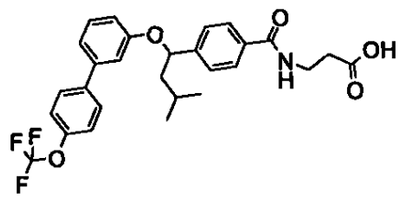
**Ácido 3-{4-[1-(4'-Isopropil-bifenil-3-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 3-bromo-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-isopropil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 474.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 342**

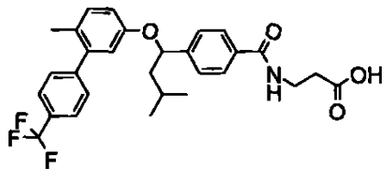
**Ácido 3-{4-[3-Metil-1-(4'-trifluorometoxi-bifenil-3-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 3-bromo-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-trifluorometoxi-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 516.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 343**

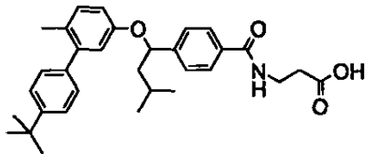
**Ácido 3-{4-[3-Metil-1-(6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 3-bromo-4-metil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-trifluorometil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 514.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 344**

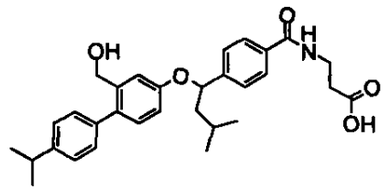
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-6-metil-bifenil-3-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 24 usando éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico y 3-bromo-4-metil-fenol como reactivos en la etapa A y ácido 4-t-butil-fenil borónico en la etapa C como materiales de partida. EM (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 345**

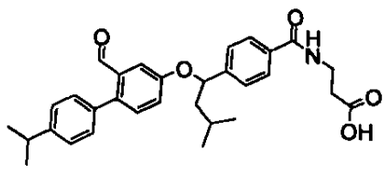
**Ácido 3-{4-[1-(2-Hidroximetil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



**y**

**Ejemplo 346**

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



**Etapa A. Éster de metilo del ácido 4-[1-(4-Bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoico**

A una solución de éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-benzoico (1600 mg, 7.21 mmol) en tolueno (72 mL) se agrega 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 entibia hasta temperatura ambiente y se agitadurante la noche. La mezcla se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexanos con un gradiente desde 0 % de

acetato de etilo hasta 50 % de acetato de etilo para dar el compuesto del título (1000 mg).

**Etapa B. Ácido 4-[1-(4-Bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoico**

A una solución de éster de metilo del ácido 4-[1-(4-bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoico (1000 mg) en metanol (20 mL) se agrega hidróxido de sodio (5 N acuoso, 2 mL) y se agita durante 4 h. La mezcla de reacción se concentra y se acidifica por HCl 5N (2 mL), se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio. La concentración da el compuesto del título (940 mg) como un sólido blanco.

**Etapa C. Éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-Bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico**

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 agrega trietil amina (0.88mL, 6.28 mmol), DMAP (5.0 mg), clorhidrato del éster de metilo del ácido 3-Amino-propionico (438 mg, 3.14 mmol) y EDCI (1207 mg, 6.28mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, se carga

sobre gel de sílice, se eluye con hexanos con un gradiente desde 0 % de acetato de etilo hasta 100 % de acetato de etilo para dar el compuesto del título (670mg).

**Etapa D. Éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(2-[1,3]Dioxan-2-il-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico**

El éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-Bromo-3-[1,3]dioxan-2-il-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico (560 mg, 1.05 mmol), fluoruro de potasio (183 mg, 3.15 mmol), ácido 4-isopropilfenil borónico (344 mg, 2.1 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (121 mg, 0.105 mmol) se colocan en un matraz. Después de que la reacción se purga con $N_2$ por varias veces, THF/$H_2O$ (20ml/5ml) se agrega. La solución resultante se pone a reflujo durante la noche, se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexano y acetato de etilo para dar el compuesto del título (570 mg).

**Etapa E. Éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(2-Formil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico, y ácido 3-{4-[1-(2-Formil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**

Éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(2-[1,3]Dioxan-2-il-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-

propionico (570mg) se lleva dentro de THF (10ml), se trata con HCl 5N por 5h, se neutralizan con NaOH 5N, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra. El residuo se purifica por la cromatografía en columna para resultar éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(2-formil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico (36mg) y ácido 3-{4-[1-(2-formil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico (228mg). EM (ES): 502.2 $[M+H]^+$.

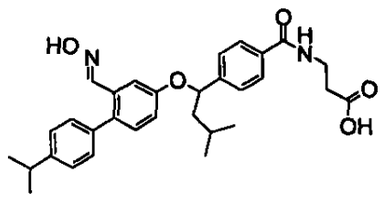
**Etapa F. Ácido 3-{4-[1-(2-Hidroximetil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico**

A una solución de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(2-formil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico (36mg, 0.07mmol) en metanol (5ml) se agrega $NaBH_4$ (3mg, 0.07mmol). Después de 2h, la mezcla se diluye con acetato de etilo, se lava con HCl 1N, agua, salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, y se concentra. El residuo se lleva en metanol (20 mL), seguido por la adición de hidróxido de sodio (5 N acuoso, 1 mL), se agita por 4 h. La mezcla de reacción se concentra y se acidifica por HCl 5N (1 mL), se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio. La concentración da el

compuesto del título (93 mg) como un sólido blanco. EM (ES): 502.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 347**

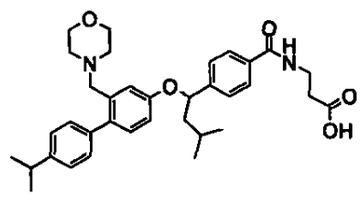
**Ácido 3-(4-{1-[2-(Hidroxiimino-metil)-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propionico racémico**



A una solución de ácido 3-{4-[1-(2-formil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico (75mg, 0.15mmol) en metanol (10ml) se agrega clorohidrato de hidroxilamina (104mg, 1.5mmol). Después de 4h, la mezcla se diluye con acetato de etilo, se lava con HCl 1N, agua, salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, y se concentra. El residuo se purifica por la cromatografía en columna para resultar 38mg de éster de metilo del ácido 3-(4-{1-[2-(hidroxiimino-metil)-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propionico, el cual se hidroliza por NaOH 5N para resultar el compuesto del título (36mg). EM (ES): 517.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 348**

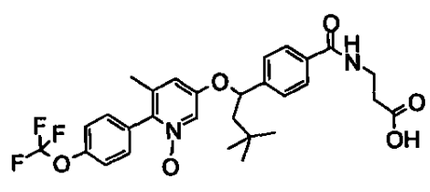
**Ácido 3-{4-[1-(4'-Isopropil-2-morpholin-4-ilmetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



A una solución de ácido 3-{4-[1-(2-formil-4'-isopropil-bifenıl-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamıno}-propionico (240mg, 0.48mmol) y Morfolina (84 mg, 0.96mmol) en diclorometano (20ml) se agrega $NaBH(OAc)_3$ (143mg, 0.67mmol) y ácido acético (58mg, 0.96mmol). La mezcla resultante se agita durante la noche, se diluye con acetato de etılo, se lava con HCl 1N, agua, salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, y se concentra. El residuo se purifıca por la cromatografía en columna para resultar 80mg del compuesto del título como un sólıdo blanco. EM (ES): 573.5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 349**

**Ácido 3-(4-{3,3-Dimetil-1-[5-metil-1-oxi-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridın-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propionico**



**Etapa A. Éster de metilo del ácido 4-[1-(6-Cloro-5-metil-piridin-3-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoico**

A una solución de éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-benzoico (450 mg, 1.91 mmol) en tolueno (19 mL) se agrega 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 entibia hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexanos con un gradiente desde 0 % de acetato de etilo hasta 50 % de acetato de etilo para dar el compuesto del título (440 mg).

**Etapa B. Ácido 4-[1-(6-Cloro-5-metil-piridin-3-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoico**

A una solución de éster de metilo del ácido 4-[1-(6-cloro-5-metil-piridin-3-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoico (440 mg) en metanol (30 mL) se agrega hidróxido de sodio (5 N acuoso, 2 mL) y se agita durante 5 h. La mezcla de reacción se concentra y se acidifica por HCl 5N (2 mL), se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio. La concentración da el compuesto del título (414 mg).

**Etapa C. Éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(6-Cloro-5-metil-piridin-3-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propionico**

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 agrega trietil amina (0. 5mL, 3.6 mmol), DMAP (5.0 mg), clorhidrato del éster de metilo del ácido 3-Amino-propionico (250 mg, 1.8mmol) y EDCI (688 mg, 3.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexanos con un gradiente desde 0 % de acetato de etilo hasta 100 % de acetato de etilo para dar el compuesto del título (400mg).

**Etapa D. Éster de metilo del ácido 3-(4-{3,3-Dimetil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propionico**

Éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(6-Cloro-5-metil-piridin-3-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propionico (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 colocan en un matraz. Después de que la reacción se purga con $N_2$ por varias veces, THF/$H_2O$ (20ml/5ml) se agrega. La solución resultante se pone a reflujo durante la noche, se carga sobre

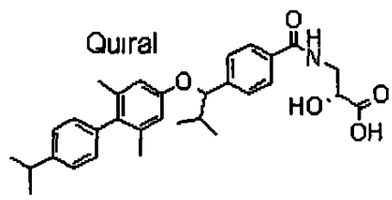
gel de sílice, se eluye con hexano y acetato de etilo para dar el compuesto del título (220 mg).

**Etapa F. Ácido 3-(4-{3,3-Dimetil-1-[5-metil-1-oxi-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propionico**

A una solución de éster de metilo del ácido 3-(4-{3,3-Dimetil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propionico (200 mg, 0.36mmol) en cloroformo (20 mL) se agrega la solución de mCPBA (247 mg, 1.43mmol) en cloroformo (10ml) gota a gota. La mezcla resultante se agita durante la noche. $K_2CO_3$ (200mg) y MeOH (1ml) se agregan. La mezcla se agita por 30min, se filtra. El residuo sólido se lava con diclorometano/MeOH(9/1). El producto filtrado se concentra y se purifica por la cromatografía en columna para resultar éster de metilo del ácido 3-(4-{3,3-dimetil-1-[5-metil-1-oxi-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propionico (80mg), el cual se hidroliza por hidróxido de sodio (5 N acuoso, 1 mL) para dar el compuesto del título (55 mg). EM (ES): 561.3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 350**

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




**Etapa A. Éster de metilo del ácido 4-[1-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-2-metil-propil]-benzoico**

A una solución de éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-2-metil-propil)-benzoico (5000 mg, 24.04 mmol) en tolueno (240 mL) se agrega 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 entibia hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexanos con un gradiente desde 0 % de acetato de etilo hasta 50 % de acetato de etilo para dar el compuesto del título (5540 mg).

**Etapa B. Éster de metilo del ácido 4-[1-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-2-metil-propil]-benzoico, isómeros 1 y 2**

El éster de metilo del ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-2-metil-propil]-benzoico racémico se resolvió sobre una columna Chiralcel OJ-H (4.6 x 150 mm). Se eluye con Metanol/DMEA (98/2) y se concentran las fracciones para proporcionar un éster de enantiómero purificado (isómero 1, 98.4 % ee, isómero 2, >99% ee).

**Etapa C. Éster de metilo del ácido 4-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoico, isómero 1**

El isómero 1 de éster de metilo del ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-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 colocan en un matraz. Después de que la reacción se purga con $N_2$ por varias veces, THF/$H_2O$ (20ml/5ml) se agrega. La solución resultante se pone a reflujo durante la noche, se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexano y acetato de etilo para dar el compuesto del título (510 mg).

**Etapa D. Ácido 4-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoico, isómeros 1**

A una solución de isómero 1 de éster de metilo del ácido 4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoico (510 mg) en metanol (10 mL) se agrega hidróxido de sodio (5 N acuoso, 2 mL) y se agita durante 4 h. La mezcla de reacción se concentra y se acidifica por HCl 5N (2 mL), se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre sulfato de sodio. La concentración da el compuesto del título (450 mg) como un sólido blanco.

**Etapa E. Éster de metilo del ácido 2-Hidroxi-3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propionico, isómero 1**

A una mezcla de ácido 4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoico (150 mg, 0.36 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) se agrega trietil amina (0.15mL, 1.08 mmol), DMAP (5.0 mg), éster de metilo del ácido 3-Amino-2-hidroxi-propionico (83 mg, 0.54 mmol) y EDCI (208 mg, 1.08 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, se carga sobre gel de sílice, se eluye con hexanos con un gradiente desde 0 % de acetato de etilo hasta 100 % de acetato de etilo para dar el compuesto del título (150mg).

**Etapa F. Ácido 2-Hidroxi-3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propionico, isómero 1**

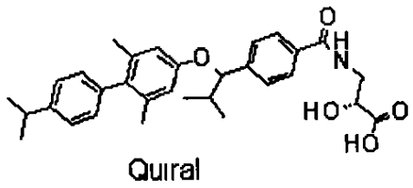
A una solución de isómero 1 de éster de metilo del ácido 2-Hidroxi-3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propionico (150 mg) en metanol (10 mL) se agrega hidróxido de sodio (5 N acuoso, 1 mL) y se agita durante 4 h. La mezcla de reacción se concentra y se acidifica por HCl 5N (1 mL), se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se seca

sobre sulfato de sodio. La concentración da el compuesto del título (93 mg) como un sólido blanco. EM (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se hacen en una forma substancialmente similar al Ejemplo 350 usando materiales de partida apropiados:

**Ejemplo 351**

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



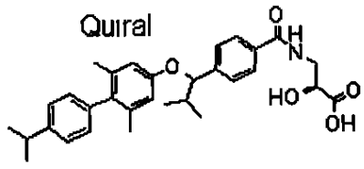

Quiral

EM (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 352**

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

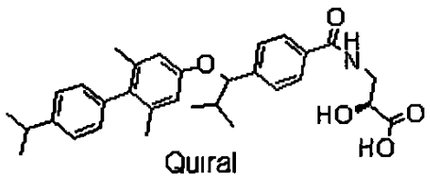
Quiral




EM (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 353**

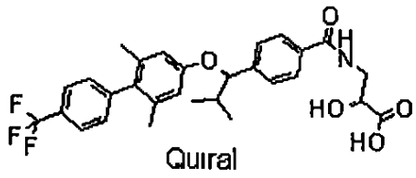
**Ácido 2-Hidroxi-3-{4-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**




EM (ES): 504.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 354**

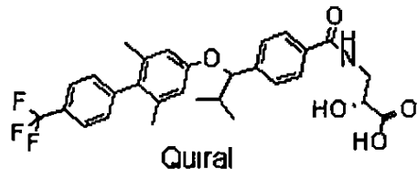
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propionico, Isómero 1**




EM (ES): 530.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 355**

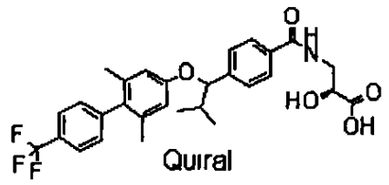
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propionico, Isómero 2**




EM (ES): 530.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 356**

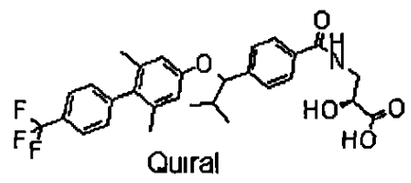
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propionico, Isómero 1**




EM (ES): 530.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 357**

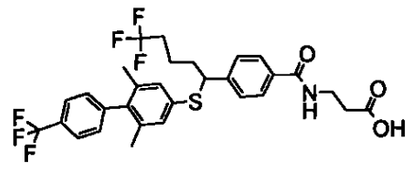
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propionico, Isómero 2**




EM (ES): 530.2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 358**

**Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



**Etapa A. Éster de metilo del ácido 4-[1-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoico racémico**

Una solución de 4-bromo-3,5-dimetil-bencenotiol (0.572 g, 2.26 mmol) y éster de metilo del ácido (R,S) 4-(5,5,5-trifluoro-1-hidroxi-pentil)-benzoico (0.500 g, 1.81 mmol) en tolueno (10 mL) se desgasifica y llena con nitrógeno tres veces. Tributilfosfina (0.670 mL, 2.72 mmol) se agrega a la mezcla de reacción bajo nitrógeno a 0°C, seguido por adición de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (0.685 g, 2.72 mmol). La mezcla de reacción se deja entibiar a temperatura ambiente y se agita durante la noche, la mezcla se concentra y se purifiça por cromatografía en columna instantánea (0.424 g, 0.89 mmol).

**Etapa B. Ácido 4-[1-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoico racémico**

El éster de metilo del ácido 4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoico racémico (0.424 g, 0.890 mmol) se disuelve en el tetrahidrofurano (2.5 mL) e hidróxido de sodio (2.5 mL, 5N) se agrega. La reacción se observa por CLAR, y una vez que la conversión se completa, la reacción se neutraliza con ácido clorhídrico (2.5 mL, 5N) y se diluye con éter dietílico y agua. Las dos fases se separan, y la capa orgánica se lava, se seca y se concentra.

El compuesto del título (0.380 g, 0.826 mmol) se usa sin purificación adicional.

**Etapa C. Éster de etilo del ácido 3-{4-[1-(4-Bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**

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 combinan en diclorometano anhidro (2.0 mL) bajo nitrógeno. La reacción se permite agitar bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. El clorhidrato de éster de etilo de beta alanina (0.0695 g, 0.450 mmol) y 4-metilmorfolina (0.100 mL, 0.860 mmol) se agregan a la mezcla de reacción y se permite agitar a temperatura ambiente. Algo de agua (<10% volumen) se agrega para ayudar en la solubilidad. La reacción se observa por CLAR, y con el consumo completo del ácido, la reacción se diluye con diclorometano. La reacción se diluye con agua y se enjuaga con ácido clorhídrico 1N. Con la acidificación, las dos capas se separan. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentra. La cromatografía en columna instantánea dio el compuesto del título (0.200 g, 0.360 mmol).

**Etapa D. Éster de etilo del ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico**

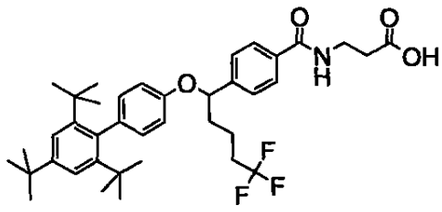
A una solución de éster de etilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico (0.200 g, 0.360 mmol) en tolueno (2 mL) se agrega paladio tetraquis trifenilfosfina (0.0267 g, 0.020 mmol), ácido 4-trifluorometil fenil borónico (0.135 g, 0.720 mmol), y fluoruro de potasio (0.0416 g, 0.720 mmol). La reacción se purga con nitrógeno tres veces y se calienta hasta reflujo bajo nitrógeno. A reflujo, agua (1.0 mL) se agrega a la reacción y la reacción se permite hasta reflujo bajo nitrógeno. La reacción se observa por CLAR, y una vez completada, se permite enfriar a temperatura ambiente. La reacción se diluye con acetato de etilo y celite se agrega, seguido por agua. Esta mezcla luego se filtra a través de una almohadilla de celite. La solución se vacía dentro de un embudo separador y la capa orgánica se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. El producto se purifica por cromatografía en columna instantánea (0.150 g, 0.240 mmol).

**Etapa E. Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**

El éster de etilo del ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico (0.150 g, 0.240 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (1.0 mL) e hidróxido de sodio(1.0 mL, 5N) se agrega. La reacción se observa por CLAR, y una vez que la conversión se completa, la reacción se neutraliza con ácido clorhídrico (1.0 mL, 5N) y se diluye con éter dietílico y agua. Las dos fases se separan, y la capa orgánica se lava, se seca y se concentra. El compuesto del título se usa sin purificación adicional. EM (ES): 596.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 359**

**Ácido 3-{4-[1-(2,4,6-tri-t-butil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



**Etapa A. Éster de metilo del ácido 4-[1-(4-Bromo-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoico racémico**

Una solución del 4-bromo-fenol (2.36 g, 13.61 mmol) y éster de metilo del ácido (R,S) 4-(5,5,5-trifluoro-1-hidroxi-pentil)-benzoico (3.00 g, 10.89 mmol) en tolueno (50 mL) se desgasifica y se llena con nitrógeno tres veces. Tributilfosfina (4.03 mL, 16.34 mmol) se agrega a la mezcla de reacción bajo nitrógeno a 0°C, seguido por adición de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (4.12 g, 16.34 mmol). La mezcla de reacción se deja entibiar a temperatura ambiente y se agita durante la noche; la mezcla se concentra y se purifica por cromatografía en columna instantánea (3.0 g, 6.96 mmol).

**Etapa B. Ácido 4-[1-(4-Bromo-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoico racémico**

El éster de metilo del ácido 4-[1-(4-bromo-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoico racémico (7.80 g, 18.1 mmol) se disuelve en el tetrahidrofurano (75 mL) e hidróxido de sodio (25 mL, 5N) se agrega. La reacción se calienta hasta reflujo bajo nitrógeno. La reacción se observa por CLAR, y una vez que la conversión se completa, la reacción se neutraliza con ácido clorhídrico (25 mL, 5N) y se diluye con éter dietílico y agua. Las dos fases se separan, y la capa orgánica se lava, se seca y se concentra. El compuesto del título (7.46 g, 16.24 mmol) se usa sin purificación adicional.

**Etapa C. Éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-Bromo-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**

Ácido 4-[1-(4-bromo-fenoxi)-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 combinan en diclorometano anhidro (100 mL) bajo nitrógeno. La reacción se permite agitar bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Clorhidrato de éster de metilo de beta alanina (2.76 g, 19.68 mmol) y 4-metilmorfolina (4.14 mL, 37.56 mmol) se agregan a la mezcla de reacción y se permite agitar a temperatura ambiente. Algo de agua (<10% volumen) se agrega para ayudar en la solubilidad. La reacción se observa por CLAR, y con el consumo completo del ácido, la reacción se diluye con diclorometano. La reacción se diluye con agua y se enjuaga con ácido clorhídrico 1N. Con la acidificación, las dos capas se separan. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentra. Cromatografía en columna instantánea dio el compuesto del título (7.07 g, 14.1 mmol).

**Etapa D. Éster de metilo del ácido 3-(4-{5,5,5-Trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-pentil}-benzoilamino)-propionico racémico**

A una solución de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico (2.20 g, 4.38 mmol) en dimetil sulfóxido (15 mL) se agrega [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (1:1) (0.178 g, 0.022 mmol), bis(pinocalado)diborano (2.22 g, 8.76 mmol), y acetato de potasio (0.860 g, 8.76 mmol). La reacción se purga con nitrógeno tres veces y se calienta hasta reflujo bajo nitrógeno. La reacción se observa por CLAR, y una vez completada, se permite enfriar a temperatura ambiente. La reacción se diluye con acetato de etilo y celite se agrega, seguido por agua. Esta mezcla luego se filtra a través de una almohadilla de celite. La solución se vacía dentro de un embudo separador y la capa orgánica se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. El producto se purifica por cromatografía en columna instantánea (1.78 g, 3.24 mmol).

**Etapa E. Éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(2,4,6-tri-t-butil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**

A una solución de éster de metilo del ácido 3-(4-{5,5,5-Trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-

[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-pentil}-benzoilamino)-propionico racémico (0.300 g, 0.550 mmol) en tolueno(3.0 mL) se agrega paladio tetraquis trifenilfosfina(0.0316 g, 0.030 mmol), 2-bromo-1,3,5-tri-tert-butil-benceno (0.353 g, 1.09 mmol), y fluoruro de potasio(0.063 g, 1.09 mmol). La reacción se purga con nitrógeno tres veces y se calienta hasta reflujo bajo nitrógeno. A reflujo, agua (1.0 mL) se agrega a la reacción y la reacción se permite hasta reflujo bajo nitrógeno. La reacción se observa por CLAR, y una vez completada, se permite enfriar a temperatura ambiente. La reacción se diluye con acetato de etilo y celite se agrega, seguido por agua. Esta mezcla luego se filtra a través de una almohadilla de celite. La solución se vacía dentro de un embudo separador y la capa orgánica se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. El producto se purifica por cromatografía en columna instantánea (0.333 g, 0.500 mmol).

**Etapa . F. Ácido 3-{4-[1-(2,4,6-tri-t-butil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**

Éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(2,4,6-tri-t-butil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico (0.333 g, 0.500 mmol) se disuelve en tetrahidrofurano (3.0 mL) e hidróxido de sodio (3.0 mL,

5N) se agrega. La reacción se observa por CLAR, y una vez que la conversión se completa, la reacción se neutraliza con ácido clorhídrico (3.0 mL, 5N) y se diluye con éter dietílico y agua. Las dos fases se separan, y la capa orgánica se lava, se seca y se concentra. El compuesto del título se usa sin purificación adicional. EM (ES): 652.2 $[M-H]^-$.

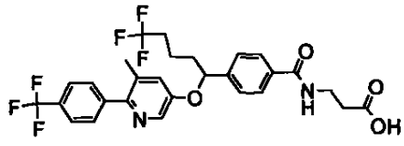
**Ejemplo 360**

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

**y**

**Ejemplo 361**

**Ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propionico, Isómero 2**

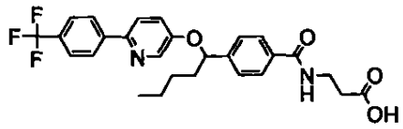


Los compuestos del título se preparan en una forma substancialmente similar al Ejemplo 1 partiendo de éster de metilo del ácido 4-(5,5,5-trifluoro-1-hidroxi-pentil)-benzoico y 5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ol (Preparación 34). Los isómeros se resolvieron por métodos

descritos en la presente o conocidos por alguien de experiencia ordinaria en la técnica. Isómero 1 EM: 567.3 [M-H]⁻; Isómero 2 EM: 567.3 [M-H]⁻.

**Ejemplo 362**

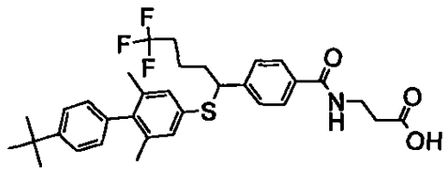
**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 62 partiendo de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-trifluorometilo fenil borónico. EM: 499.2 [M-H]⁻.

**Ejemplo 363**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



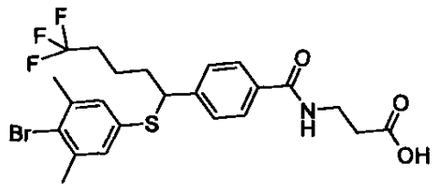
El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 358 partiendo de éster de

559 556

metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-tert-butil fenil borónico. EM: 584.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 364**

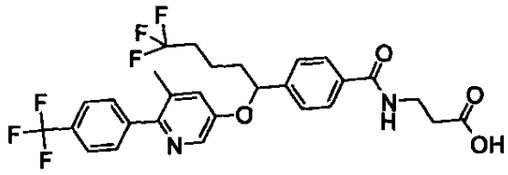
**Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 358 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico. EM: 531.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 365**

**Ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propionico racémico**

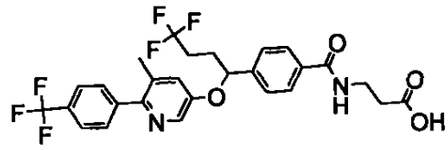


El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 1 partiendo del éster de metilo del ácido 4-(5,5,5-trifluoro-1-hidroxi-pentil)-

benzoico y 5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ol (Preparación 34). EM: 567.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 366**

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



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 1 partiendo de éster de metilo del ácido 3-[4-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxi-butil)-benzoilamino]-propionico y 5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ol (Preparación 34). EM: 553.3 $[M-H]^-$.

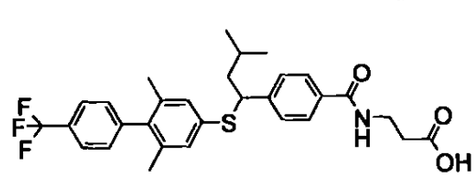
**Ejemplo 367**

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

**y**

**Ejemplo 368**

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



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 358 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico purificado enantioméricamente y ácido 4-trifluorometilo fenil borónico. Isómero 1 EM: 542.2 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 542.2 $[M-H]^-$.

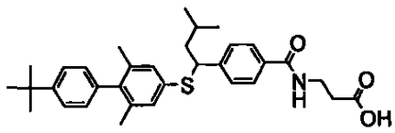
**Ejemplo 369**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 370**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**




El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 367 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-tert-butil fenil borónico. Isómero 1 EM: 530.2 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 530.2 $[M-H]^-$.

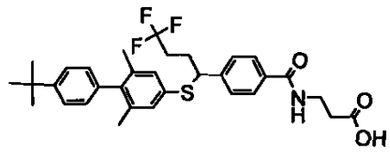
**Ejemplo 371**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 372**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**



Los compuestos del título se preparan en una forma substancialmente similar al Ejemplo 367 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-tert-butil fenil borónico. Isómero 1 EM: 570.2 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 570.2 $[M-H]^-$.

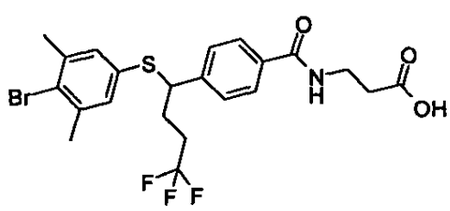
**Ejemplo 373**

**Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico , Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 374**

**Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**



Los compuestos del título se preparan en una forma substancialmente similar al Ejemplo 358 partiendo de éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico. Isómero 1 EM: 517.3 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 517.3 $[M-H]^-$.

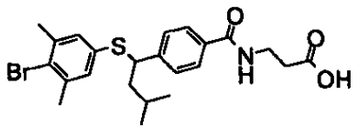
**Ejemplo 375**

**Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**Y**

**Ejemplo 376**

**Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**




Los compuestos del título se preparan en una forma substancialmente similar al Ejemplo 358 partiendo de enatiomers del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico. Isómero 1 EM: 477.2 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 477.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 377**

**Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico,**

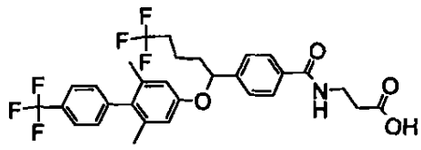
**Isómero 1**

**Y**

**Ejemplo 378**

**Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico,**

**Isómero 2**



Los compuestos del título se preparan en una forma substancialmente similar al Ejemplo 1 partiendo del éster de metilo del ácido 4-(6,6,6-trifluoro-1-hidroxi-hexil)-benzoico y 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol. Los isómeros se resolvieron por métodos descritos en la presente o conocidos por alguien de experiencia ordinaria en la técnica. Isómero 1 EM: 580.2 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 580.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 379**

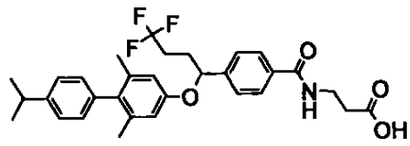
**Ácido 3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero**

1

Y

**Ejemplo 380**

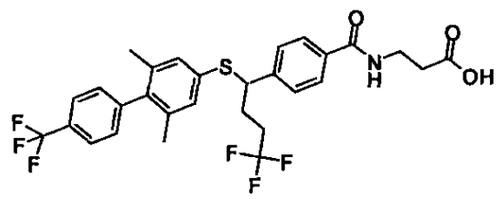
**Ácido 3-{4-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**



Los compuestos del título se preparan en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo de enantiómeros del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-isopropil fenil borónico. Isómero 1 EM: 540.2 $[M-H]^-$, Isómero 2 EM: 540.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 381**

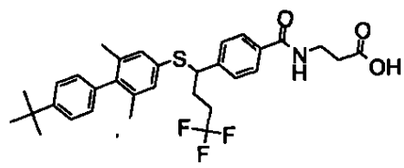
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 358 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. EM: 582.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 382**

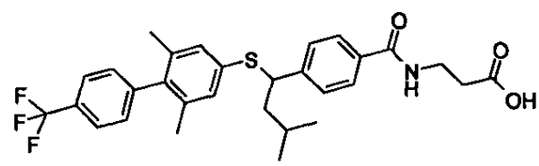
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 358 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-tert-butil fenil borónico. EM: 570.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 383**

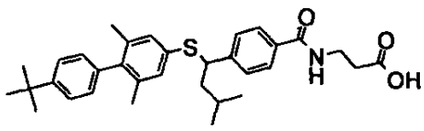
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 358 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. EM: 542.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 384**

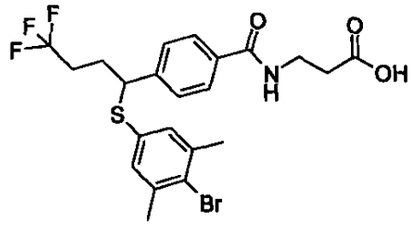
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico borónico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 358 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-tert-butil fenil borónico. EM: 530.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 385**

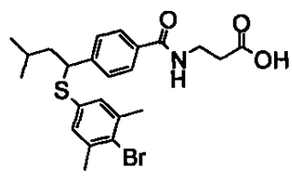
**Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 358 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico. EM: 517.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 386**

**Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 358 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propionico. EM: 477.2 $[M-H]^-$.

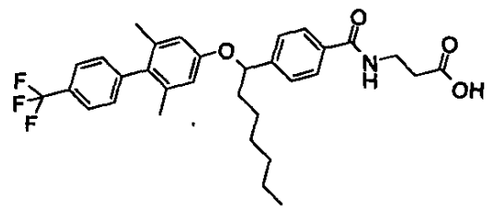
**Ejemplo 387**

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

**y**

**Ejemplo 388**

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



Los compuestos del título se preparan en una forma substancialmente similar al Ejemplo 1 partiendo del éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-heptil)-benzoico y 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol. Los isómeros se resolvieron por métodos descritos en la presente o conocidos por alguien de experiencia ordinaria en la técnica. Isómero 1 EM: 554.3 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 554.3 $[M-H]^-$.

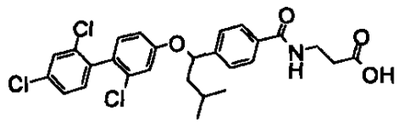
**Ejemplo 389**

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

**y**

**Ejemplo 390**

**Ácido 3-{4-[3-metil-1-(2,2',4'-tricloro-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propionico, isómero 2**



Los compuestos del título se preparan en una forma substancialmente similar al Ejemplo 24 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3-cloro-fenoxi)-3-metil-

570 567

butil]-benzoilamino}-propionico y ácido 2,4-diclorofenil borónico. Los isómeros se resolvieron por métodos descritos en la presente o conocidos por alguien de experiencia ordinaria en la técnica. Isómero 1 EM: 533.2 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 533.2 $[M-H]^-$.

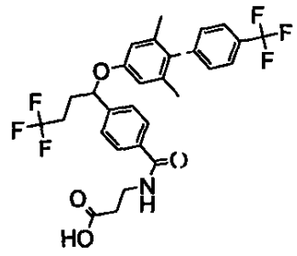
**Ejemplo 391**

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

**y**

**Ejemplo 392**

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



Los compuestos del título se preparan en una forma substancialmente similar al Ejemplo 1 partiendo del éster de metilo del ácido 4-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxi-butil)-benzoico y 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol. Los isómeros se resolvieron por métodos descritos en la presente o conocidos

por alguien de experiencia ordinaria en la técnica. Isómero 1 EM: 566.3 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 566.3 $[M-H]^-$.

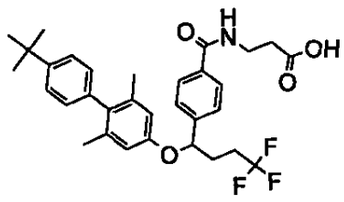
**Ejemplo 393**

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

**y**

**Ejemplo 394**

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



Los compuestos del título se preparan en una forma substancialmente similar al Ejemplo 1 partiendo del éster de metilo del ácido 4-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxi-butil)-benzoico y 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol. Los isómeros se resolvieron por métodos descritos en la presente o conocidos por alguien de experiencia ordinaria en la técnica. Isómero 1 EM: 554.2 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 554.2 $[M-H]^-$.

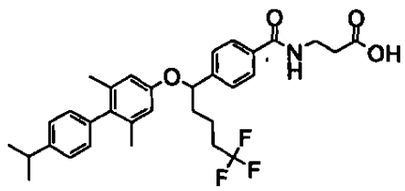
**Ejemplo 395**

**Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 396**

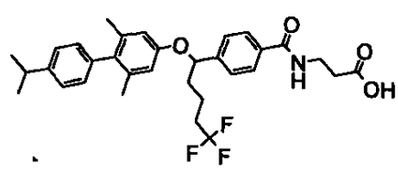
**Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**



Los compuestos del título se preparan en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-isopropil fenil borónico. Isómero 1 EM: 554.2 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 554.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 397**

**Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster

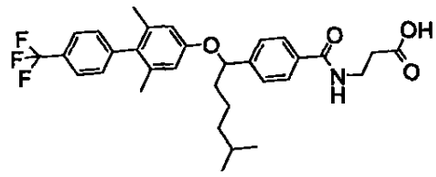
de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-isopropil fenil borónico. EM: 554.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 398**

**Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**y Ejemplo 399**

**Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**



Los compuestos del título se preparan en una forma substancialmente similar al Ejemplo 1 partiendo del éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-5-metil-hexil)-benzoico y 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol. Los isómeros se resolvieron por métodos descritos en la presente o conocidos por alguien de experiencia ordinaria en la técnica. Isómero 1 EM: 554.2 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 554.2$[M-H]^-$.

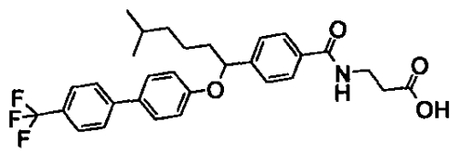
**Ejemplo 400**

**Ácido 3-{4-[5-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 401**

**Ácido 3-{4-[5-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**



Los compuestos del título se preparan en una forma substancialmente similar al Ejemplo 1 partiendo del éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-5-metil-hexil)-benzoico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol. Los isómeros se resolvieron por métodos descritos en la presente o conocidos por alguien de experiencia ordinaria en la técnica. Isómero 1 EM: 526.2 [M-H]$^-$; Isómero 2 EM: 526.2 [M-H]$^-$.

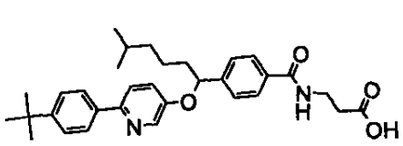
**Ejemplo 402**

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

**y**

**Ejemplo 403**

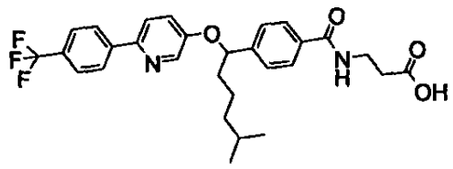
**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-5-metil-hexil}-benzoilamino)-propionico, Isómero 2**



Los compuestos del título se preparan en una forma substancialmente similar al Ejemplo 62 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-tert-butil fenil borónico. Isómero 1 EM: 515.2 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 515.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 404**

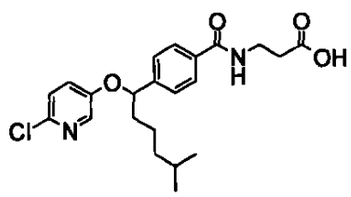
**Ácido 3-(4-{5-metil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-hexil}-benzoilamino)-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 62 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. EM: 527.2$[M-H]^-$.

**Ejemplo 405**

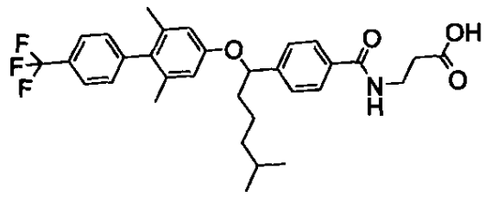
**Ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 62 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propionico. EM: 417.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 406**

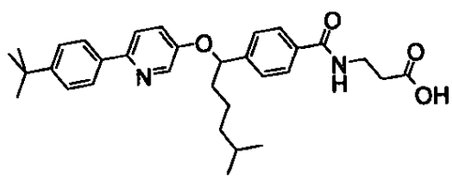
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 1 partiendo del éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxi-5-metil-hexil)-benzoico y 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol. EM: 554.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 407**

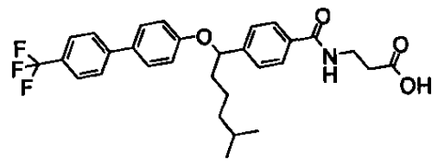
**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-5-metil-hexil}-benzoilamino)-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 62 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridın-3-ıloxi)-5-metıl-hexıl]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-tert-butil fenil borónico. EM: 515.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 408**

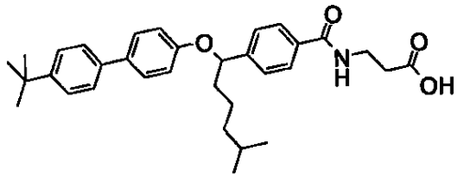
**Ácido 3-{4-[5-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 1 partiendo del éster de metilo del ácido 4-(1-hidroxı-5-metıl-hexil)-benzoico y 4'-trifluorometıl-bifenil-4-ol. EM: 526.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 409**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-ıloxi)-5-metil-hexil]-benzoılamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 1 partiendo del éster de

metilo del ácido 4-(1-hidroxi-5-metil-hexil)-benzoico y 4'-tert-butil-bifenil-4-ol. EM: 514.2 $[M-H]^-$.

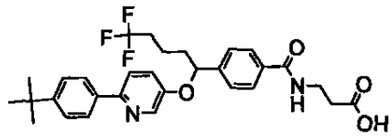
**Ejemplo 410**

**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-5,5,5-trifluoro-pentil}-benzoilamino)-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 411**

**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-5,5,5-trifluoro-pentil}-benzoilamino)-propionico, Isómero 2**



Los compuestos del título se preparan en una forma substancialmente similar al Ejemplo 62 partiendo del éster de metilo del ácido 4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoico y ácido 4-tert-butil fenil borónico. Isómero 1 EM: 541.3 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 541.3 $[M-H]^-$.

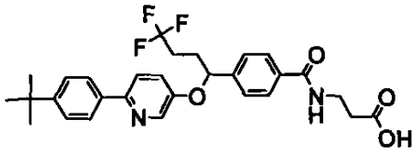
**Ejemplo 412**

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

**y**

**Ejemplo 413**

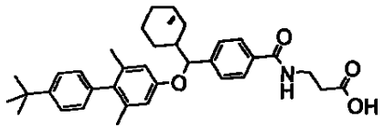
**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4,4-trifluoro-butil}-benzoilamino)-propionico, Isómero 2**



Los compuestos del título se preparan en una forma substancialmente similar al Ejemplo 62 partiendo del éster de metilo del ácido 4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoico y ácido 4-tert-butil fenil borónico. Isómero 1 EM: 527.2 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 527.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 414**

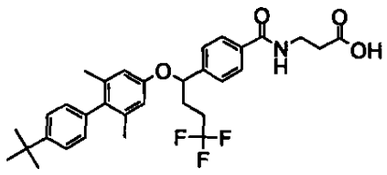
**Ácido 3-{4-[(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-ciclohexil-metil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 1 partiendo del éster de metilo del ácido 4-(ciclohexil-hidroxi-metil)-benzoico y 4'-tert-butil-bifenil-4-ol. EM: 540.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 415**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 1 partiendo del éster de metilo del ácido 4-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxi-butil)-benzoico y 4'-tert-butil-bifenil-4-ol. EM: 554.2 $[M-H]^-$.

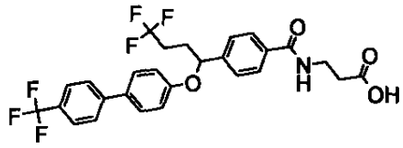
**Ejemplo 416**

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

**y**

**Ejemplo 417**

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

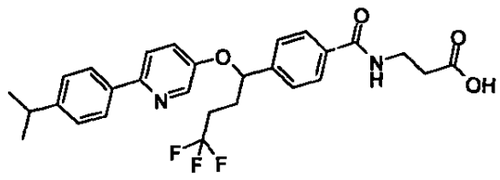


Los compuestos del título se preparan en una forma substancialmente similar al Ejemplo 1 partiendo del éster de metilo del ácido 4-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxi-butil)-benzoico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol. Los isómeros se resolvieron por métodos descritos en la presente o conocidos por alguien

de experiencia ordinaria en la técnica. Isómero 1 EM: 538.3 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 538.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 418**

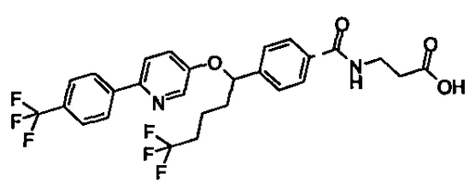
**Ácido 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[6-(4-isopropil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 62 partiendo de 4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoico acid metil ester y 4-isopropil fenil borónico acid. EM: 513.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 419**

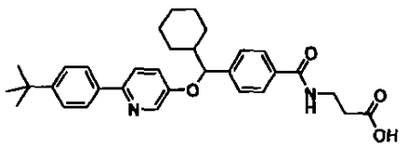
**Ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 62 partiendo del éster de metilo del ácido 4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. EM: 553.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 420**

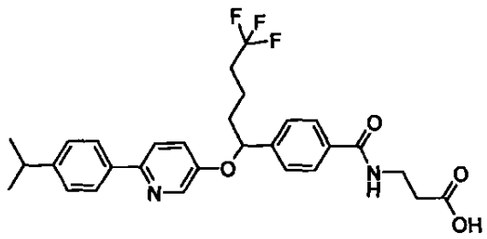
**Ácido 3-(4-{[6-(4-tert-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil-metil}-benzoilamino)-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 62 partiendo del éster de metilo del ácido 4-[(6-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil-metil]-benzoico y ácido 4-tert-butil fenil borónico. EM: 513.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 421**

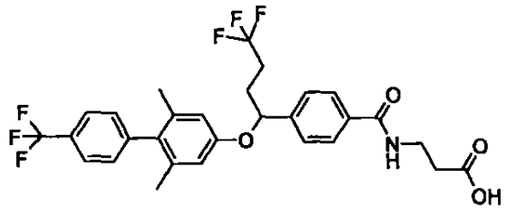
**Ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[6-(4-isopropil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 62 partiendo del éster de metilo del ácido 4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoico y ácido 4-isopropil fenil borónico. EM: 527.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 422**

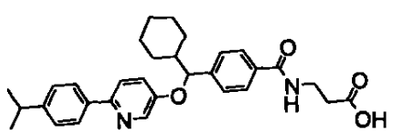
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico acid. EM: 566.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 423**

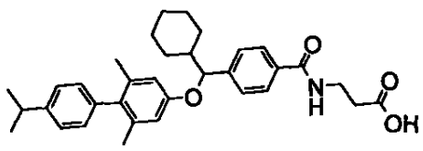
**Ácido 3-(4-{ciclohexil-[6-(4-isopropil-fenil)-piridin-3-iloxi]-metil}-benzoilamino)-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 62 partiendo del éster de metilo del ácido 4-[(6-cloro-piridin-3-iloxi)-ciclohexil-metil]-benzoico y ácido 4-isopropil fenil borónico. EM: 499.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 424**

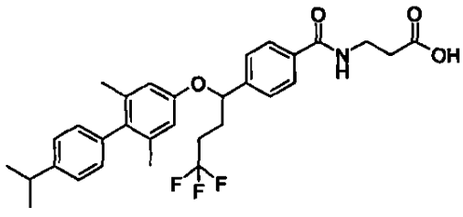
**Ácido 3-{4-[ciclohexil-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-ciclohexil-metil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-isopropil fenil borónico acid. EM: 526.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 425**

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



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-isopropil fenil borónico acid. EM: 540.3 $[M-H]^-$.

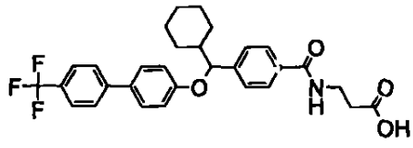
**Ejemplo 426**

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

**y**

**Ejemplo 427**

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



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[(4-bromo-fenoxi)-ciclohexil-metil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. Los isómeros se resolvieron por métodos descritos en la presente o conocidos por alguien de experiencia ordinaria en la técnica. Isómero 1 EM: 524.3 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 524.3 $[M-H]^-$.

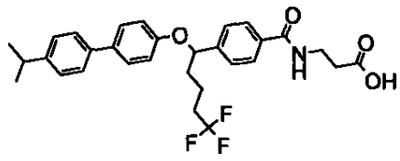
**Ejemplo 428**

**Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 429**

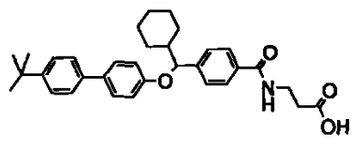
**Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-isopropil fenil borónico. Los isómeros se resolvieron por métodos descritos en la presente o conocidos por alguien de experiencia ordinaria en la técnica. Isómero 1 EM: 526.2 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 526.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 430**

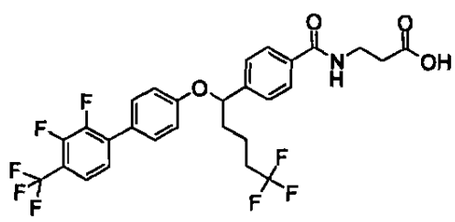
**Ácido 3-{4-[(4'-tert-butil-bifenil-4-iloxi)-ciclohexil-metil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[(4-bromo-fenoxi)-ciclohexil-metil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-tert-butil fenil borónico. EM: 512.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 431**

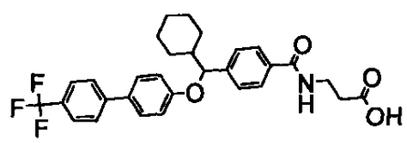
**Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(2'-3'-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 359 partiendo del éster de metilo del ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-pentil}-benzoilamino)-propionico y 1-bromo-2,3-difluoro-4-trifluorometil-benceno. EM: 588.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 432**

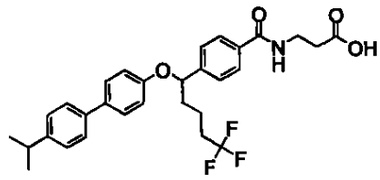
**Ácido 3-{4-[ciclohexil-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[(4-bromo-fenoxi)-ciclohexil-metil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. EM: 524.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 433**

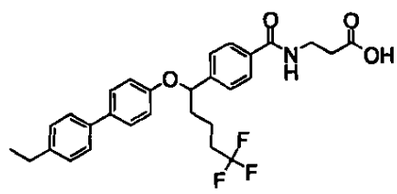
**Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-isopropil fenil borónico. EM: 526.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 434**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-etil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**

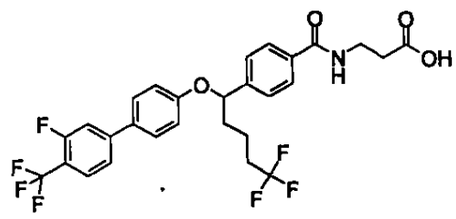


595
584

El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-etil fenil borónico. EM: 572.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 435**

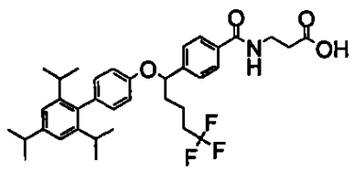
**Ácido·3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 359 partiendo del éster de metilo del ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-pentil}-benzoilamino)-propionico y 4-bromo-2-fluoro-1-trifluorometil-benceno. EM: 570.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 436**

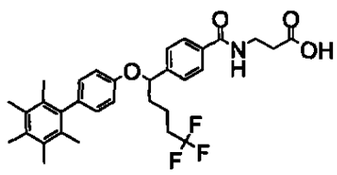
**Ácido 3-{4-[1-(2,4,6-triisopropil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 359 partiendo del éster de metilo del ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-pentil}-benzoilamino)-propionico y 2-bromo-1,3,5-triisopropil-benceno. EM: 610.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 437**

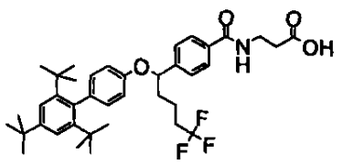
**Ácido 3-{4-[1-(2,3,4,5,6-pentametil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 359 partiendo del éster de metilo del ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-pentil}-benzoilamino)-propionico y 1-bromo-2,3,4,5,6-pentametil-benceno. EM: 554.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 438**

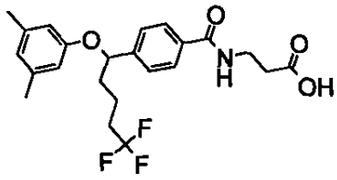
**Ácido 3-{4-[1-(2,4,6-tri-t-butil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 359 partiendo del éster de metilo del ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-pentil}-benzoilamino)-propionico y 2-bromo-1,3,5-tri-tert-butil-benceno. EM: 652.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 439**

**Ácido 3-{4-[1-(3,5-dimetil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico. EM: 436.2 $[M-H]^-$.

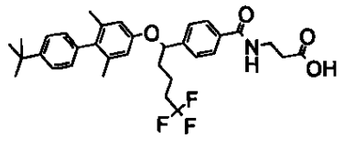
**Ejemplo 440**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 441**

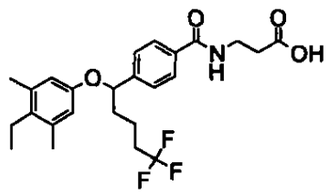
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico, isómero 2**



Los compuestos del título se preparan en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-tert-butil fenil borónico. Isómero 1 EM: 568.2 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 568.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 442**

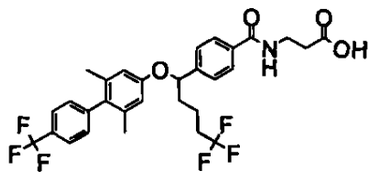
**Ácido 3-{4-[1-(4-etil-3, 5-dimetil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico y ácido etil borónico. EM: 464.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 443**

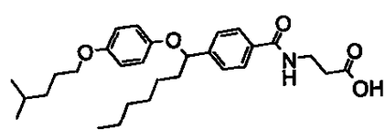
**Ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. EM: 580.3 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 444**

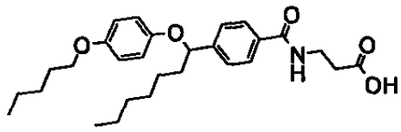
**Ácido 3-(4-{1-[4-(4-metil-pentiloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 92 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-hidroxi-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico y 1-bromo-4-metil-pentano. EM: 484.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 445**

**Ácido 3-{4-[1-(4-pentiloxi-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 92 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-hidroxi-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico y 1-bromo-pentano. EM: 468.2 $[M-H]^-$

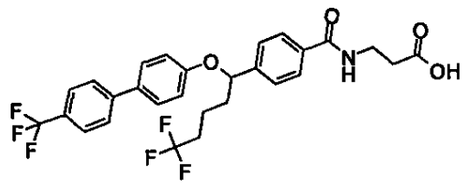
**Ejemplo 446**

**Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 447**

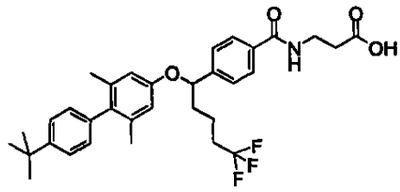
**Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. Isómero 1 EM: 552.2 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 552.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 448**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**

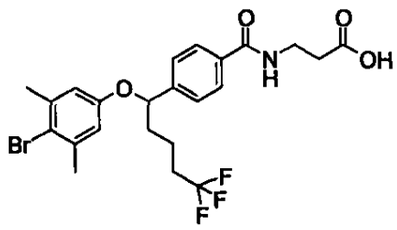


El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-

tert-butil fenil borónico. EM: 568.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 449**

**Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico. EM: 516 $[M-H]^-$.

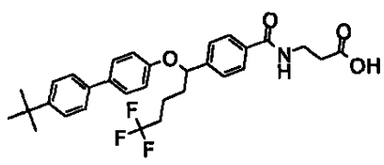
**Ejemplo 450**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 451**

**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico, Isómero 2**



Los compuestos del título se preparan en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-tert-butil fenil borónico. Isómero 1 EM: 540.3 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 540.3 $[M-H]^-$.

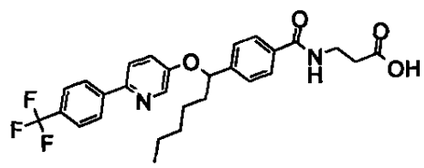
**Ejemplo 452**

**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-hexil}-benzoilamino)-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 453**

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



Los compuestos del título se preparan en una forma substancialmente similar al Ejemplo 62 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. Isómero 1 EM: 513.3 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 513.3 $[M-H]^-$.

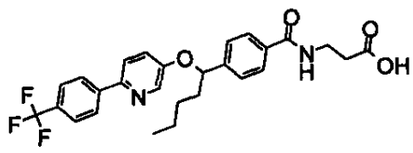
**Ejemplo 454**

**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propionico, Isómero 1**

**y**

**Ejemplo 455**

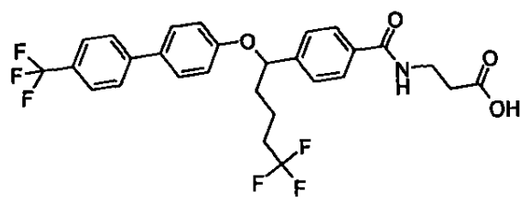
**Ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propionico, Isómero 2**



Los compuestos del título se preparan en una forma substancialmente similar al Ejemplo 62 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. Isómero 1 EM: 499.2 $[M-H]^-$; Isómero 2 EM: 499.2 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 456**

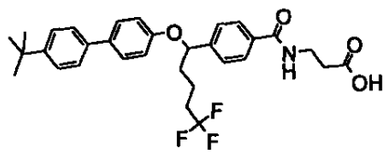
**Ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-trifluorometil fenil borónico. EM: 552.2[M-H]$^-$.

**Ejemplo 457**

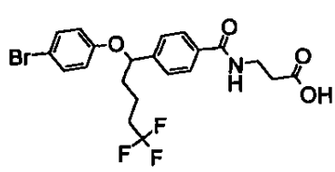
**Ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico y ácido 4-tert-butil fenil borónico. EM: 540.3[M-H]$^-$.

**Ejemplo 458**

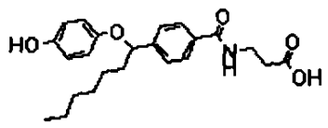
**Ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 128 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-bromo-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propionico. EM: 488 $[M-H]^-$.

**Ejemplo 459**

**Ácido 3-{4-[1-(4-hidroxi-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico**



El compuesto del título se prepara en una forma substancialmente similar al Ejemplo 92 partiendo del éster de metilo del ácido 3-{4-[1-(4-hidroxi-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico. EM: 398.3 $[M-H]^-$.

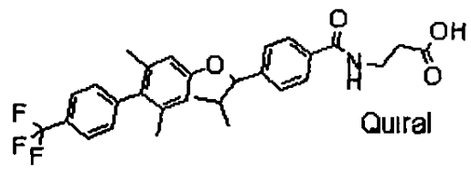
**Ejemplo 460**

**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propionico, isómero 1**

**Y**

**Ejemplo 461**

**Ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propionico, isómero 1**




El ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propionico racémico se resuelve en una columna Chiralpak OJ-H (0.46 x 15 cm) con una relación de flujo de 0.6mL/min. y detección a 250nm. Se eluye con metanol y se concentran las fracciones para proporcionar un éster de enantiómero purificado isómero 1 (100 % ee) y enantiómero éster isómero 2 (99.3 % ee). La hidrólisis del enantiómero purificado del éster proporciona el compuesto del título como un sólido blanco. La estructura se confirmó por RMN de protones.

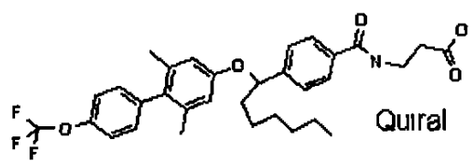
**Ejemplo 462**

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

**y**

**Ejemplo 463**

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



El ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propionico racémico se resuelve en una columna Chiralpak OJ-H (0.46 x 15 cm) con una relación de flujo de 0.6mL/min. y detección a 250nm. Se eluye con metanol y se concentran las fracciones para proporcionar un éster de enantiómero purificado isómero 1 (100 % ee) y enantiómero ester isómero 2 (99.2 % ee). La hidrólisis del enantiómero purificado del éster proporciona el compuesto del título como un sólido blanco. La estructura se confirmó por RMN de protones.

El compuesto de la Fórmula I preferiblemente se formula en una forma de dosificación de unidad antes de administración. Por lo tanto, todavía otra modalidad de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I y uno o más portadores, diluentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas presentes se preparan por procedimientos conocidos que usan ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles. En la producción de las formulaciones de la presente invención, el ingrediente activo (compuesto de la Fórmula I) usualmente se mezclará con un portador, o diluente mediante un portador, o encapsulado dentro de un portador el cual puede estar en la forma de una

cápsula, saco, papel u otro recipiente. Cuando el portador sirve como diluyente, éste puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como un vehículo, excipiente, o medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones pueden estar en la forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, sacos, cápsulas amiláceas, elíxires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosol (como un sólido o en un medio líquido), cápsulas de gelatina suave o dura, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos empacados estériles.

Algunos ejemplos de portadores, excipientes, y diluentes apropiados incluyen lactosa, dextrosa, sucrosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe de agua, celulosa de metilo, talco de metilo y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones adicionalmente pueden incluir agentes de lubricación, agentes de humectación, agentes de emulsificación y suspensión, agentes de preservación, agentes de edulcoración o agentes de sabor. Las composiciones de la invención se pueden formular como para proporcionar liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de administración al paciente.

Las composiciones de la presente invención se pueden formular en forma de liberación sostenida para proporcionar el grado de liberación controlada de cualquiera de uno o más de los componentes o ingredientes activos para optimizar los efectos terapéuticos, esto es, la actividad antihistamínica y similar. Las formas de dosificación apropiadas para liberación sostenida incluyen tabletas recubiertas que contienen capas de grados de desintegración variable o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y hechos en forma de tableta o cápsulas que contienen tales matrices poliméricas de poros impregnados o encapsulados.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo se puede mencionar agua o soluciones de glicol de propileno de agua para inyecciones parenterales o adición de edulcorantes y opacadotes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones de forma líquida también pueden incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol apropiadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, los cuales se pueden combinar con un portador farmacéuticamente aceptable tal como gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno.

Para preparación de supositorios, una cera de fusión baja tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso tal como manteca de cacao se funde primero, y el ingrediente activo se dispersa homogéneamente en ésta por agitación o mezcla similar. La mezcla homogénea fundida se vierte luego dentro de moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y de esa manera se solidifica.

También están incluidas preparaciones de forma sólida las cuales se proyectan para ser convertidas, poco antes de uso, a preparaciones de forma líquida ya sea para administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención también pueden ser suministrables transdermalmente. Las composiciones transdermales pueden tomar forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y se pueden incluir en un parche transdermal del tipo matriz o de recipiente como un re convencional en la técnica para este propósito.

Preferiblemente el compuesto se administra oralmente.

Preferiblemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación de unidad. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis de unidad dimensionadas apropiadamente que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad efectiva para lograr el propósito deseado.

La cantidad de la composición activa inventiva en una dosis de unidad para preparación generalmente puede ser variada o ajustada desde alrededor de 0.01 miligramos hasta alrededor de 1,000 miligramos, preferiblemente desde alrededor de 0.01 hasta alrededor de 950 miligramos, más preferiblemente desde alrededor de 0.01 hasta alrededor de 500 miligramos, y comúnmente desde alrededor de 1 hasta alrededor de 250 miligramos, de acuerdo con la aplicación particular. La dosis empleada en le momento puede variar dependiendo de la edad del paciente, sexo, peso y severidad de la condición que se trata. Tales técnicas son bien conocidas para aquellos expertos en la técnica. Generalmente, la forma de dosificación oral humana que contiene los ingredientes activos se puede administrar 1 ó 2 veces por día.

Existe evidencia incrementada de que el glucagón juega un papel importante en la homeostasis de glucosa. Los compuestos de la Fórmula I son efectivos como antagonistas o agonistas inversos del receptor de glucagón, y así inhibe la actividad del receptor de glucagón. Más particularmente, estos compuestos son antagonistas selectivos o agonistas inversos del receptor de glucagón. Como antagonistas selectivos o agonistas inversos, los compuestos de la Fórmula I son

útiles en el tratamiento de enfermedades, trastornos, o condiciones sensibles a la desactivación del receptor de glucagón, que incluyen pero no se limitan a trastornos diabéticos y otros relacionados con glucagón. Se postula que antagonistas selectivos o agonistas inversos del receptor de glucagón disminuirán los niveles de glucosa en plasma para así prevenir o trata trastornos metabólicos diabéticos y otros relacionados con glucagón.

**METODOS FARMACOLOGICOS**

En la siguiente sección se describen los ensayos de enlace además de ensayos funcionales para evaluación de la eficiencia de los compuestos de la invención.

El enlace de compuestos al receptor de glucagón se puede determinar en un ensayo de enlace de competencia que usa el receptor de glucagón humano clonado, y selectividad contra el receptor hG1p1. El antagonismo se puede determinar como la capacidad de los compuestos para inhibir la cantidad de cAMP formado en el ensayo en la presencia de 5 nM de glucagón.

**Ensayo de Enlace de Receptor de Glucagón (hGlucR)**

El ensayo de enlace de receptor usó receptor de glucagón humano clonado (Lok S, Kuijper JL, Jelinek LJ, Kramer JM, Whitmore TE, Sprecher CA, Mathewes S, Grant FJ, Biggs SH,

Rosenberg GB, y colaboradores, Gene 140 (2), 203-209 (1994)) aislado de membranas 293HEK. El cADN de hGlucR se subclonó en el phD del plásmido de expresión (expresión trans-activada de proteína C humana recombinante gamma carboxilada completamente, un factor antitrombótico. Grinnell, B.W., Berg, D.T., Walls, J. y Yan, S.B. Bio/Technology 5: 1189-1192 (1987)). Este ADN de plásmido fue transfectado en células HEK 293 y seleccionado con 200 ug/mL de higromicina.

Las membranas de plásmido crudo se prepararon usando células de cultivo de suspensión. Las células se lisaron en hielo en solución amortiguadora hipotónica que contiene 25 mM de Tris HCl, pH 7.5, 1 mM de MgCl2, DNAsel, 20 u/mL, y Roche Complete Inhibitors sin EDTA. La suspensión de células se homogeneizó con un homogeneizador de dounce de cristal que usa un pistilo de Teflón para 25 golpes. El homogeneizado se centrifuga a 4 grados C en 1800 x g por 15 minutos. El sobrenadante se recolecta y el granulado se vuelve a suspender en solución amortiguadora hipotónica y rehomogeneizado. La mezcla se centrifuga a 1800 x g por 15 minutos. El segundo sobrenadante se combina con el primer sobrenadante. Los sobrenadantes combinados se vuelven a centrifugar a 1800 x g por 15 minutos para clarificar. El sobrenadante clarificado se transfiere a tubos de alta velocidad y se centrifuga a 25000 x g por 30 minutos a 4 grados C. El granulado de membrana se vuelve a suspender en

solución amortiguadora de homogenización y se almacena como alícuotas congeladas en congelador a -80 grados C hasta ser necesario.

El glucagón es radioyodado por procedimiento de I-125-lactoperoxidasa y se purifica por CLAP de fase inversa en Perkin-Elmer/NEN (NEX207). La actividad específica es 2200 Ci/mmol. La determinación de Kd se realiza por competencia homóloga en lugar de enlace de saturación debido al contenido de propanol alto en el material de glucagón I-125. El Kd se estima que es 3 nM y se usa para calcular los valores Ki para todos los compuestos evaluados.

Los ensayos de enlace se llevaron a cabo usando un Ensayo de Proximidad de Escintilación (Amersham) con perlas WGA bloqueadas previamente con 1% de ácido graso libre de BSA (ICN). La solución amortiguadora de enlace contiene 25 mM de Hepes, pH 7.4, 2.5 mM de CaCl2, 1 mM de MgCl2, 0.1% BSA libre de ácido graso, (ICN), 0.003% de tween-20, y Roche Complete Inhibitors sin EDTA. El glucagón se disuelve en 0.01 N HCl en 1 mg/mL y se congela inmediatamente a -80 grados C en alícuotas de 30 ul. La alícuota de glucagón se diluye y se usa en ensayos de enlace en una hora. Los compuestos de prueba se disuelven en DMSO y se diluyen serialmente en DMSO. 10 ul de compuestos diluidos o DMSO se transfieren en Corning 3632, placas de ensayo de fondo claro opaco que contienen 90 ul de solución amortiguadora de enlace de ensayo o glucagón

frío (NSB en 1 uM final). 50 ul de glucagón I-125 (0.15 nM final en reacción), 50 ul de membranas (300 ug/pozo), y 40 ul de perlas WGA (150 ugs/pozo) se agregan, cubren, y mezclan al final. Las placas se leen con un MicroBeta después de 14 horas de tiempo de deposición a temperatura de habitación.

Los resultados se calculan como un por ciento de enlace de glucagón I-125 específico en la presencia del compuesto. La dosis EC50 absoluta del compuesto se deriva por regresión no lineal de por ciento de enlace específico de glucagón I-125 contra la dosis de compuesto agregada. La dosis EC50 se convierte a Ki usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

**Ensayo de Enlace de Receptor Péptido 1 Similar a Glucagón (Glp1-R)**

El ensayo de enlace de receptor usado el péptido 1 similar a glucagón humano clonado (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 293HEK. El cADN hGlp1-R se subclonó en el plásmido de expresión phD (expresión de transactivasa de proteína C humana recombinante gamma carboxilada completamente, un factor antitrombótico. Grinnell, B.W., Berg, D.T., Walls, J. and Yan, S.B. Bio/Technology 5: 1189-1192 (1987)). Este ADN

de plásmido se transfectó en células 293 HEK y se seleccionó con 200 ug/mL de Higromicina.

La membrana de plasma cruda se prepara usando células de cultivo de suspensión. Las células se lisan en hielo en solución amortiguadora hipotónica que contiene 25 mM de Tris HCl, pH 7.5, 1 mM de MgCl2, DNAse, 20 u/mL, y Roche Complete Inhibitors sin EDTA. La suspensión de células se homogenizó con un homogeneizador de dounce de cristal que usa un pistilo de Teflón para 25 golpes. El homogeneizado se centrifuga a 4 grados C en 1800 x g por 15 minutos. El sobrenadante se recolecta y el granulado se vuelve a suspender en solución amortiguadora hipotónica y se vuelve a homogenizar. La mezcla se centrifuga a 1800 x g por 15 minutos. El segundo sobrenadante se combina con el primer sobrenadante. Los sobrenadantes combinados se vuelven a centrifugar a 1800 x g por 15 minutos para clarificar. El sobrenadante clarificado se transfiere a tubos de alta velocidad y se centrifuga a 25000 x g por 30 minutos a 4 grados C. El granulado de membrana se vuelve a suspender en solución amortiguadora de homogenización y se almacena como alícuotas congeladas en congelador a -80 grados C hasta uso.

El péptido 1 similar a Glucagón (Glp-1) es radioyodado por el procedimiento de lactoperoxidasa I-125 y se purifica por CLAP de fase inversa en Perkin-Elmer/NEN (NEX308). La actividad específica es 2200 Ci/mmol. La determinación de Kd

se realiza por competencia homóloga en lugar de enlace de saturación debido a contenido de propanol alto en el material Glp-1 I-125. El Kd se estima que es 3 nM y se usa para calcular los valores de Ki para todos los compuestos evaluados.

Los ensayos de enlace se llevan a cabo usando un Ensayo de Proximidad de Escintilación (Amersham) con perlas de aglutinina de germen de trigo (WGA) bloqueadas previamente con 1% de ácido graso libre de BSA (ICN). La solución amortiguadora de enlace contiene 25 mM de Hepes, pH 7.4, 2.5 mM de CaCl2, 1 mM de MgCl2, 0.1% de BSA libre de ácido graso, (ICN), 0.003% de tween-20, y Roche Complete Inhibitors sin EDTA. El péptido 1 similar a glucagón se disuelve en PBS a 1 mg/mL e inmediatamente se congela a -80 grados C en alícuotas de 30 ul. La alícuota de péptido similar a glucagón se diluye y se usa en ensayos de enlace dentro de una hora. Los compuestos de prueba se disuelven en DMSO y se diluyen serialmente en DMSO. 10 ul de compuestos diluidos o DMSO se transfieren en Corning 3632, placas de ensayo de fondo claro opaco que contienen 90 ul de solución amortiguadora de enlace de ensayo o péptido 1 similar a glucagón frío (NSB en 1 uM final). 50 ul de péptido 1 similar a glucagón I-125 (0.15 nM final en reacción), 50 ul de membranas (600 ug/pozo), y 40 ul de perlas WGA (150 ugs/pozo) se agregan, cubren, y mezclan al

final. Las placas se leen con un MicroBeta después de 14 horas de tiempo de deposición a temperatura de habitación.

Los resultados se calculan como un por ciento de enlace de péptido 1 similar a glucagón I-125 específico en la presencia del compuesto. La dosis EC50 absoluta del compuesto se deriva por regresión no lineal de por ciento de enlace específico de péptido 1 similar a glucagón I-125 contra la dosis de compuesto agregada. La dosis EC50 se convierte a Ki usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

**Ensayo de Antagonista Funcional cAMP Estimulado por Glucagón**

El ensayo funcional cAMP usa la misma línea de células receptoras de glucagón humanas clonadas aisladas del ensayo de enlace de hGlucR descritas anteriormente. Las células se estimulan con una mezcla de una dosis de EC80 de glucagón en la presencia del compuesto. El cAMP generado dentro de las células se cuantifica usando un Ensayo Homogéneo de Proximidad Luminiscente Amplificado, Alpha Screen, de Perkin Elmer (6760625R).

Brevemente, el cAMP dentro de la célula compite para enlazar cAMP biotinilado del kit a una perla aceptora de anticuerpo anti-cAMP recubierta y una perla donadora recubierta de estrepavidina. Como el nivel de cAMP dentro de la célula aumenta, ocurre una ruptura del complejo de perla

donadora de cAMP biotinilada de perla aceptora y disminuye la señal.

El glucagón se disuelve en 0.01 N de HCl a 1 mg/mL y se congela inmediatamente a -80 grados C en alícuotas de 30 ul. La alícuota de glucagón se diluye y usa en el ensayo funcional dentro de una hora. Las células se cosechan de platos de cultivo de tejido subconfluente con Solución de Disociación de Células Libre de Enzimas, (Specialty Media 5-004-B). Las células se granulan a baja velocidad y se lavan 3 veces con solución amortiguadora de ensayo [25 mM de Hepes en HBSS-con Mg y Ca (GIBCO, 14025-092) con 0.1% BSA libre de ácido graso (ICN)] luego se diluye a una concentración final de 250,000 células por mL. Los compuestos se diluyen serialmente en DMSO luego se diluyen en solución amortiguadora de ensayo con una concentración de 3X de glucagón y 3% de DMSO. El EC80 de glucagón se predetermina de una respuesta de dosis de glucagón completa y representa la dosis a la cual los glucagóns producen un 80% de la respuesta de glucagón máxima. Una mezcla de cAMP biotinilada (1 unidad/pozo final) del kit Alpha Screen y 3X IBMX (1500 uM) se preparan en Solución Amortiguadora de Ensayo.

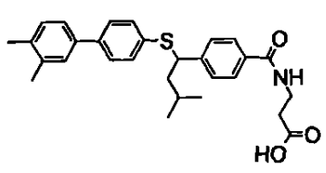
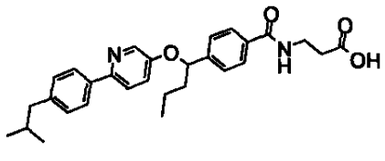
El ensayo funcional se realiza en Placas Costar de poliestireno, blancas, de bajo volumen de 96 pozos (3688). La mezcla.de cAMP/IBMX biotinilada, 0.02 mLs, se coloca en cada pozo seguida por adición de 0.02 mLs de respuesta de dosis de

glucagón, curva estándar de cAMP, o mezclas de compuesto/glucagón. La reacción se inicia por adición de 0.02 mLs de células (5000/pozo final). Después de 60 minutos a temperatura de habitación, la reacción se detiene por adición de 0.03 mLs de Solución Amortiguadora de Lisis [10 mM de Hepes, pH 7.4, 1% de NP40, y 0.01% BSA libre de ácido graso (ICN) que contiene 1 unidad en cada pozo de perlas Aceptor y Donor del Alpha Screen Kit]. La adición de las Solución Amortiguadora de Lisis se realizó bajo una luz verde para prevenir el blanqueo de las perlas de detección. Las placas se envuelven en aluminio y se dejan para equilibrio durante la noche a temperatura de habitación. Las placas se leen en un Packard FusionTM-□ Instrument.

Las unidades de selección alfa se convierten a pmoles cAMP generados por pozo con base en la curva estándar de cAMP. Los pmoles de cAMP producidos en la presencia del compuesto se convierten a % de una respuesta máxima con la dosis de EC80 de glucagón solo. Con cada experimento, se determina la dosis de glucagón necesaria para producir una respuesta de 50% de pmóles de cAMP. Esta dosis de EC50 se usa para normalizar resultados para un Kb usando una ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973), donde Kb = (EC50 del compuesto)/ [1 + (glucagón pM usado/ EC50 en pM para respuesta de dosis de glucagón)].

Los compuestos de acuerdo con la invención preferiblemente tienen un valor de Ki de no mayor que 50 μM como se determina por el Ensayo de Enlace de Receptor de Glucagón (hGlucR) descrito en la presente. Más preferiblemente, los compuestos de acuerdo con la invención tienen un valor de Ki de menos que 5 μM, preferiblemente de menos que 500 nM y aún más preferido de menos que 100 nM como se determina por el Ensayo de Enlace de Receptor de Glucagón (hGlucR) descrito en la presente. Generalmente, los compuestos de acuerdo con la invención muestran una afinidad mayor para el receptor de glucagón comparada con el receptor GLP-1, y preferiblemente tienen una afinidad de enlace mayor al receptor de glucagón que al receptor GLP-1. Los resultados se dan a continuación para el compuesto indicado.

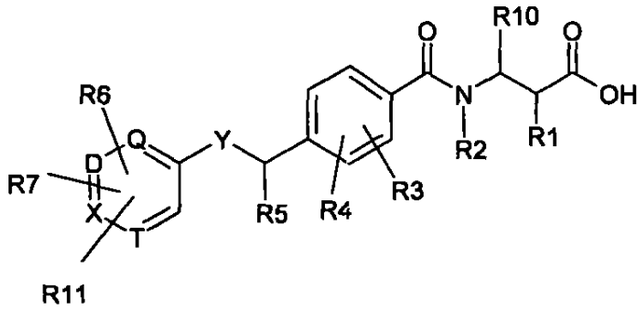
**Tabla 1**

| Ejemplo | Ki (nM) |
|---|---|
|  Ejemplo #25 | 265 |
|  Ejemplo #77 | 254 |

Para la descripción anterior, un experto en la técnica puede establecer las características esenciales de la presente invención, y sin apartarse del espíritu y alcance de esta, puede hacer varios cambios y modificaciones de la invención para adaptarlo a varios usos y condiciones. Así, otras modalidades también están dentro de las reivindicaciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto representado estructuralmente por la fórmula I:




(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo caracterizado porque:

Y es -O- u -S-;

Q, D, X, y T independientemente representan carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente), o nitrógeno (opcionalmente substituido con oxígeno), con la condición de que no más de dos de Q, D, X, y T son nitrógeno;

R1 es -H, -OH, o -halógeno;

R2 es -H o alquilo ($C_1$-$C_3$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos);

R3 y R4 son independientemente

-H, -halógeno, -CN, -OH, alcoxi ($C_1$-$C_7$), alquilo ($C_1$-$C_7$)(opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), o alquenilo ($C_2$-$C_7$);

R5 se selecciona del grupo que consiste de

-H, alquilo ($C_1$-$C_{12}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -arilo, -aril-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -alquenilo ($C_2$-$C_{12}$), -cicloalquenilo ($C_3$-$C_{12}$), -heterocicloalquilo, -aril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -heteroaril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), -cicloalquinilo ($C_3$-$C_{12}$), -aril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), y -heteroaril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), y en donde -alquilo ($C_1$-$C_{12}$), cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -arilo, aril-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -heterocicloalquilo, alquenilo ($C_2$-$C_{12}$), cicloalquenilo ($C_3$-$C_{12}$), -aril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), heteroaril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), -cicloalquinilo ($C_3$-$C_{12}$), aril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), -heteroaril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), son cada uno opcionalmente substituido con desde uno hasta tres substituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), -alquilo($C_1$-$C_7$)-COOR12, alcoxi($C_1$-$C_7$), -cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -

$OS(O)_2R12$, $-N(R12)_2$, $-NR12C(O)R12$, $-NR12SO_2R12$, $-SR12$, $-S(O)R12$, $-S(O)_2R12$, y $-S(O)_2N(R12)_2$;

R6 y R7 son independientemente cada que se presentan seleccionados del grupo que consiste de -H, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi ($C_1$-$C_7$), -alquenilo ($C_2$-$C_7$), -alquilo ($C_1$-$C_{10}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), -cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), tert-butoxiiminometilo, 1,3-dioxan-2-ilo, hidroximetilo, formilo, hidroxiiminometilo, morfilino-4-il-metilo, 4-metilpentiloxi, y pentiloxi;

con la condición sin embargo que en donde D es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a D, y con la condición que en donde T es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a T, y con la condición que en donde Q es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a Q, y con la condición que en donde X es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a X;

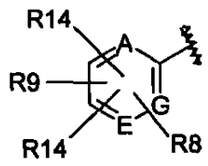
en donde R6 y R7 pueden opcionalmente formar un anillo de seis miembros con los átomos a los cuales se enlaza, y el anillo formado puede opcionalmente contener hasta dos oxígenos, y además el anillo formado puede opcionalmente ser substituido con hasta cuatro halógenos;

R8 y R9 son independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), -alcoxi ($C_1$-$C_7$), -cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -arilo, -aril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -

heteroarılo, -heteroaril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -ariloxi, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -OS(O)$_2$R12, -N(R12)$_2$, -NR12C(O)R12, -NR12SO$_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)$_2$R12, -Oalquenilo ($C_2$-$C_7$), y -S(O)$_2$N(R12)$_2$; y en donde -alquılo ($C_1$-$C_7$), -alcoxi ($C_1$-$C_7$), -cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -arılo, -aril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -arıloxi, y -Oalquenılo ($C_2$-$C_7$) son cada uno opcionalmente substituıdo con desde uno hasta tres substituyentes independientemente seleccıonados del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nıtro, -halo, -oxo, -alquilo ($C_1$-$C_7$), -alquılo-($C_1$-$C_7$)C(O)OR12, -alcoxilo ($C_1$-$C_7$), -cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -heterocıcloalquilo, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -OS(O)$_2$R12, -N(R12)$_2$, -NR12C(O)R12, -NR12SO$_2$R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)$_2$R12, y -S(O)$_2$N(R12)$_2$;

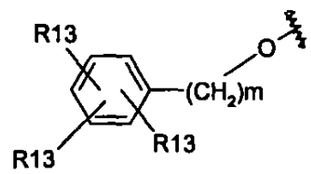
R10 se selecciona del grupo que consıste de -H, halógeno, -alquilo ($C_1$-$C_{12}$) (opcionalmente substituıdo con 1 hasta 3 halógenos), -cicloalquılo, -arılo, -aril-alquılo ($C_1$-$C_7$), -heteroarilo, -heteroarilo -alquilo ($C_1$-$C_7$), -alquenılo ($C_2$-$C_{12}$), -cıcloalquenilo ($C_3$-$C_{12}$), -aril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -heteroaril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -alquınilo ($C_2$-$C_{12}$), -cıcloalquınilo ($C_3$-$C_{12}$), -aril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), y -heteroaril-alquinılo ($C_2$-$C_{12}$);

R11 es ındependıentemente cada que se presenta seleccıonado del grupo que consiste de -H, -halógeno,

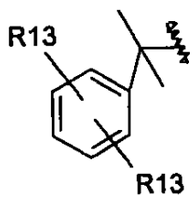



, en donde la marca en zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora, en donde A, G, y E independientemente representan carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G, y E son nitrógeno;

con la condición sin embargo que en donde A es nitrógeno, luego R8, R9, y R14 no se enlazan a A, y con la condición que en donde G es nitrógeno, luego R8, R9, y R14 no se enlazan a G, y con la condición que en donde E es nitrógeno, luego R8, R9, y R14 no se enlazan a E,




, en donde la marca en zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora, en donde m es un entero de 0, 1, 2, ó 3, y cuando m es 0, luego $(CH_2)m$ es un enlace, y




, en donde la marca en zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora,

con la condición sin embargo que en donde D es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a D, y con la condición que en donde T es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a T, y con la condición que en donde Q es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a Q, y con la condición que en donde X es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a X;

R12 es independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), y -arilo;

R13 es independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, -halógeno, alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), fenilo, y -alquenilo ($C_2$-$C_7$); y

R14 es independientemente cada que se presenta -H, halógeno, o alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos).

2. El compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

Y es -O- u -S-;

Q, D, X, y T independientemente representan carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente), o nitrógeno con la condición de que no más de dos de Q, D, X, y T son nitrógeno;

R1 es -H, -OH, o -halógeno;

R2 es -H o alquilo ($C_1$-$C_3$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos);

R3 y R4 son independientemente

-H, -halógeno, -CN, -OH, alcoxi ($C_1$-$C_7$), alquilo ($C_1$-$C_7$)(opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), o alquenilo ($C_2$-$C_7$);

R5 se selecciona del grupo que consiste de -H, alquilo ($C_1$-$C_{12}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -alquenilo ($C_2$-$C_{12}$), -cicloalquenilo ($C_3$-$C_{12}$), -heterocicloalquilo, -alquinilo ($C_2$-$C_{12}$) y -cicloalquinilo ($C_3$-$C_{12}$), y en donde -alquilo ($C_1$-$C_{12}$), cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -heterocicloalquilo, alquenilo ($C_2$-$C_{12}$), cicloalquenilo ($C_3$-$C_{12}$), -alquinilo ($C_2$-$C_{12}$) y -cicloalquinilo ($C_3$-$C_{12}$), son cada uno opcionalmente substituido con desde uno hasta tres substituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos),

R6 y R7 son independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -H, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi ($C_1$-$C_7$), -alquenilo ($C_2$-$C_7$), -alquilo ($C_1$-$C_{10}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos),

-cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), tert-butoxiiminometilo, 1,3-dioxan-2-ilo, hidroximetilo, formilo, hidroxiiminometilo, morfilino-4-il-metilo, 4-metilpentiloxi, y pentiloxi;

con la condición sin embargo que en donde D es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a D, y con la condición que en donde T es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a T, y con la condición que en donde Q es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a Q, y con la condición que en donde X es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a X;

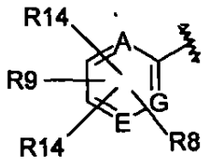
en donde R6 y R7 pueden opcionalmente formar un anillo de seis miembros con los átomos a los cuales se enlaza, y el anillo formado puede opcionalmente contener hasta dos oxígenos, y además el anillo formado puede opcionalmente ser substituido con hasta cuatro halógenos;

R8 y R9 son independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), -alcoxi ($C_1$-$C_7$), -cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -$NR12SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, -Oalquenilo ($C_2$-$C_7$), y -$S(O)_2N(R12)_2$; y en donde -alquilo ($C_1$-$C_7$), -alcoxi ($C_1$-$C_7$), -cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), y -Oalquenilo ($C_2$-$C_7$) son cada uno opcionalmente substituido con desde uno hasta tres substituyentes independientemente

seleccionados del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo y -alquilo ($C_1$-$C_7$);

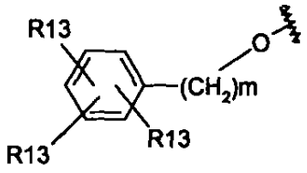
R10 se selecciona del grupo que consiste de -H, halógeno y -alquilo ($C_1$-$C_{12}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos);

R11 es independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -H, -halógeno,

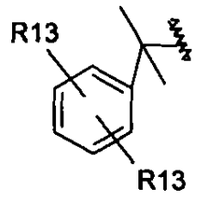



, en donde la marca en zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora, en donde A, G, y E independientemente representan carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G, y E son nitrógeno;

con la condición sin embargo que en donde A es nitrógeno, luego R8, R9, y R14 no se enlazan a A, y con la condición que en donde G es nitrógeno, luego R8, R9, y R14 no se enlazan a G, y con la condición que en donde E es nitrógeno, luego R8, R9, y R14 no se enlazan a E,



, en donde la marca en zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora, en donde m es un entero de 0, 1, 2, ó 3, y cuando m es 0, luego $(CH_2)m$ es un enlace, y




, en donde la marca en zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora,

con la condición sin embargo que en donde D es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a D, y con la condición que en donde T es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a T, y con la condición que en donde Q es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a Q, y con la condición que en donde X es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a X;

R12 es independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, alquilo $(C_1-C_7)$ (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), y -arilo;

R13 es independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, -halógeno, alquilo $(C_1-C_7)$ (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), fenilo, y -alquenilo $(C_2-C_7)$; y

R14 es independientemente cada que se presenta -H, halógeno, o alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos).

3. El compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

Y es -O- u -S-;

Q, D, X, y T independientemente representan carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente);

R1 es -H, -OH, o -halógeno;

R2 es -H;

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

R5 se selecciona del grupo que consiste de alquilo ($C_1$-$C_{12}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), y cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos);

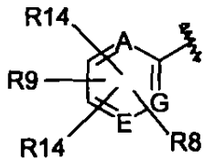
R6 y R7 son independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -H, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi ($C_1$-$C_7$), -alquenilo ($C_2$-$C_7$), -alquilo ($C_1$-$C_{10}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), -cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), tert-butoxiiminometilo, 1,3-dioxan-2-ilo, hidroximetilo, formilo, hidroxiiminometilo, morfilino-4-il-metilo, 4-metilpentiloxi, y pentiloxi;

con la condición sin embargo que en donde D es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a D, y con la condición que en donde T es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a T, y con la condición que en donde Q es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a Q, y con la condición que en donde X es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a X;

R8 y R9 son independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, -halógeno, -alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), -alcoxi ($C_1$-$C_7$), -cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -C(O)R12, -C(O)OR12, -OC(O)R12, -OS(O)$_2$R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)$_2$R12, y -Oalquenilo ($C_2$-$C_7$);

R10 es -H;

R11 es independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -H, -halógeno,




, en donde la marca en zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora, en donde A, G, y E independientemente representan carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente),

con la condición sin embargo que en donde A es nitrógeno, luego R8, R9, y R14 no se enlazan a A, y con la

condición que en donde G es nitrógeno, luego R8, R9, y R14 no se enlazan a G, y con la condición que en donde E es nitrógeno, luego R8, R9, y R14 no se enlazan a E,

R12 es independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, y alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos);

R13 es independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, -halógeno, alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos) y -alquenilo ($C_2$-$C_7$); y

R14 es independientemente cada que se presenta -H, halógeno, o alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos).

4. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, caracterizado porque Y es -O- u -S-; R1 es hidrógeno o -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-trifluorbutilo, ciclohexilo, o 4-bromo-fenilo; R6 y R7 son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo, tert-butilo, ciclohexilo, pentilo, isopropoxi, cloro, fluoro, bromo, hidroxi, trifluorometilo, -CN, metoxi,

tertbutoxiiminometilo, 1,3-dioxan-2-ilo, hidroximetilo, formilo, hidroxiiminometilo, morfolino-4-il-metilo, 4-metilpentiloxi, y 4-pentiloxi, y en donde R6 y R7 se combinan para formar, con el fenilo al cual se enlazan, una porción de benzodioxina fusionada; R8 y R9 son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, metilo, etilo, pentilo, isopropilo, tert-butilo, trifluorometilo, acetilo, 2-metilpropilo, metoxi, ciclohexilo, aliloxi, o trifluormetoxi; R10 es hidrógeno; R11 es hidrógeno, halógeno, fenilo (substituido independientemente cada que se presenta, una vez con R8, una vez con R9, y dos veces con R14), piridinilo (substituido independientemente cada que se presenta, una vez con R8, una vez con R9, y dos veces con R14), o benzoxi (substituido dos veces con R13); R13 es hidrógeno, trifluorometilo, tertbutilo, isopropilo, cloro, fluoro, bromo, metilo, etilo, o fenilo, T es -CH-, -CR6-, o N; X es -CH- o -CR11-; D es -CH-, -CR6-, -CR11-, o N; y Q es -CH-, -CR6-, o N; R14 es hidrógeno, bromo, fluoro, metilo, tertbutilo, o isopropilo.

5. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, caracterizado porque Y es -O-.

6. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, caracterizado porque Y es -S-.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5 ó 6, caracterizado porque R1, R2, R3, R4, y R10 son -H.

8. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, caracterizado porque D, X, Q, y T son carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente).

9. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, caracterizado porque D es nitrógeno, y T, Q, y X son carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente).

10. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, caracterizado porque R6 y R7 son independientemente hidrógeno o metilo.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque X es carbono substituido con R11.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque A, G, y E son carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente).

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque R5 es alquilo($C_1$-$C_{12}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), alquenilo ($C_2$-$C_{12}$), cicloalquenilo ($C_3$-$C_{12}$), -heterocicloalquilo, alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), o cicloalquinilo ($C_3$-$C_{12}$).

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque R5 es alquilo ($C_1$-$C_{12}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), o cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$).

15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[3-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4-tert-Butil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-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;

ácido 3-{4-[(4-Bromo-fenil)-(4'-tert-butil-bifenil-4-iloxi)-metil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[2-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4-Ciclohexil-fenoxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4-benciloxi-fenoxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-[4-(1-Fenoxi-hexil)-benzoilamino]-propiónico racémico;

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;

ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[3-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

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;

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;

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;

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;

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;

ácido 3-{4-[1-(4-benciloxi-fenoxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[3-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

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

ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

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

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

ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-(4-{1-[4'-(1-Fluoro-1-metil-Etil)-bifenil-4-ilsulfanil]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-(4-{1-[4'-(1-Fluoro-1-metil-Etil)-bifenil-4-ilsulfanil]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-(4-{3-Metil-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-(4-{3-Metil-1-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-fenoxi]-butil}-benzoïlamino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-nonil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-nonil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

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;

ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-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;

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

ácido 3-(4-{3-Metil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

639 635

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

ácido 3-(4-{1-[6-(4-Trifluorometil-fenil)-piridin-3-il]-butoxi}-benzoilamino)-propiónico racémico;

ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-Butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-4,4,4-trifluoro-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-Butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-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;

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;

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-tert-Butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-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;

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;

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;

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;

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;

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;

ácido 3-{4-[1-(4-Aliloxi-fenoxi)-heptil]-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;

ácido 3-(4-{1-[4-(4-Trifluorometil-fenoxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4-Pentil-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-(4-{1-[4-(4-tert-Butil-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

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;

ácido 3-(4-{1-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

ácido 3-(4-{1-[4-(4-Etil-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

ácido 3-(4-{1-[4-(4-bromo-benciloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

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;

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;

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;

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

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

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

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

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;

ácido 3-{4-[1-(4-tert-Butil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4-tert-Butil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-tertbutil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tertbutil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

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;

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;

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;

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

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

ácido 3-(4-{1-[4-(4-Trifluorometil-fenoxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-(4-{1-[4-(4-Trifluorometil-fenoxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-Trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

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;

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;

ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-tertbutil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2(R)-hidroxi-propiónico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2(S)-hidroxi-propiónico;

ácido 3-{4-[1-(4'-Pentil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-Isobutil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

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

ácido 3-{4-[1-(4'-Acetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

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

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

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

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

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

ácido 3-{4-[1-(4'-t-butil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

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;

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;

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;

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;

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;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-Cloro-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-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;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

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;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-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;

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

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

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

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

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

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;

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

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

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

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

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;

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;

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;

ácido 3-{4-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

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

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

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;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

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;

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;

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;

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;

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

ácido 3-(4-{3-Metil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;

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;

ácido 3-(3-Fluoro-4-{3-metil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-(3-Fluoro-4-{3-metil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;

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;

ácido 3-{4-[1-(4-tert-Butil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4-tert-Butil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

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;

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;

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;

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

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

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;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

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;

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;

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;

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;

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;

ácido 3-(4-{1-[2-(tert-Butoxiimino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-(4-{1-[2-(tert-Butoxiimino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 2;

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

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;

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;

ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-3-fluoro-benzoilamino}-propiónico racémico;

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;

ácido 3-{4-[1-(2-Etil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-[4-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-benzoilamino]-propiónico;

ácido 3-[4-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-benzoilamino]-propiónico;

ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-ethil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-ethil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

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;

ácido 3-(4-{3-Metil-1-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-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-metil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico quiral, Isómero 1;

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;

ácido 3-{4-[1-(4-tert-Butil-fenoxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4-Pentil-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-(4-{1-[4-(1-Metil-1-fenil-Etil)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

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;

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-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(3-Cloro-4-metil-fenoxi)-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;

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;

ácido 3-{4-[1-(4'-Acetil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

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-dimetil-pentil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

ácido 3-(4-{4,4-Dimetil-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

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;

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;

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;

ácido 3-{3-Fluoro-4-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-cloro-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-trifluorometil-2-cloro-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

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;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-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;

ácido 3-{4-[1-(2-[1,3]Dioxan-2-il-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-(4-{1-[2-(tert-Butoxiimino-metil)-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

ácido 3-(4-{1-[2-(tert-Butoxiimino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-Etil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(2-Metil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-Isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-Etil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-acetil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-fluoro-2-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(3,5-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-Cloro-3,5-dimetil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-Cloro-3-metil-bifenil-4-iloxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

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

ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-cloro-bifenil-4-iloxi)-4,4-dimetil-pentil}-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-Isopropil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

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;

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;

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;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-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;

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;

ácido 3-{4-[3-Metil-1-(6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-Butil-6-metil-bifenil-3-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

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;

ácido 3-(4-{1-[2-(Hidroximino-metil)-4'-isopropil-bifenil-4-iloxi]-3-metil-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-Isopropil-2-morpholin-4-ylmetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-(4-{3,3-Dimetil-1-[5-metil-1-oxi-6-(4-trifluorometoxi-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico;

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;

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;

ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-benzoilamino}-2-hidroxi-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(2,4,6-tri-t-butil-fenoxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

ácido 3-(4-{4,4,4-trifluoro-1-[5-metil-6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-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;

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

ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3-metil-butil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

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

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

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

ácido 3-{4-[3-metil-1-(2,2',4'-tricloro-bifenil-4-iloxi)-butil]-benzoilamino}-propiónico, isómero 2;

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

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

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[5-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[5-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-5-metil-hexil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-5-metil-hexil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-(4-{5-metil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-hexil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

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;

ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-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;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-iloxi)-5-metil-hexil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-5,5,5-trifluoro-pentil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-(4-{1-[6-(4-tert-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-5,5,5-trifluoro-pentil}-benzoilamino)-propiónico, Isómero 2;

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

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

ácido 3-{4-[(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-ciclohexil-metil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-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;

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;

ácido 3-(4-{5,5,5-trifluoro-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

ácido 3-(4-{[6-(4-tert-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil-metil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

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;

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;

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;

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;

ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-isopropil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-{4-[(4'-tert-butil-bifenil-4-iloxi)-ciclohexil-metil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

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;

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;

ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(3'-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

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;

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;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico, isómero 2;

ácido 3-{4-[1-(4-Etil-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;

ácido 3-(4-{1-[4-(4-metil-pentiloxi)-fenoxi]-heptil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4-pentiloxi-fenoxi)-heptil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

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;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-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;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico, Isómero 2;

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;

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;

ácido 3-{4-[5,5,5-trifluoro-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

ácido 3-{4-[1-(4'-tert-butil-bifenil-4-iloxi)-5,5,5-trifluoro-pentil]-benzoilamino}-propiónico racémico;

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;

ácido 3-(4-{1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-pentil}-benzoilamino)-propiónico racémico;

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;

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, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. La composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-15 y un portador farmacéuticamente aceptable.

17. Un método para inhibir el receptor de glucagón en un mamífero, caracterizado porque comprende administrar a un

mamífero que necesite del mismo una dosis para inhibir el receptor de glucagón de un compuesto de la fórmula I, o una sal del mismo como se describe en la reivindicación 1.

18. Un método para reducir la selectividad del nivel glicémico en un mamífero caracterizado porque comprende administrar a un mamífero que necesite del mismo una dosis para inhibir el receptor de glucagón de un compuesto de la fórmula I, o una sal del mismo, como se describe en la reivindicación 1.

19. Un método para tratamiento de un diabético u otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón, caracterizado porque comprende administrar a un mamífero que necesite de tal tratamiento o prevención una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-15.

20. Un método para tratamiento de un diabético u otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón, caracterizado porque comprende administrar a un mamífero que necesite de tal tratamiento o prevención una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16.

21. Un método para tratamiento de un trastorno o enfermedad, caracterizado porque la inhibición del receptor de glucagón tiene efecto benéfico el cual comprende administrar al sujeto que necesite de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-15.

22. Un método para tratamiento o prevención de un trastorno o enfermedad, caracterizado porque la inhibición del receptor de glucagón tiene un efecto benéfico el cual comprende administrar a el sujeto que necesite de tal tratamiento o prevención una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16.

23. El compuesto de la fórmula I, o una sal del mismo, como se reivindica de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-15, caracterizado porque se usa en un diabético u otro glucagón relacionado con un trastorno metabólico.

24. El uso de un compuesto de la fórmula I, o una sal del mismo, de conformidad como se reivindica en cualesquiera de las reivindicaciones 1-15, para la manufactura de un

medicamento para el tratamiento de un diabético u otro glucagón relacionado con un trastorno metabólico.

679 675

## RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención describe novedosos compuestos de la fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, los cuales tienen un antagonista del receptor de glucagón u actividad agonista inversa, así como métodos para preparar tales compuestos. En otra modalidad, la invención describe composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la fórmula I así como los métodos de uso de estos compuestos y composiciones para tratar diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con el glucagón y similares.

680 676

# PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

| Applicant's or agent's file reference | FOR FURTHER ACTION | see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below. |
|---|---|---|
| X-16673 | | |
| International application No | International filing date *(day/month/year)* | (Earliest) Priority Date *(day/month/year)* |
| PCT/US2005/019901 | 08/06/2005 | 14/06/2004 |
| Applicant | | |
| ELI LILLY AND COMPANY | | |

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item
      [ ] The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b))
   b [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I
2. [ ] Certain claims were found unsearchable (See Box II).
3. [X] Unity of invention is lacking (see Box III).
4. With regard to the title,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:
5. With regard to the abstract,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant.
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.
6. With regard to the drawings,
   a the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant.
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/019901

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C323/60 C07C235/42 C07D213/62 A61P3/10 A61K31/197

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No |
|---|---|---|
| A | WO 03/048109 A (NOVO NORDISK A/S)<br>12 June 2003 (2003-06-12)<br>claims | 1 |
| A | WO 2004/002480 A (NOVO NORDISK A/S)<br>8 January 2004 (2004-01-08)<br>claims | 1 |
| A | KURUKULASURIYA ET AL: "Biaryl amide glucagon receptor antagonists"<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB,<br>vol. 14, no. 9, 2004, pages 2047-2050,<br>XP002339903<br>ISSN: 0960-894X<br>the whole document | 1 |

☐ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 10 November 2005 | 18/11/2005 |

| Name and mailing address of the ISA | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Bedel, C |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/019901

## Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons.

1 [X] Claims Nos.: 17-22
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 17-22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/019901

| Patent document cited in search report | Publicabon date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| WO 03048109 A | 12-06-2003 | AU 2002365622 A1 | 17-06-2003 |
| | | EP 1463715 A1 | 06-10-2004 |
| | | JP 2005511683 T | 28-04-2005 |
| WO 2004002480 A | 08-01-2004 | AU 2003233780 A1 | 19-01-2004 |
| | | EP 1519723 A1 | 06-04-2005 |

# PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To.

see form PCT/ISA/220

PCT

## WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

X 16673

| Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet) | 14 Apr 2006 |
|---|---|
| Applicant's or agent's file reference<br>see form PCT/ISA/220 | **FOR FURTHER ACTION**<br>See paragraph 2 below |

| International application No | International filing date *(day/month/year)* | Priority date *(day/month/year)* |
|---|---|---|
| PCT/US2005/019901 | 08.06 2005 | 14 06 2004 |

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07C323/60, C07C235/42, C07D213/62, A61P3/10, A61K31/197

Applicant
ELI LILLY AND COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items

- ☒ Box No I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No V Reasoned statement under Rule 43*bis* 1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No VIII Certain observations on the international application

2 **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66 1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220

3 For further details, see notes to Form PCT/ISA/220

| Name and mailing address of the ISA | Authorized Officer |
|---|---|
| European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel +49 89 2399 - 0 Tx 523656 epmu d<br>Fax +49 89 2399 - 4465 | Bedel, C<br>Telephone No +49 89 2399-2506 |

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (January 2004)

**WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/US2005/019901

**Box No. I Basis of the opinion**

1 With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item

☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23 1(b))

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of

a type of material

☐ a sequence listing

☐ table(s) related to the sequence listing

b format of material.

☐ in written format

☐ in computer readable form

c time of filing/furnishing

☐ contained in the international application as filed

☐ filed together with the international application in computer readable form

☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished

4 Additional comments:

682
686

**Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application,

☒ claims Nos 17-22

because

☒ the said international application, or the said claims Nos 17-22 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination *(specify)*

**see separate sheet**

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*

☐ the claims, or said claims Nos are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that

the written form
- ☐ has not been furnished
- ☐ does not comply with the standard

the computer readable form
- ☐ has not been furnished
- ☐ does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions

☐ See separate sheet for further details

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

| | | | |
|---|---|---|---|
| Novelty (N) | Yes | Claims | 1-24 |
| | No. | Claims | |
| Inventive step (IS) | Yes: | Claims | 1-24 |
| | No | Claims | |
| Industrial applicability (IA) | Yes | Claims | 1-16,23,24 |
| | No | Claims | |

2 Citations and explanations

**see separate sheet**

Claims 17-22 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67 1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT)

For the assessment of the present claims 17-22 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment

Reference is made to the following documents:

D1: WO 03/048109 A (NOVO NORDISK A/S) 12 June 2003 (2003-06-12)
D2: WO 2004/002480 A (NOVO NORDISK A/S) 8 January 2004 (2004-01-08)
D3: KURUKULASURIYA ET AL: "Biaryl amide glucagon receptor antagonists" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 14, no. 9, 2004, pages 2047-2050, XP002339903 ISSN: 0960-894X

The 3 above mentioned documents disclose compounds which have an effect as glucagon receptor antagonists as in the present application. None of the presently claimed compounds overlap with the domains disclosed in these documents. Their differ essentially by the linker linking together the aryl moieties:
- in D1 the linker is an ethyl amide (for the structurally closest compounds, see table p. 156-188).
- in D2, it is an ethylene (see p.176-187) or a tertiary amine group (see p.154-171)
- in D3, it is methylene-urea group.

The linker is a methyl-ether or a methyl-thioether in the present application.

The subject-matter of claims 1-24 seems to be novel (article 33(2) PCT).

The technical problem that the present application intends to solve is to provide alternative glucagon receptor antagonists.
This problem is convincingly solved by providing the compounds of formula (I) which differ from the closest prior art D1-D3 by a methyl-ether or a methyl-thioether linker between the aryl moieties (see biological tests on p.212).

This solution is not disclosed nor suggested in the available prior art. The skilled person would have found no hint to look in that direction in order to develop alternative glucagon receptor antagonists.

Further remark :

The closest prior art D1-D3 should cited and briefly commented.

690

# OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-122207- -00000-0000
Fec: 2005-12-04 17:10:05 Dep: 2020 NUEVAS CREACIONES
Tra: 11 PATENTES II
Cla: 379 FASE NACIONAL II
Act: 411 PRESENTACION Folios: 525

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**
**PCT**
**ENTRADA EN FASE NACIONAL**

**SOLICITUD DE:**

(1) [X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

**(2) SOLICITANTE (71)**

Nombre: ELI-LILLY AND COMPANY
Dirección: Lilly Corporate Center, Indianapolis Indiana 46285 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

**(3) REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 Nº. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

**(4) INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

**(5) PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/019901 Fecha Junio 8, 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/123668 A1 Fecha Diciembre 29, 2005

**(6)** Título (54) ANTAGONISTAS DE RECEPTOR DE GLUCAGON, PREPARACION Y USOS TERAPEUTICOS.

**(7) Clasificación Internacional (51)** C07D 323/60, 235/42, C07D 213/62, A61P 3/10, A61K 31/197.

**(8) Prioridad** SI [X] NO [ ]

| (33) País de Origen | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
|---|---|---|
| US | Junio 14, 2004 | 60/579 362 |
| | | |
| | | |
| | | |

**(9) Comprobante de pago No.** 06 – 91.054 **Fecha** Noviembre 28, 2006

LISTA DE INVENTORES PCT/US2005/019901

Scott Eugene CONNER
8426 Carefree Circle
Indianapolis, Indiana 46236
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Isabel Cristina GONZALEZ VALCARCEL
410 North Meridian, Apartment 815
Indianapolis, Indiana 46204
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Jason Eric LAMAR
6305 East Pleasant Run Parkway South Drive
Indianapolis, Indiana 46219
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

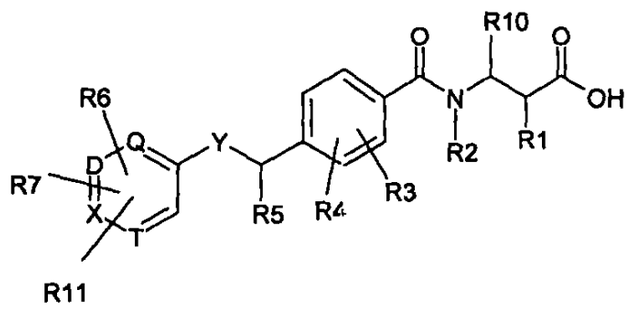
Guoxin ZHU
9972 Parkshore Drive
Noblesville, Indiana 46060
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

Jianke LI
7838 Red Clover Drive
Indianapolis, Indiana 46227
Estados Unidos de América
Nacionalidad: China P.R.

692 674

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto representado estructuralmente por la fórmula I:




(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo caracterizado porque:

Y es -O- u -S-;

Q, D, X, y T independientemente representan carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente), o nitrógeno (opcionalmente substituido con oxígeno), con la condición de que no más de dos de Q, D, X, y T son nitrógeno;

R1 es -H, -OH, o -halógeno;

R2 es -H o alquilo ($C_1$-$C_3$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos);

R3 y R4 son independientemente

-H, -halógeno, -CN, -OH, alcoxi ($C_1$-$C_7$), alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), o alquenilo ($C_2$-$C_7$);

R5 se selecciona del grupo que consiste de

-H, alquilo ($C_1$-$C_{12}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -arilo, -aril-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -alquenilo ($C_2$-$C_{12}$), -cicloalquenilo ($C_3$-$C_{12}$), -heterocicloalquilo, -aril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -heteroaril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), -cicloalquinilo ($C_3$-$C_{12}$), -aril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), y -heteroaril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), y en donde -alquilo ($C_1$-$C_{12}$), cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -arilo, aril-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo ($C_1$-$C_{12}$), -heterocicloalquilo, alquenilo ($C_2$-$C_{12}$), cicloalquenilo ($C_3$-$C_{12}$), -aril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), heteroaril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), -cicloalquinilo ($C_3$-$C_{12}$), aril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), -heteroaril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), son cada uno opcionalmente substituido con desde uno hasta tres substituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), -alquilo($C_1$-$C_7$)-COOR12, alcoxi($C_1$-$C_7$), -cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -

694 676

$OS(O)_2R12$, $-N(R12)_2$, $-NR12C(O)R12$, $-NR12SO_2R12$, $-SR12$, $-S(O)R12$, $-S(O)_2R12$, y $-S(O)_2N(R12)_2$;

R6 y R7 son independientemente cada que se presentan seleccionados del grupo que consiste de -H, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi ($C_1$-$C_7$), -alquenilo ($C_2$-$C_7$), -alquilo ($C_1$-$C_{10}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), -cicloalquilo ($C_3$-$C_{12}$), tert-butoxiiminometilo, 1,3-dioxan-2-ilo, hidroximetilo, formilo, hidroxiiminometilo, morfilino-4-il-metilo, 4-metilpentiloxi, y pentiloxi;

con la condición sin embargo que en donde D es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a D, y con la condición que en donde T es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a T, y con la condición que en donde Q es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a Q, y con la condición que en donde X es nitrógeno, luego R6 ó R7 no se enlazan a X;

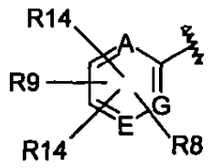
en donde R6 y R7 pueden opcionalmente formar un anillo de seis miembros con los átomos a los cuales se enlaza, y el anillo formado puede opcionalmente contener hasta dos oxígenos, y además el anillo formado puede opcionalmente ser substituido con hasta cuatro halógenos;

R8 y R9 son independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), -alcoxi ($C_1$-$C_7$), -cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -arilo, -aril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -

heteroarilo, -heteroaril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -ariloxi, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -$NR12SO_2$R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, -Oalquenilo ($C_2$-$C_7$), y -$S(O)_2N(R12)_2$; y en donde -alquilo ($C_1$-$C_7$), -alcoxi ($C_1$-$C_7$), -cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -arilo, -aril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -ariloxi, y -Oalquenilo ($C_2$-$C_7$) son cada uno opcionalmente substituido con desde uno hasta tres substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo ($C_1$-$C_7$), -alquilo-($C_1$-$C_7$)C(O)OR12, -alcoxilo ($C_1$-$C_7$), -cicloalquilo ($C_3$-$C_7$), -heterocicloalquilo, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -$NR12SO_2R12$, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$;

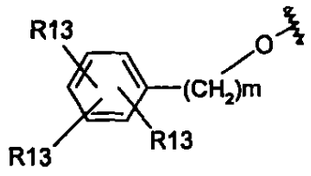
R10 se selecciona del grupo que consiste de -H, halógeno, -alquilo ($C_1$-$C_{12}$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), -cicloalquilo, -arilo, -aril-alquilo ($C_1$-$C_7$), -heteroarilo, -heteroarilo -alquilo ($C_1$-$C_7$), -alquenilo ($C_2$-$C_{12}$), -cicloalquenilo ($C_3$-$C_{12}$), -aril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -heteroaril-alquenilo ($C_2$-$C_{10}$), -alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), -cicloalquinilo ($C_3$-$C_{12}$), -aril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$), y -heteroaril-alquinilo ($C_2$-$C_{12}$);

R11 es independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -H, -halógeno,

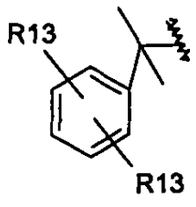



, en donde la marca en zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora, en donde A, G, y E independientemente representan carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente) o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G, y E son nitrógeno;

con la condición sin embargo que en donde A es nitrógeno, luego R8, R9, y R14 no se enlazan a A, y con la condición que en donde G es nitrógeno, luego R8, R9, y R14 no se enlazan a G, y con la condición que en donde E es nitrógeno, luego R8, R9, y R14 no se enlazan a E,




, en donde la marca en zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora, en donde m es un entero de 0, 1, 2, ó 3, y cuando m es 0, luego $(CH_2)m$ es un enlace, y




, en donde la marca en zig-zag muestra el punto de enlace a la molécula precursora,

con la condición sin embargo que en donde D es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a D, y con la condición que en donde T es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a T, y con la condición que en donde Q es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a Q, y con la condición que en donde X es nitrógeno, luego R11 no se enlaza a X;

R12 es independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), y -arilo;

R13 es independientemente cada que se presenta seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, -halógeno, alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), fenilo, y -alquenilo ($C_2$-$C_7$); y

R14 es independientemente cada que se presenta -H, halógeno, o alquilo ($C_1$-$C_7$) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos).

2. El compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

Y es -O- u -S-;

Q, D, X, y T independientemente representan carbono (substituido con hidrógeno o los substituyentes opcionales como se indica en la presente), o nitrógeno con la condición de que no más de dos de Q, D, X, y T son nitrógeno;

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-122207- -00000-0000
Fec 2006-12-04 17 10 05 Dep 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Eve 379 FASENACIONALII
Act 411 PRESENTACION _ Folios 585

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

690

# REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
# PCT

PATENTE DE INVENCION [ ✓ ] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ✓ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ✓ ]
- Descripción de la invención [ ✓ ]
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ✓ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ✓ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 04 DIC. 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

649

# REPUBLICA DE COLOMBIA
# SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
ELI LILLY AND COMPANY

| | | |
|---|---|---|
| REFERENCIA | Radicación No. | 06 122207 |
| | Solicitud internacional | PCT/US2005/019901 |
| | Fecha inicio fase nacional | 14/01/2007 |
| | Trámite | 11 |
| | Evento | 379 |
| | Actuación | 430 |
| | Oficio No. | 1495 |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. Debe aclarar el nombre de los inventores por cuanto los aportados en el petitorio fase nacional no coinciden con los documentos de publicación internacional.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 12 FEB. 2007
lerazo