07-81851

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Organizacion CSA Ltda

07-81851

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

TITULO: ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUCAGON, PREPARACIONES Y USOS TERAPEUTICOS

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

IPC: A 61 K 31/381 C07D 333/24
A 61 P 3/10

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

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTA 10 de Agosto de 2001

P2007/0618

592; 30.05.04 20

SS

OLARTE R...

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-081851- -00000-0000
Fecha: 2007-08-10 16:22:15 Dep: 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folios: 690

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

11 SEP 2007 **P2007/000119**

SOLICITUD DE:

(1)

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

[X] Capítulo I. [ ] 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/US2006/004461 Fecha Febrero 9 de 2006
Publicación Internacional No. WO 2006/086488 Fecha Agosto 17, 2006

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

(7) **Clasificación Internacional (51)** B60K7/00

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

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Febrero 11, 2005	60/652.492

(9) **Comprobante de pago No.** 07- 63.786 **Fecha** 8 de agosto de 2007

(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

LISTA DE INVENTORES PCT/US2006/004461

Mark Donald CHAPPELL
541 Pitney Drive
Noblesville, Indiana 46062
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estados Unidos de América

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

Allie Edward TRIPP
219 Byrkit Street
Indianapolis, Indiana 46217
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estados Unidos de América

Guoxin ZHU
No. 10 Building
965 Halei Road
Pudong New Area
Shanghai 201203
P. R. of China
Nacionalidad: China

NIT : 8001760

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-081851- -00000-0000
Fecha: 2007-08-10 16:22:15 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTE INTI Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 690

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 7 - 63,786
FECHA : AGOSTO 8 DE 2007

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	68289256	08/08/2007	3,856,000.00

***** 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	482,000.00
		TOTAL : $	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

?IBO DE CAJA AFLICADO AL ASUNTO 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
Traductora e Intérprete Oficial
Inglés - 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 - Inglés
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

7

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

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

El suscrito,

ELI LILLY AND COMPANY

domiciliado en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

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

Notarial Certification

On this date,
/ 7 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):

NOTARY PUBLIC SEAL INDIANA

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

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

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 legitima.

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
17 August 2006 (17.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/086488 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/US2006/004461

(22) International Filing Date: 9 February 2006 (09.02.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/652,492 11 February 2005 (11.02.2005) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **CHAPPELL, Mark, Donald** [US/US]; 541 Pitney Drive, Noblesville, Indiana 46062 (US). **CONNER, Scott, Eugene** [US/US]; 8426 Carefree Circle, Indianapolis, Indiana 46236 (US). **TRIPP, Allie, Edward** [US/US]; 219 Byrkit Street, Indianapolis, Indiana 46217 (US). **ZHU, Guoxin** [US/CN]; Shanghai ChemExplorer Co., Ltd., No. 10 Building, 965 Halei Road, Pudong New Area, Shanghai 201203 (CN).

(74) Agents: **WOOD, Dan, L.** et al.; Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 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, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, 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, LV, 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))*

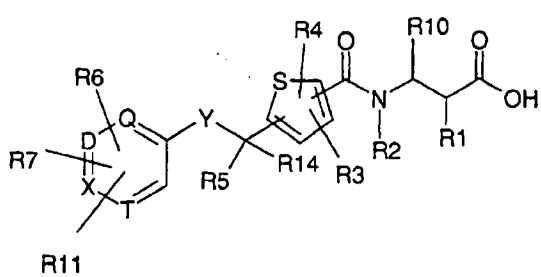
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

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



(I)

(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 of using these compounds and intermediates and 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 2006/086488 A2

GLUCAGON RECEPTOR ANTAGONISTS, PREPARATION AND THERAPEUTIC USES

This patent application claims the benefit of United States Provisional Patent Application No. 60/65249 filed February 11, 2005.

This invention relates to compounds that are antagonists of the action of glucagon on the glucagon receptor, or inverse agonists of the glucagon receptor, and to pharmaceutical compositions thereof, and to the uses of these compounds and compositions in the treatment of the human or animal body. The invention also relates to intermediates and methods of making the glucagon antagonists, inverse agonists, and pharmaceutical compositions thereof. 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 blood glucose. 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. Native glucagon is a 29 amino acid peptide and 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, in vitro 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

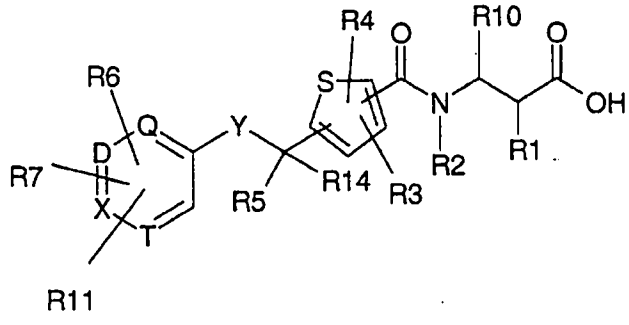
with type 1 or type 2 diabetes, absolute or relative elevated glucagon levels have been shown to contribute to the hyperglycemic state. Both in healthy control animals as well as in animal models of type 1 and type 2 diabetes, removal of circulating glucagon with selective and specific antibodies has 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 prevent or inhibit constituitive, or glucagon-induced, glucagon receptor mediated responses.

Several publications disclose peptides that are stated to act as glucagon antagonists. Probably, the most thoroughly characterized antagonist is DesHis^{1}[Glu^{9}]-glucagon amide (Unson et al., Peptides 10, 1171 (1989); Post et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 1662 (1993)). Other antagonists are DesHis^{1}, Phe^{6}[Glu^{9}]-glucagon amide (Azizh et al., Bioorganic & Medicinal Chem. Lett. 16, 1849 (1995)) and NLeu^{9},Ala^{11,16}-glucagon amide (Unson et al., J. Biol. Chem. 269 (17), 12548 (1994)). 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 improved treatments 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-, -S-, or $-O-CH_2-$;

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 -hydrogen, -OH, or -halogen;

R2 is -hydrogen, or -(C_1-C_3) alkyl;

R3 and R4 are independently at each occurrence -hydrogen, -halogen, -CN, -(C_1-C_7) alkoxy, -(C_1-C_7) alkyl, or -(C_2-C_7) alkenyl;

R5 and R14 are independently

-hydrogen, -(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl-(C_1-C_{12}) alkyl, -phenyl, -phenyl-phenyl-(C_1-C_{12})alkyl, -phenyl-(C_3-C_{12})cycloalkyl, -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, -heterocycloalkyl-(C_1-C_{12})alkyl, -aryl-(C_2-C_{10})alkenyl, -heteroaryl-(C_2-C_{10})alkenyl, -(C_2-C_{12})alkynyl, -(C_8-C_{12})cycloalkynyl, -aryl-(C_2-C_{12})alkynyl, or -heteroaryl-(C_2-C_{12})alkynyl,

wherein -(C_1-C_{12})alkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl, -phenyl, -phenyl-phenyl-(C_1-C_{12})alkyl, -phenyl-(C_3-C_{12})cycloalkyl, -aryl, -aryl-(C_1-C_{12})alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl-(C_1-C_{12})alkyl, -heterocycloalkyl, -heterocycloalkyl-(C_1-C_{12})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_8-C_{12}) cycloalkynyl, -aryl-(C_2-C_{12})alkynyl, or -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 -$S(O)_2N(R12)_2$;

wherein optionally R5 and R14 may form a four, five, or six membered ring with the atom to which they are attached, and the ring so formed may optionally include one or two double bonds, and optionally may be substituted with up to four halogens.

R6 and R7 are independently

-hydrogen, -halogen, -hydroxy, -CN, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_2-C_7)alkenyl, -(C_1-C_7)alkyl, -aryl, -heteroaryl, -(C_3-C_7)cycloalkyl, or -(C_3-C_7)heterocycloalkyl,

wherein -(C_2-C_7)alkenyl , -(C_1-C_7)alkyl, -(C_1-C_7) alkoxy, -aryl; -heteroaryl, -(C_3-C_7)cycloalkyl, -(C_3-C_7)heterocycloalkyl, 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)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, -C(O)NR12R12, -$NR12SO_2$R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, and -$S(O)_2N(R12)_2$;

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;

and 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

-hydrogen, -hydroxy, -CN, -nitro, -halo, -(C_1-C_7)alkyl, -CF_3, -(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, -N R12SO$_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)$_2$ R12, or -S(O)$_2$N(R12)$_2$;

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, -C(O)NR12R12, -NR12SO$_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)$_2$R12, and -S(O)$_2$N(R12)$_2$;

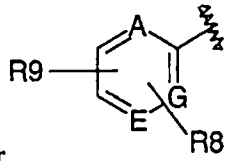
R10 is independently

-hydrogen, -halogen, -(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_8-C_{12})cycloalkynyl, -aryl-(C_2-C_{12})alkynyl, or -heteroaryl-(C_2-C_{12})alkynyl,

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_8-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, -(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)$_2$N(R12)$_2$;

R11 is independently at each occurrence

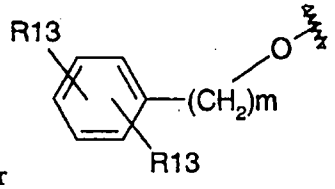
-hydrogen;



or , wherein the zig-zag mark represents the point of attachment to the R11 position in formula I,

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;



or , wherein the zig-zag mark represents the point of attachment to the R11 position in formula I, wherein m is an integer of 0, 1, 2, or 3, and when m is 0 then $(CH_2)m$ 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 –hydrogen or -(C_1-C_7) alkyl;

R13 is independently at each occurrence -hydrogen, -halogen, -(C_1-C_7) alkyl, -CF_3, -OCF_3, or -(C_2-C_7)alkenyl

wherein -(C_1-C_7) alkyl, -(C_2-C_7)alkenyl are each optionally substituted once with substituents independently selected from the group consisting of -CF_3, -OCF_3.

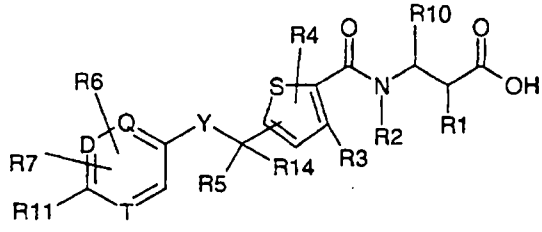
DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides compounds and pharmaceutical compositions that are useful as glucagon receptor antagonists or inverse agonists. In another aspect the present invention provides compounds that are selective antagonists or inverse agonists of the glucagon receptor over the GLP-1 receptor. In yet another aspect, the present

invention provides compounds, pharmaceutical compositions, and methods useful in the treatment of diabetic and other glucagon related metabolic disorders, and other disorders associated with glucagon receptor. In another aspect the present invention provides novel intermediates useful in preparation of the glucagon receptor antagonists of the invention.

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 as indicated herein.

In a preferred embodiment, the present invention provides a compound structurally represented by Formula Ia:



(Ia)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

Y is -O-, -S-, or $-O-CH_2-$;

Q, D, and T independently represent carbon or nitrogen, provided that no more than two of Q, D, and T are nitrogen;

R1 is -hydrogen, or -OH;

R2 is –hydrogen;

R3 and R4 are independently at each occurrence -hydrogen, or -halogen;

R5 and R14 are independently

-hydrogen, $-(C_1-C_{12})$ alkyl, $-(C_3-C_{12})$cycloalkyl, $-(C_3-C_{12})$cycloalkyl-(C_1-C_{12}) alkyl, $-(C_2-C_{12})$alkenyl, $-(C_3-C_{12})$cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -heterocycloalkyl-(C_1-C_{12})alkyl, $-(C_2-C_{12})$alkynyl, or $-(C_8-C_{12})$cycloalkynyl;

wherein $-(C_1-C_{12})$ alkyl, $-(C_3-C_{12})$cycloalkyl, $-(C_3-C_{12})$cycloalkyl-(C_1-C_{12}) alkyl, $-(C_2-C_{12})$alkenyl, $-(C_3-C_{12})$cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -heterocycloalkyl-$(C_1-$

C_{12})alkyl, -(C_2-C_{12})alkynyl, or -(C_8-C_{12})cycloalkynyl are each optionally substituted with one to three halogens;

wherein optionally R5 and R14 may form a four, five, or six membered ring with the atom to which they are attached, and the ring so formed may optionally include one or two double bonds, and optionally may be substituted with up to three halogens.

R6 and R7 are independently

-hydrogen, -halogen, -hydroxy, -CN, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_2-C_7)alkenyl, -(C_1-C_7)alkyl, -(C_3-C_7)cycloalkyl, or -(C_3-C_7)heterocycloalkyl,

wherein -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_2-C_7)alkenyl, -(C_1-C_7)alkyl, -(C_3-C_7)cycloalkyl, or -(C_3-C_7)heterocycloalkyl, are each optionally substituted with one to three halogens;

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 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

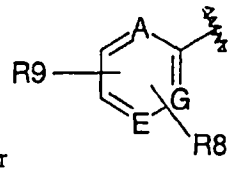
-hydrogen, -hydroxy, -CN, -nitro, -halo, -(C_1-C_7)alkyl, -CF_3, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_3-C_7)cycloalkyl, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O) R12, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, or -$S(O)_2N(R12)_2$;

wherein -(C_1-C_7)alkyl, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_3-C_7)cycloalkyl, are each optionally substituted with from one to three halogens;

R10 is independently -hydrogen;

R11 is independently at each occurrence

-hydrogen;



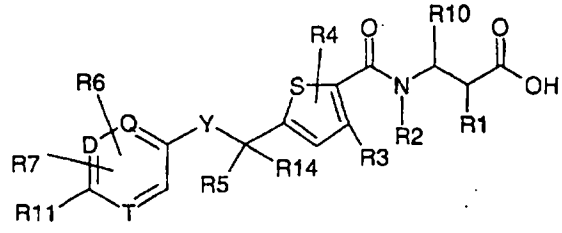
or , wherein the zig-zag mark represents the point of attachment to the R11 position in formula I;

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; and

R12 is independently at each occurrence –hydrogen or -(C_1-C_7) alkyl.

In another preferred embodiment, the present invention provides a compound structurally represented by Formula Ib:



(Ib)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

Y is -O-, -S-, or –O-CH_2-;

Q, D, and T independently represent carbon or nitrogen, provided that no more than two of Q, D, and T are nitrogen;

R1 is -hydrogen, or -OH;

R2 is –hydrogen;

R3 and R4 are -hydrogen;

R5 and R14 are independently

-hydrogen, -(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl-(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_2-C_{12})alkenyl, -(C_3-C_{12})cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -heterocycloalkyl-(C_1-C_{12})alkyl, -(C_2-C_{12})alkynyl, or -(C_8-C_{12})cycloalkynyl;

wherein -(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl-(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_2-C_{12})alkenyl, -(C_3-C_{12})cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -heterocycloalkyl-(C_1-

C_{12})alkyl, -(C_2-C_{12})alkynyl, or -(C_8-C_{12})cycloalkynyl are each optionally substituted with one to three halogens;

wherein optionally R5 and R14 may form a four, five, or six membered ring with the atom to which they are attached, and the ring so formed may optionally include one or two double bonds, and optionally may be substituted with up to three halogens.

R6 and R7 are independently

-hydrogen, -halogen, -hydroxy, -CN, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_2-C_7)alkenyl, -(C_1-C_7)alkyl, -(C_3-C_7)cycloalkyl, or -(C_3-C_7)heterocycloalkyl,

wherein -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_2-C_7)alkenyl, -(C_1-C_7)alkyl, -(C_3-C_7)cycloalkyl, or -(C_3-C_7)heterocycloalkyl, are each optionally substituted with one to three halogens;

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 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

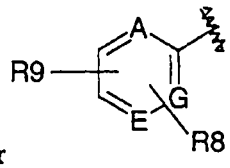
-hydrogen, -hydroxy, -CN, -nitro, -halo, -(C_1-C_7)alkyl, -CF_3, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_3-C_7)cycloalkyl, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O) R12, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, or -$S(O)_2N(R12)_2$;

wherein -(C_1-C_7)alkyl, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_3-C_7)cycloalkyl, are each optionally substituted with from one to three halogens;

R10 is independently -hydrogen;

R11 is independently at each occurrence

-hydrogen;



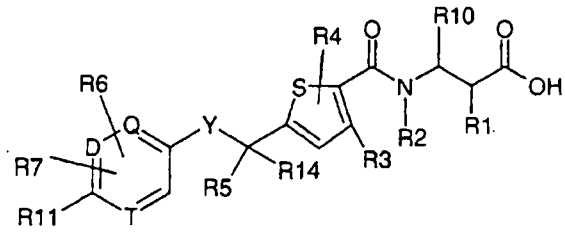
or , wherein the zig-zag mark represents the point of attachment to the R11 position in formula I;

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; and

R12 is independently at each occurrence –hydrogen or -(C_1-C_7) alkyl.

In another preferred embodiment, the present invention provides a compound structurally represented by Formula Ic;



(Ic)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

Y is -O-, -S-, or –O-CH_2-;

Q, D, and T are carbon;

R1 is -hydrogen;

R2 is –hydrogen;

R3 and R4 are -hydrogen;

R5 is hydrogen;

R14 is

-(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl-(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_2-C_{12})alkenyl, -(C_3-C_{12})cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -heterocycloalkyl-(C_1-C_{12})alkyl, -(C_2-C_{12})alkynyl, or -(C_8-C_{12})cycloalkynyl;

wherein -(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl-(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_2-C_{12})alkenyl, -(C_3-C_{12})cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -heterocycloalkyl-(C_1-

C_{12})alkyl, -(C_2-C_{12})alkynyl, or -(C_8-C_{12})cycloalkynyl are each optionally substituted with one to three halogens;

R6 and R7 are independently

-hydrogen, -halogen, -hydroxy, -CN, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_2-C_7)alkenyl, -(C_1-C_7)alkyl, -(C_3-C_7)cycloalkyl, or -(C_3-C_7)heterocycloalkyl,

wherein -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_2-C_7)alkenyl, -(C_1-C_7)alkyl, -(C_3-C_7)cycloalkyl, or -(C_3-C_7)heterocycloalkyl, are each optionally substituted with one to three halogens;

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 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;

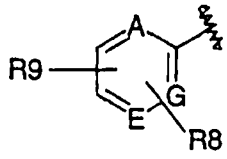
R8 and R9 are independently at each occurrence

-hydrogen, -hydroxy, -CN, -nitro, -halo, -(C_1-C_7)alkyl, -CF_3, -(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, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, or -$S(O)_2N(R12)_2$;

wherein -(C_1-C_7)alkyl, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_3-C_7)cycloalkyl, are each optionally substituted with from one to three halogens;

R10 is independently -hydrogen;

R11 is independently at each occurrence



, wherein the zig-zag mark represents the point of attachment to the R11 position in formula I;

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; and

R12 is independently at each occurrence –hydrogen or -(C_1-C_7) alkyl.

Other embodiments of the invention are provided wherein each of the embodiments described herein above is further narrowed as described in the following preferences. Specifically, each of the preferences below is independently combined with each of the embodiments above, and the particular combination provides another embodiment in which the variable indicated in the preference is narrowed according to the preference.

Preferably Y is -O-. Preferably Y is -S-. Preferably Y is –O-CH_2-. Preferably Q, D, X, and T independently represent carbon. Preferably X is carbon and R11 is attached to X. Preferably one of are nitrogen. Preferably T is nitrogen. Preferably two of Q, D, and T are nitrogen.

Preferably R1 is -hydrogen, or –OH. Preferably R1 is -hydrogen. Preferably R1 is –OH. Preferably R2 is –hydrogen. Preferably R3 and R4 are –hydrogen. Preferably R3 halogen and R4 is –hydrogen.

Preferably R5 is -(C_1-C_8) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens). Preferably R5 is ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tertbutyl, 3-methyl-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-methylpropyl, 4-methylpentyl, 2,2-dimethylpropyl, 3,3,3-trifluoropropyl, or 4,4,4-trifluorbutyl. Preferably R5 is isopropyl, butyl, tertbutyl, 3-methyl-butyl, pentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-methylpropyl, 4-methylpentyl, 2,2-dimethylpropyl, 3-trifluoropropyl, or 4,4,4-trifluorbutyl. Preferably R5 is isopropyl, 3-methyl-butyl, trifluoropropyl, or 4,4,4-trifluorbutyl.

Preferably R5 is -(C_3-C_7)cycloalkyl. Preferably R5 is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl. Preferably R5 is cyclopropyl. Preferably R5 is cyclobutyl. Preferably R5 is cyclopentyl. Preferably R5 is cyclohexyl.

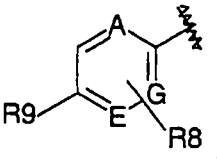
Preferably R5 is -(C_1-C_6)alkyl-(C_3-C_7)cycloalkyl. Preferably R5 is -(C_1-C_3)alkyl-(C_3-C_6)cycloalkyl. Preferably R5 is -(C_1-C_3)alkyl-cyclopropyl. Preferably R5 is -(C_1-C_3)alkyl-cyclobutyl. Preferably R5 is -(C_1-C_3)alkyl-cyclopentyl. Preferably R5 is -(C_1-C_3)alkyl-cyclohexyl.

Preferably R5 is -(C_3-C_7)cycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens). Preferably R5 is -cyclopropyl-(C_1-C_6)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens). Preferably R5 is -cyclobutyl-(C_1-C_6)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens). Preferably R5 is -cyclopentyl-(C_1-C_6)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens). Preferably R5 is -cyclohexyl-(C_1-C_6)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens).

Preferably R6 is -H, -halogen, -hydroxy, hydroxymethyl, or -(C_1-C_6)alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens). Preferably R6 is -H, -halogen, or -(C_1-C_3)alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens). Preferably R6 is -H, -halogen, or -CH_3. Preferably R6 is –H. Preferably R6 is fluorine, chlorine, or bromine. Preferably R6 is -CH_3.

Preferably R7 is -H, -halogen, -hydroxy, hydroxymethyl, or -(C_1-C_6)alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens). Preferably R7 is -H, -halogen, or -(C_1-C_3)alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens). Preferably R7 is -H, -halogen, or -CH_3. Preferably R7 is –H. Preferably R7 is fluorine, chlorine, or bromine. Preferably R7 is -CH_3.

Preferably R6 and R7 are –H. Preferably R6 is halogen and R7 is –H. Preferably R6 is –H and R7 is -CH_3. Preferably R6 and R7 are -CH_3. Preferably R6 and R7 are -CH_3 and are attached to D and T respectively.

Preferably R11 is 

, wherein the zig-zag mark represents the point of attachment to the R11 position in formula I; wherein A, G, and E are carbon.

Preferably R8 is -halogen, -(C_1-C_6)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens), or -(C_1-C_6)alkoxy. Preferably R8 is -H or -halogen. Preferably R8 is -H. Preferably R9 is -(C_1-C_6) alkyl (optionally substituted with 1 to 3 halogens). Preferably R9 is methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tertbutyl, trifluoromethyl, 3-methyl-butyl, pentyl, hexyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-methylpropyl, 4-methylpentyl, 2,2-dimethylpropyl, 3-trifluoropropyl, or 4-trifluorbutyl. Preferably R9 is isopropyl, tertbutyl, or trifluoromethyl. Preferably R8 is –H, and R9 is isopropyl, tertbutyl, or trifluoromethyl.

Preferably R14 is -(C_1-C_8) alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens). Preferably R14 is ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tertbutyl, 3-methyl-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-methylpropyl, 4-methylpentyl, 2,2-dimethylpropyl, 3,3,3-trifluoropropyl, or 4,4,4-trifluorbutyl. Preferably R14 is isopropyl, butyl, tertbutyl, 3-methyl-butyl, pentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-methylpropyl, 4-methylpentyl, 2,2-dimethylpropyl, 3-trifluoropropyl, or 4,4,4-trifluorbutyl. Preferably R14 is isopropyl, 3-methyl-butyl, trifluoropropyl, or 4,4,4-trifluorbutyl.

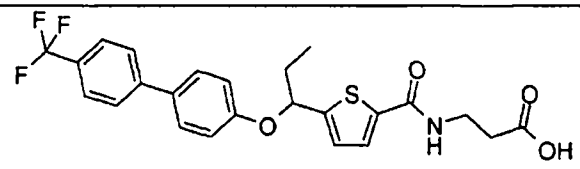
Preferably R14 is -(C_3-C_7)cycloalkyl. Preferably R14 is cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl. Preferably R14 is cyclopropyl. Preferably R14 is cyclobutyl. Preferably R14 is cyclopentyl. Preferably R14 is cyclohexyl.

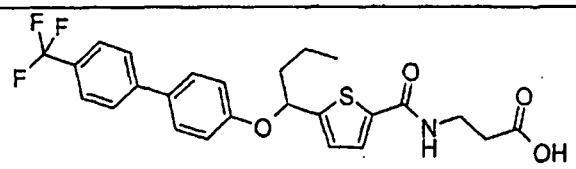
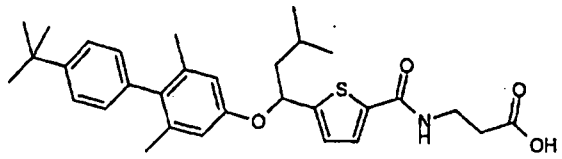
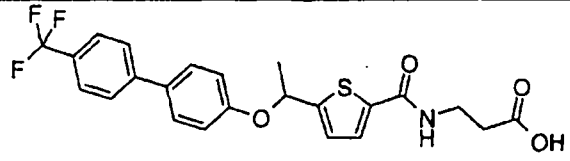
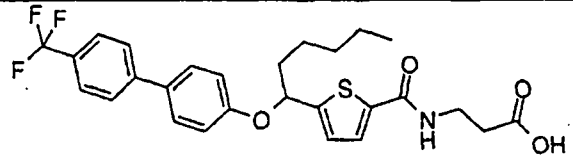
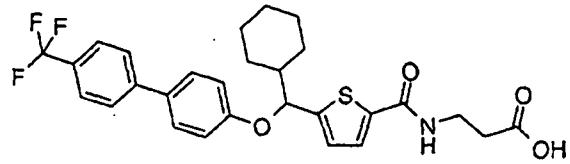
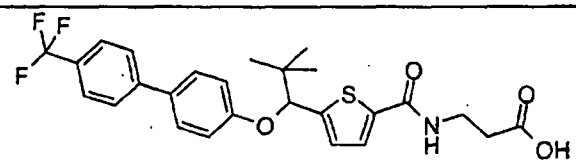
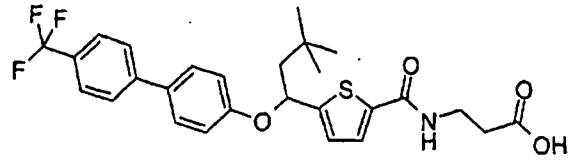
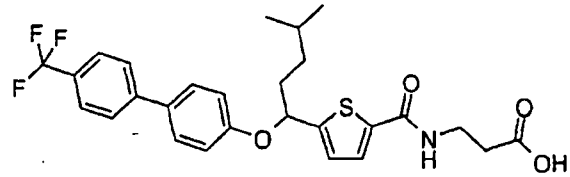
Preferably R14 is -(C_1-C_6)alkyl-(C_3-C_7)cycloalkyl. Preferably R14 is -(C_1-C_3)alkyl-(C_3-C_6)cycloalkyl. Preferably R14 is -(C_1-C_3)alkyl-cyclopropyl. Preferably R14 is -(C_1-C_3)alkyl-cyclobutyl. Preferably R14 is -(C_1-C_3)alkyl-cyclopentyl. Preferably R14 is -(C_1-C_3)alkyl-cyclohexyl.

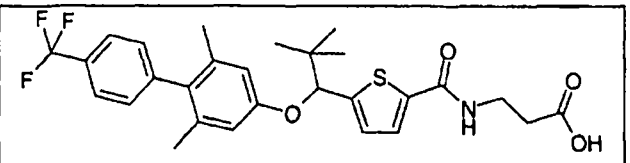
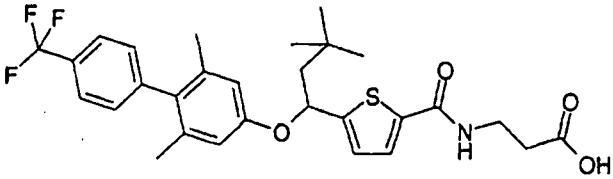
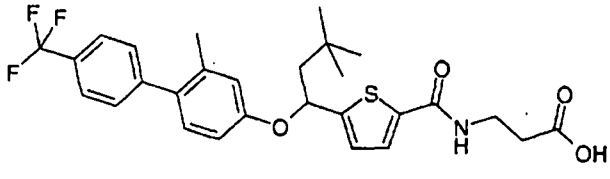
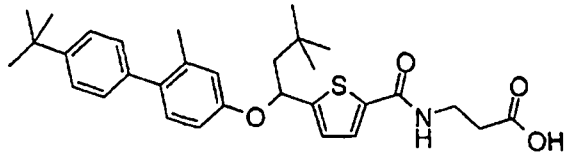
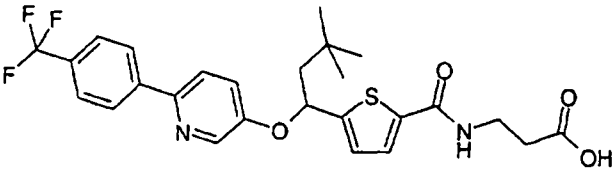
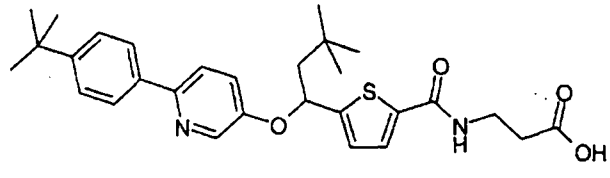
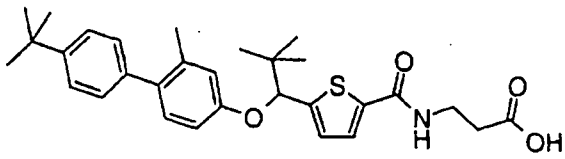
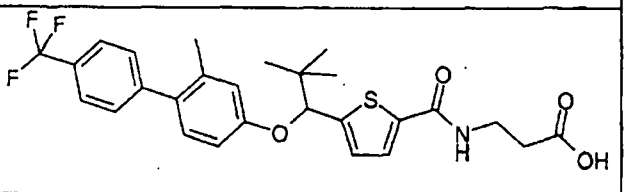
Preferably R14 is -(C_3-C_7)cycloalkyl-(C_1-C_6)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens). Preferably R14 is -cyclopropyl-(C_1-C_6)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens). Preferably R14 is -cyclobutyl-(C_1-C_6)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens). Preferably R14 is -cyclopentyl-(C_1-C_6)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens). Preferably R14 is -cyclohexyl-(C_1-C_6)alkyl(optionally substituted with 1 to 3 halogens).

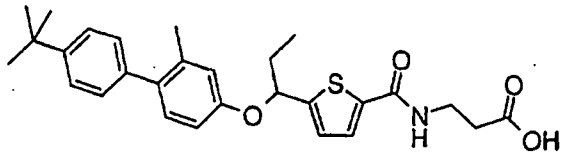
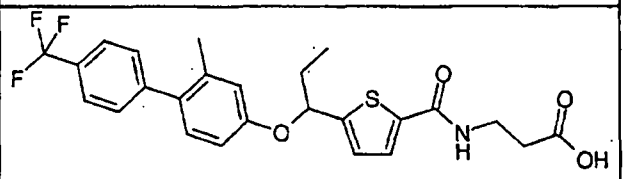
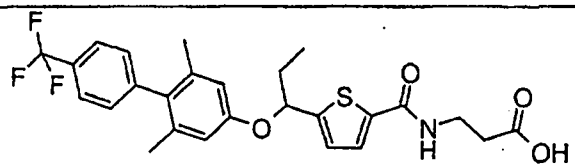
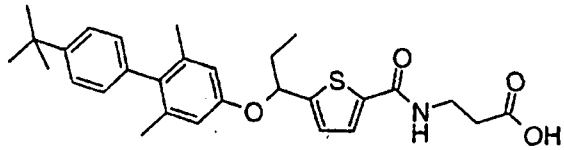
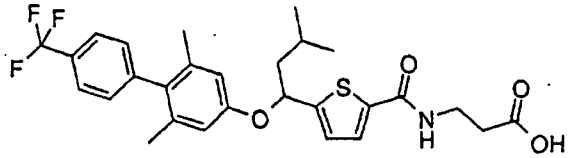
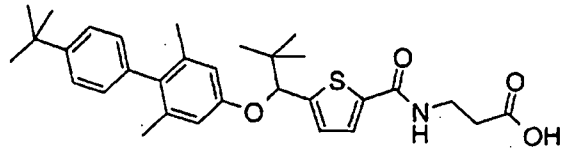
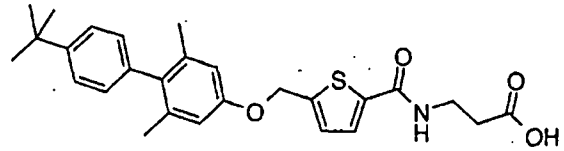
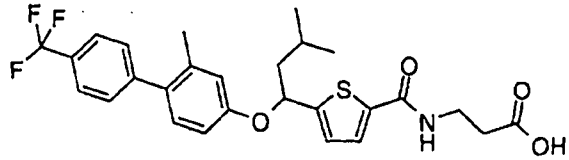
Embodiments of the invention include compounds represented by formulae X1 to X126 in Table 1, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

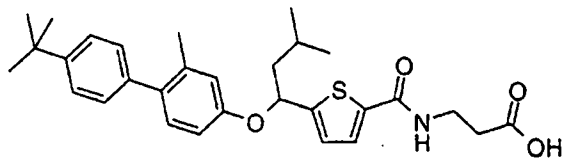
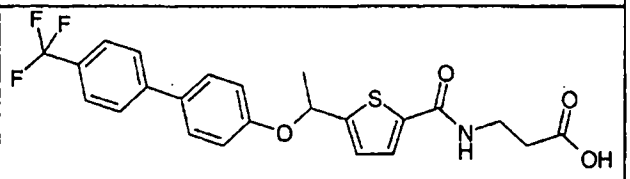
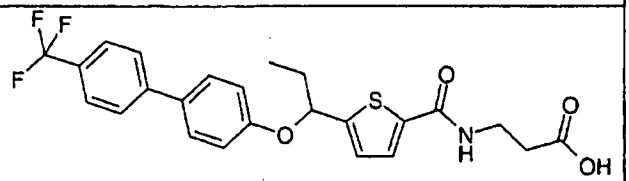
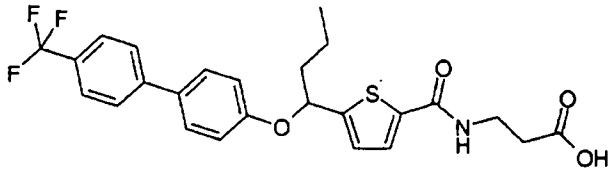
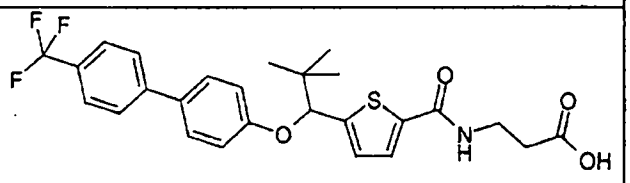
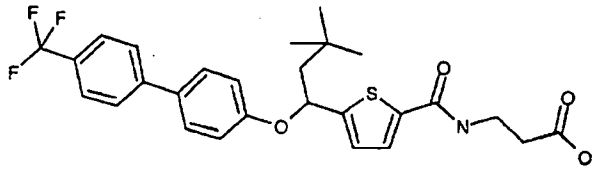
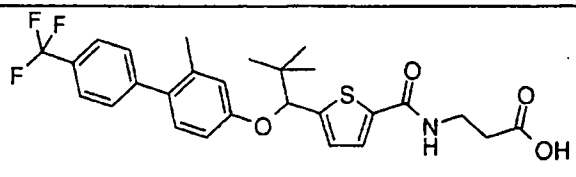
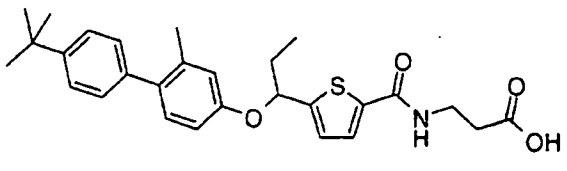
Table 1:

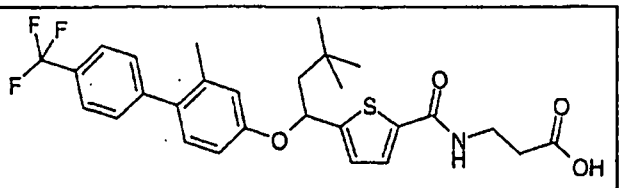
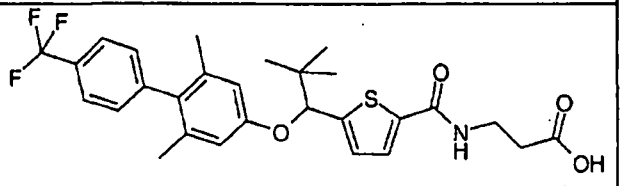
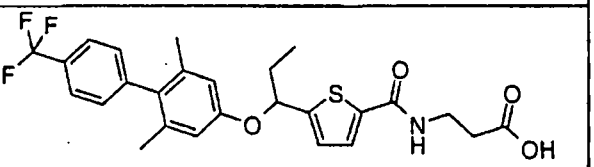
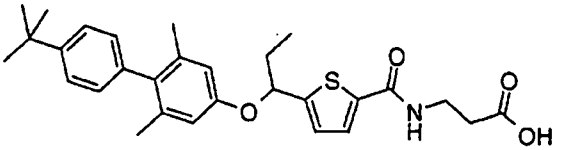
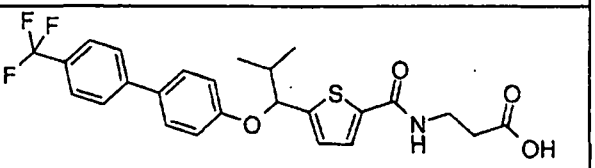
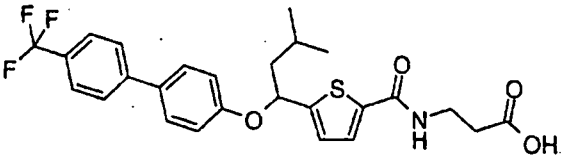
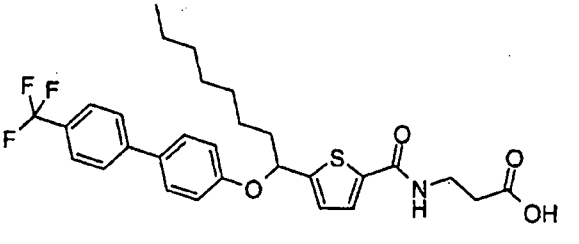
Formula	Structure
X1	

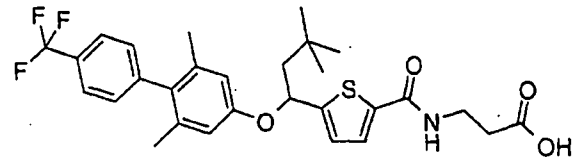
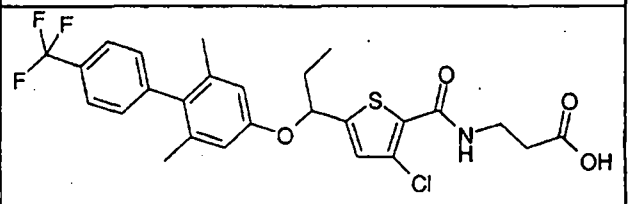
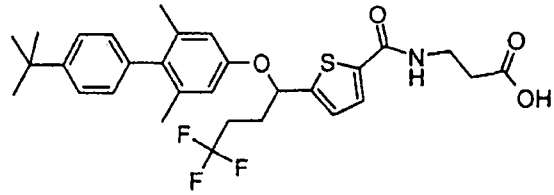
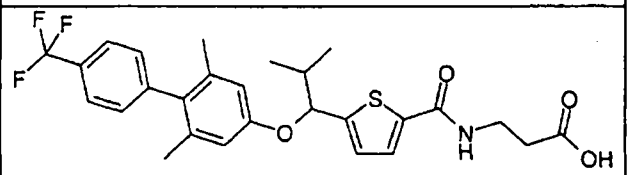
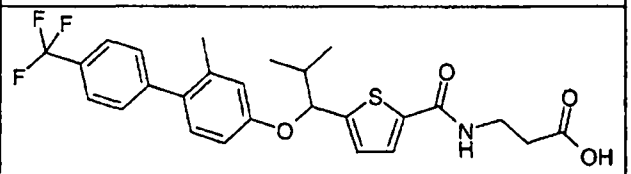
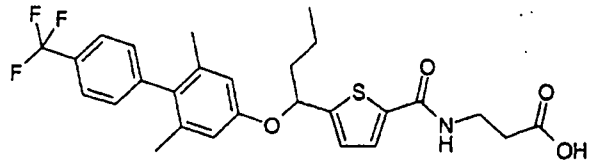
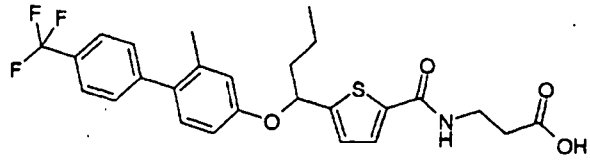
X2	
X3	
X4	
X5	
X6	
X7	
X8	
X9	

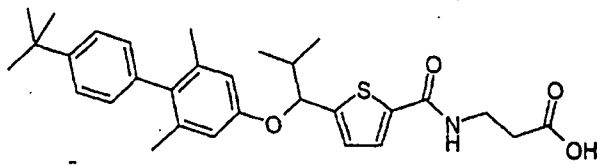
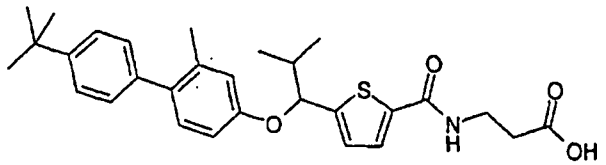
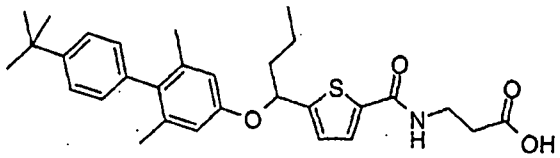
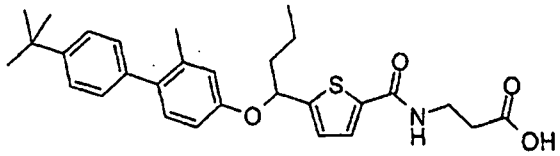
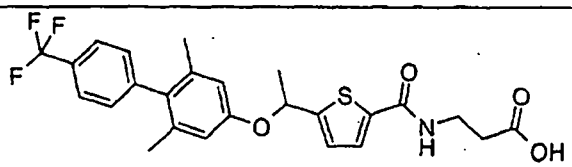
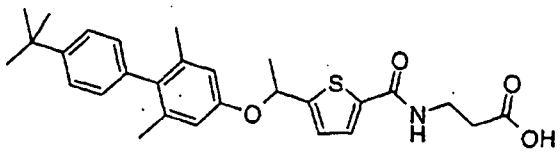
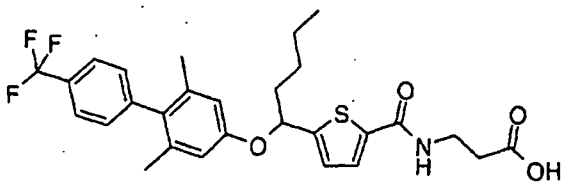
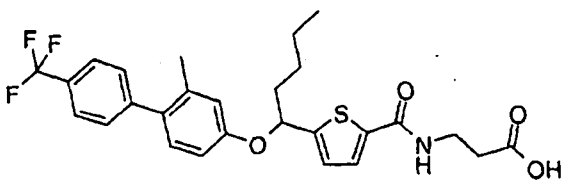
X10	
X11	
X12	
X13	
X14	
X15	
X16	
X17	

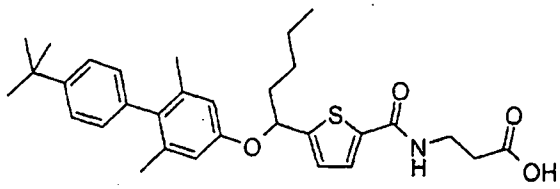
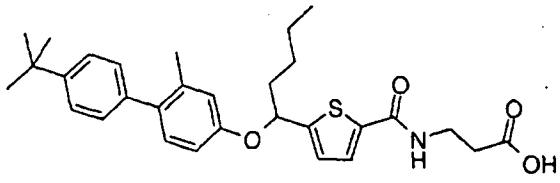
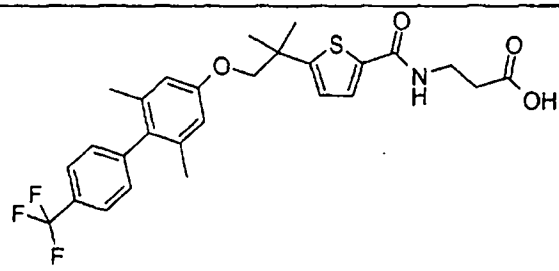
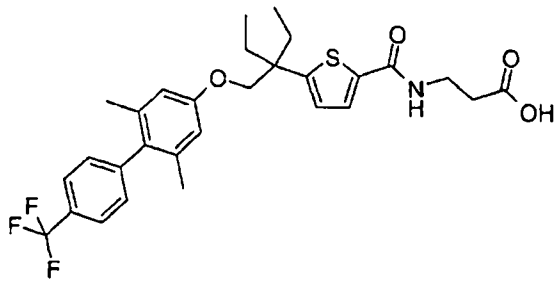
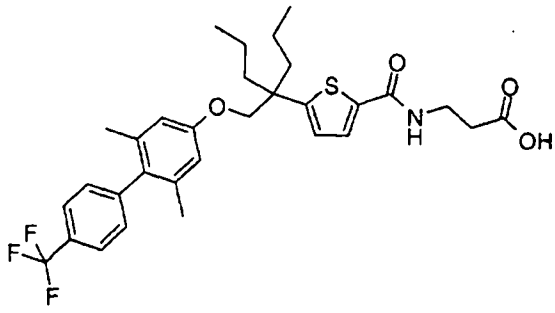
X18	
X19	
X20	
X21	
X22	
X23	
X24	
X25	

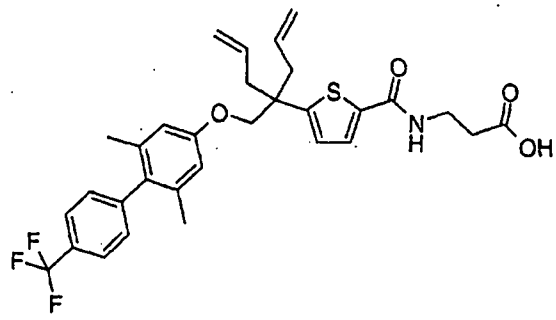
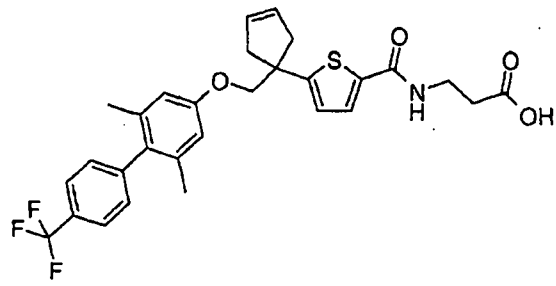
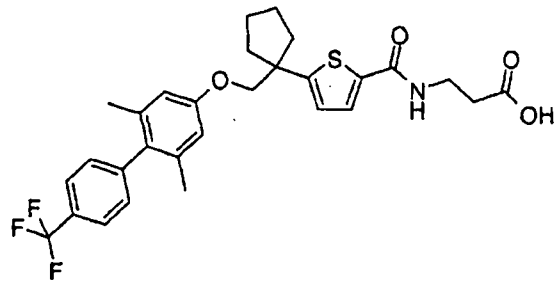
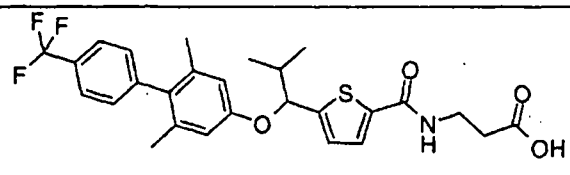
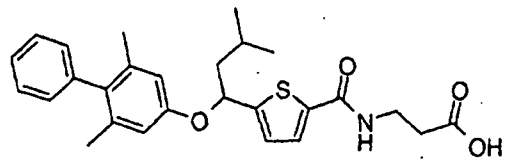
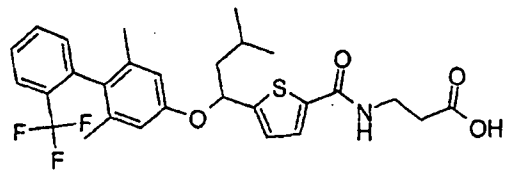
X26	
X27	
X28	
X29	
X30	
X31	
X32	
X33	

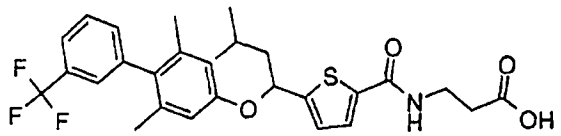
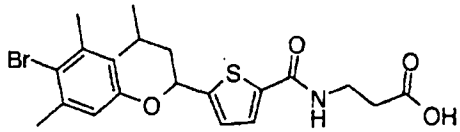
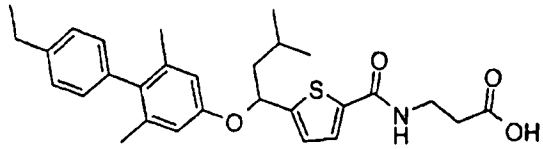
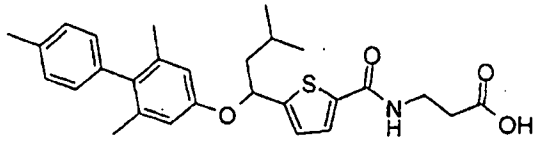
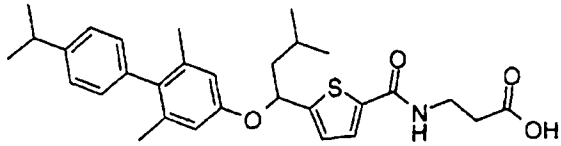
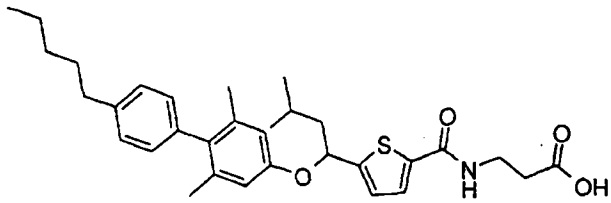
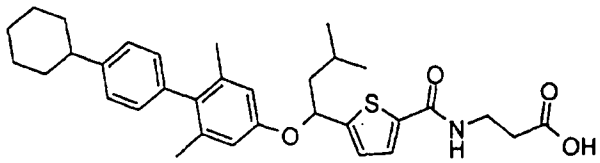
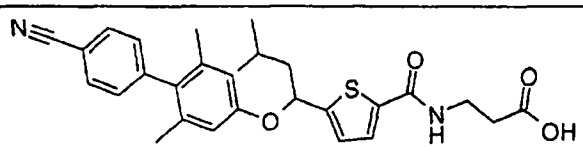
X34	
X35	
X36	
X37	
X38	
X39	
X40	

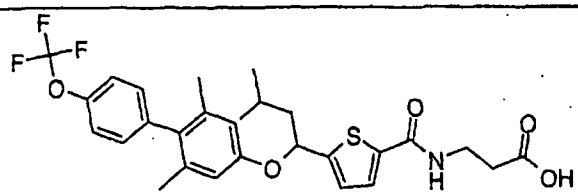
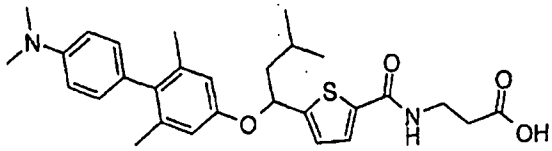
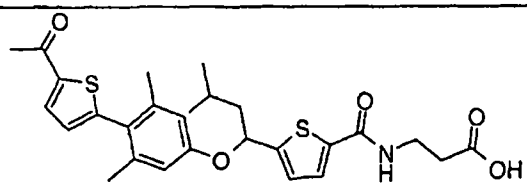
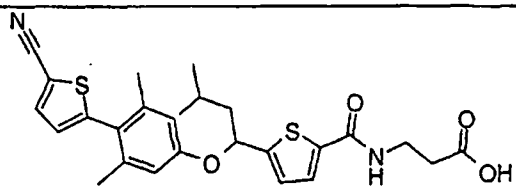
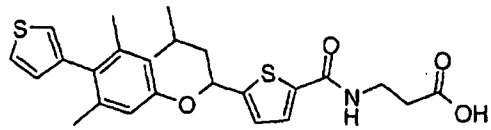
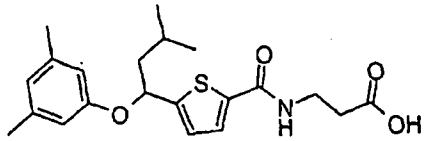
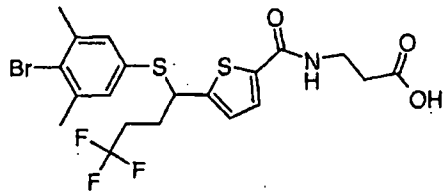
X41	
X42	
X43	
X44	
X45	
X46	
X47	

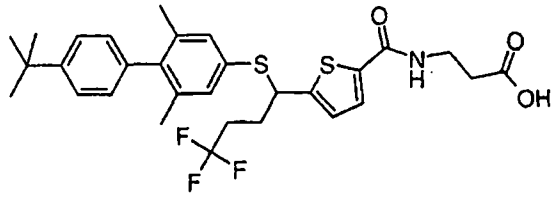
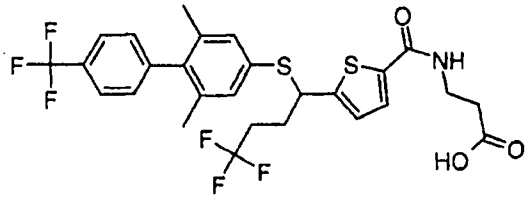
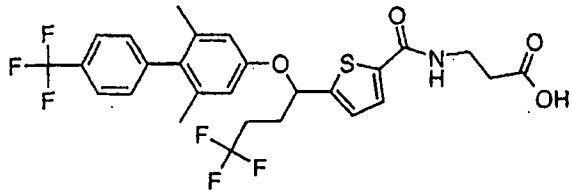
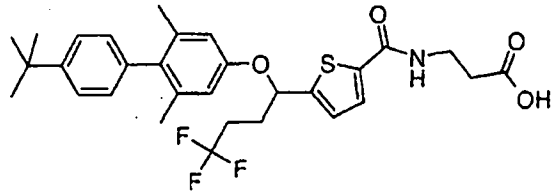
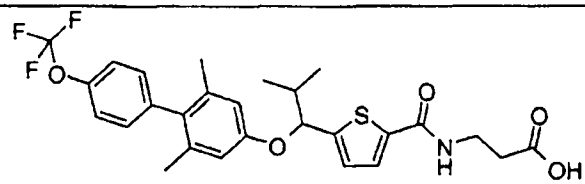
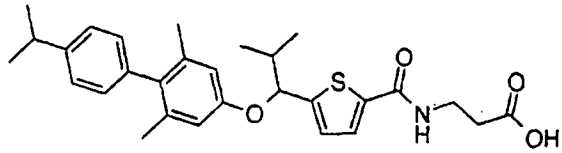
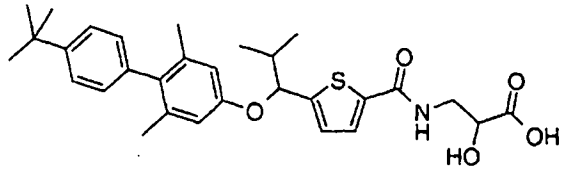
X48	
X49	
X50	
X51	
X52	
X53	
X54	
X55	

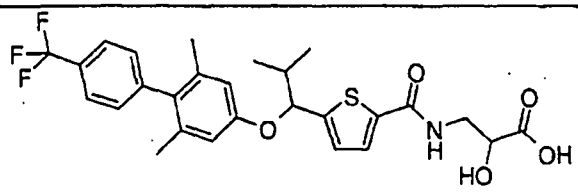
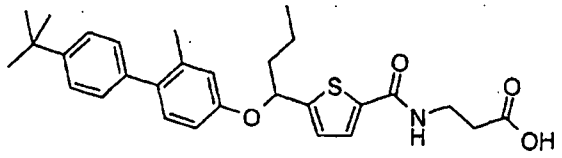
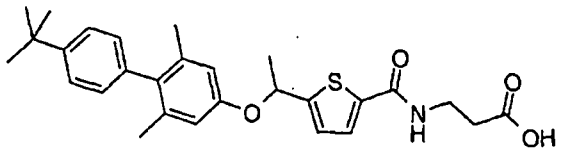
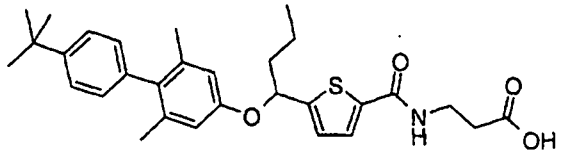
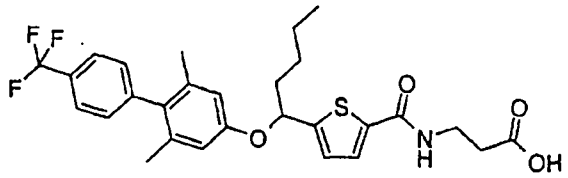
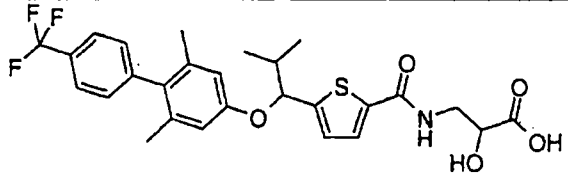
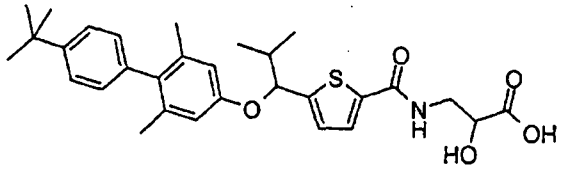
X56	
X57	
X58	
X59	
X60	

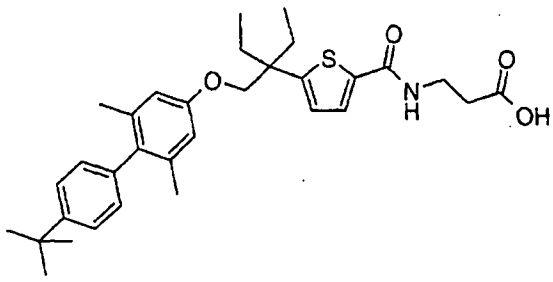
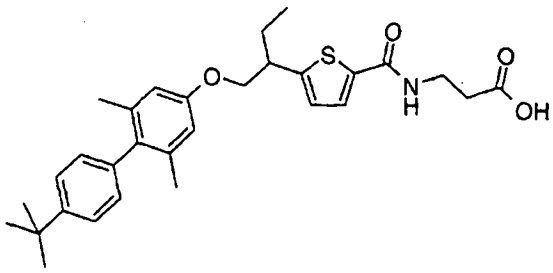
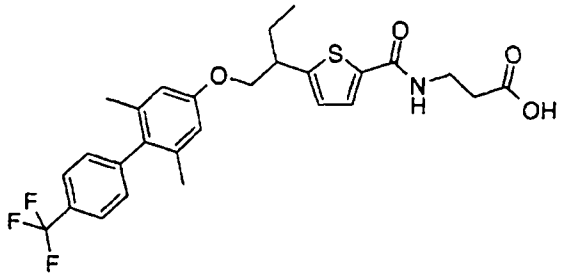
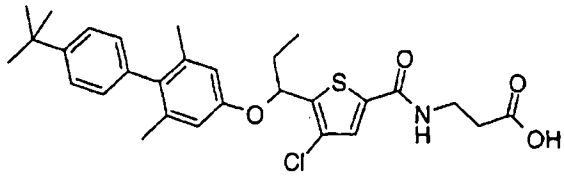
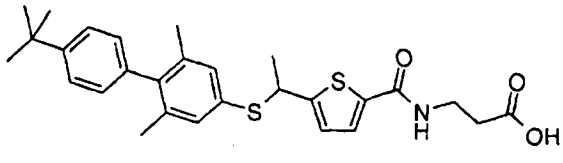
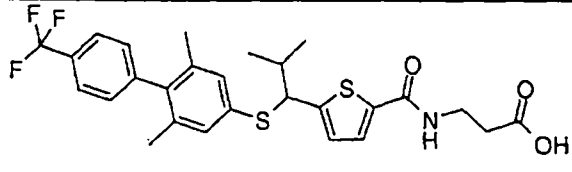
X61	
X62	
X63	
X64	
X65	
X66	

X67	
X68	
X69	
X70	
X71	
X72	
X73	
X74	

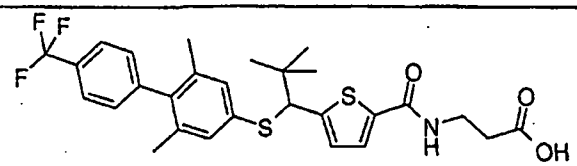
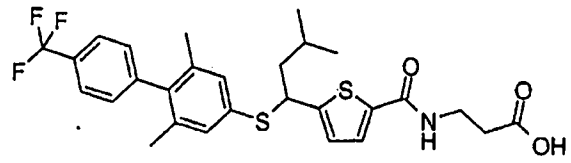
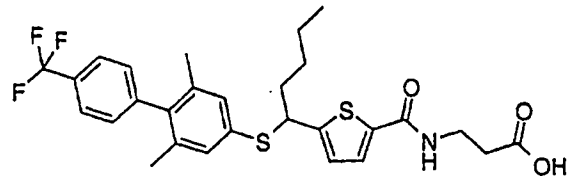
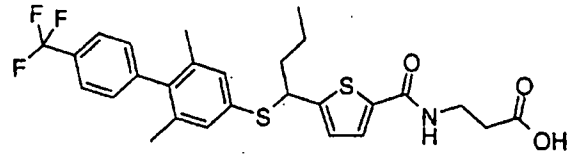
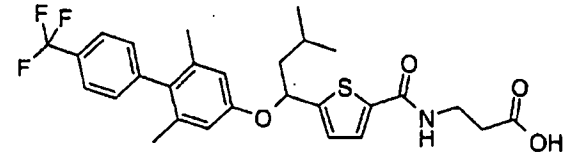
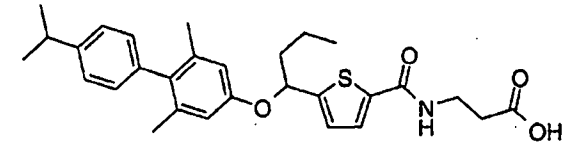
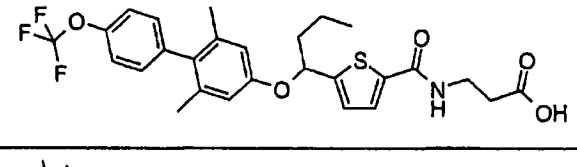
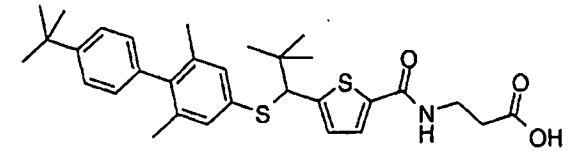
X75	
X76	
X77	
X78	
X79	
X80	
X81	

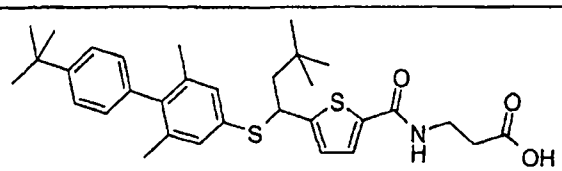
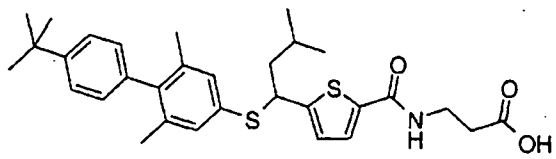
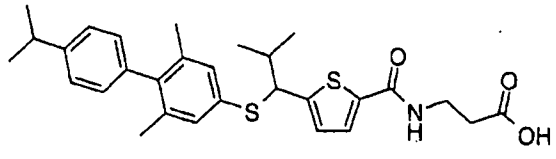
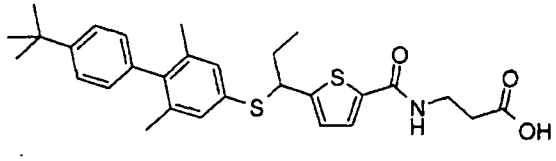
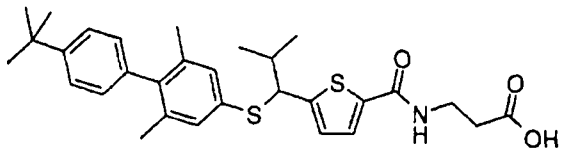
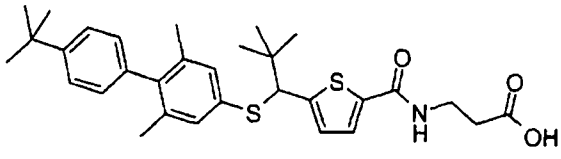
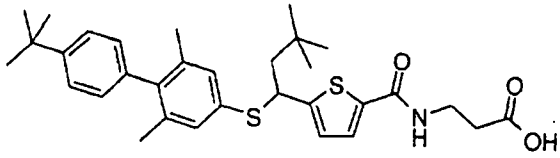
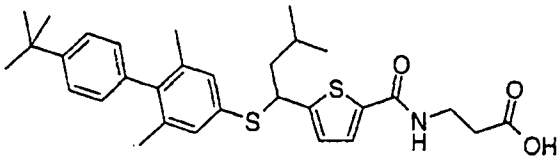
X82	
X83	
X84	
X85	
X86	
X87	
X88	

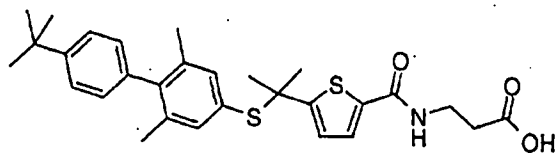
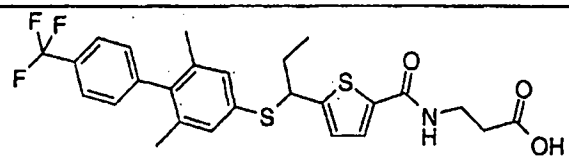
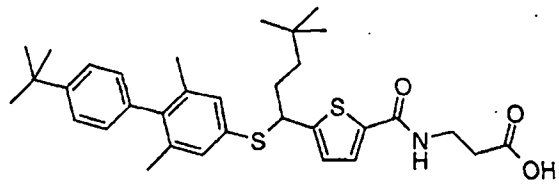
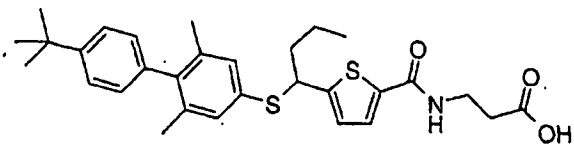
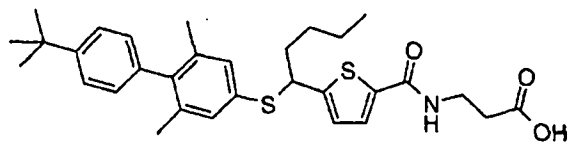
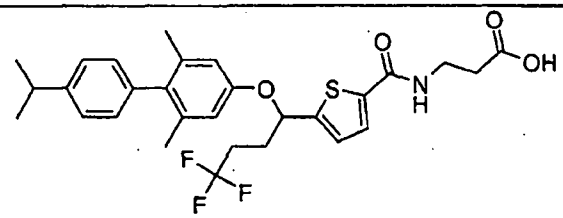
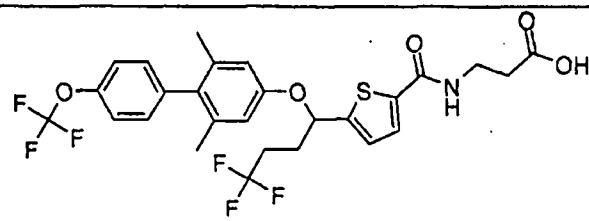
X89	
X90	
X91	
X92	
X93	
X94	
X95	

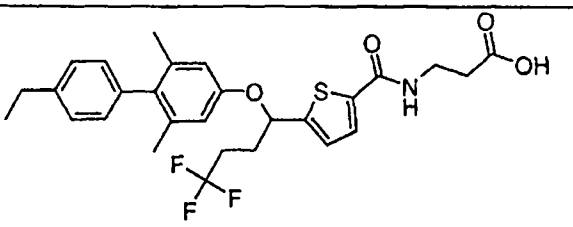
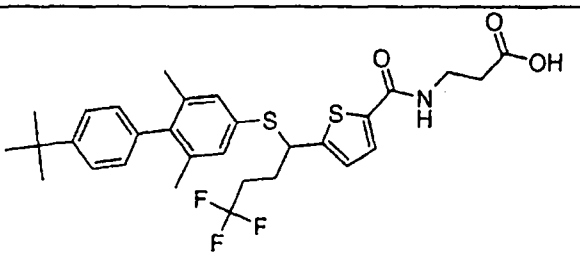
X96	
X97	
X98	
X99	
X100	
X101	

120

X102	
X103	
X104	
X105	
X106	
X107	
X108	
X109	

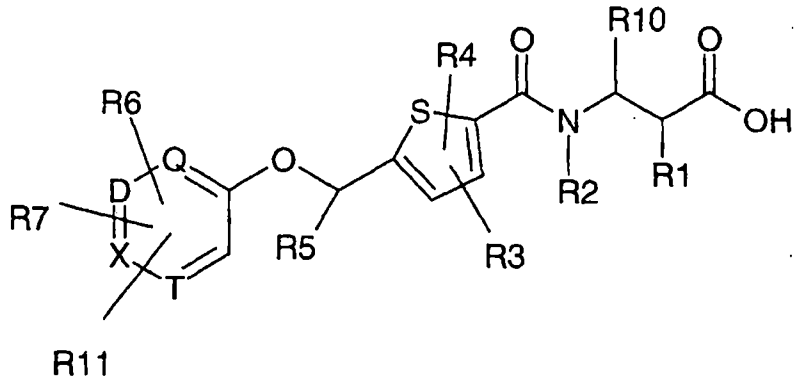
X110	
X111	
X112	
X113	
X114	
X115	
X116	
X117	

X118	
X119	
X120	
X121	
X122	
X123	
X124	

X125	
X126	

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. Other embodiments are,

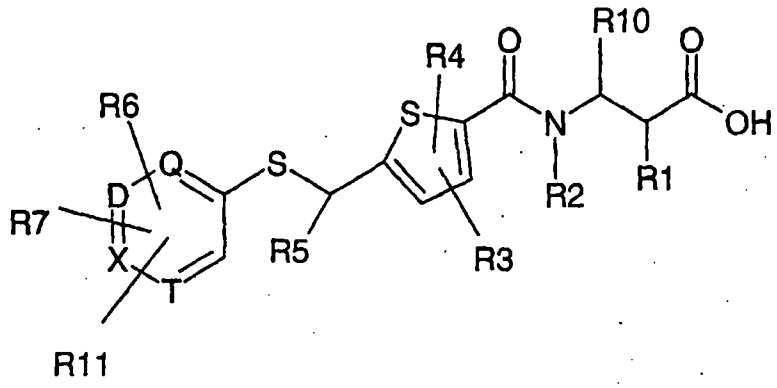
1. A compound of Formula (II)



(II);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wheren Q, D, X, T and R1-R14 are defined as herein described.

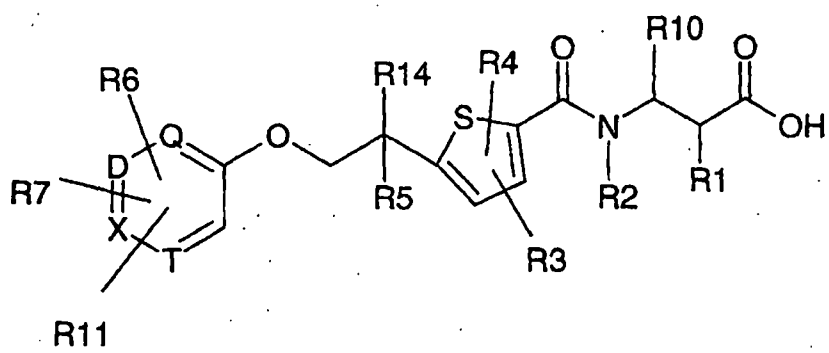
2. A compound of Formula (III)



(III);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein Q, D, X, T and R1-R14 are defined as herein described.

3. A compound of Formula (IV)



(IV);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein Q, D, X, T and R1-R14 are defined as herein described.

Other Embodiments include compounds of formulae I-IV as follows;

4. wherein Y is -O-.
5. wherein Y is -S-.
6. wherein Y is $-O-CH_2-$.
7. wherein R1 is -hydrogen, -OH, or –halogen.
8. wherein R1 is hydrogen.
9. wherein R1 is –OH.

10. wherein R1 is halogen.
11. wherein R2 is –hydrogen, or -(C_1-C_3) alkyl.
12. wherein R2 is hydrogen.
13. wherein R2 is -(C_1-C_3) alkyl.
14. wherein R3 is -hydrogen, -halogen, -CN, -(C_1-C_7) alkoxy, -(C_1-C_7) alkyl, or -(C_2-C_7) alkenyl.
15. wherein R3 is -hydrogen or -halogen.
16. wherein R4 is -hydrogen, -halogen, -CN, -(C_1-C_7) alkoxy, -(C_1-C_7) alkyl, or -(C_2-C_7) alkenyl.
17. wherein R4 is -hydrogen or -halogen.
18. wherein R5 and R14 are independently -hydrogen, -(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl-(C_1-C_{12}) alkyl, -phenyl, -phenyl-phenyl-(C_1-C_{12})alkyl, -phenyl-(C_3-C_{12})cycloalkyl, -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, -heterocycloalkyl-(C_1-C_{12})alkyl, -aryl-(C_2-C_{10})alkenyl, -heteroaryl-(C_2-C_{10})alkenyl, -(C_2-C_{12})alkynyl, -(C_8-C_{12})cycloalkynyl, -aryl-(C_2-C_{12})alkynyl, -heteroaryl-(C_2-C_{12})alkynyl, wherein -(C_1-C_{12})alkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl, -phenyl, -phenyl-phenyl-(C_1-C_{12})alkyl, -phenyl-(C_3-C_{12})cycloalkyl, -aryl, -aryl-(C_1-C_{12})alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl-(C_1-C_{12})alkyl, -heterocycloalkyl, -heterocycloalkyl-(C_1-C_{12})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_8-C_{12}) cycloalkynyl, -aryl-(C_2-C_{12})alkynyl, or -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)$_2$N(R12)$_2$;
19. wherein R5 and R14 are independently -hydrogen, -(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl, -phenyl, -phenyl-phenyl-(C_1-C_{12})alkyl, -phenyl-(C_3-

C_{12})cycloalkyl, -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, -heterocycloalkyl-(C_1-C_{12})alkyl, -aryl-(C_2-C_{10})alkenyl, -heteroaryl-(C_2-C_{10})alkenyl, -(C_2-C_{12})alkynyl, -(C_8-C_{12})cycloalkynyl, -aryl-(C_2-C_{12})alkynyl, or -heteroaryl-(C_2-C_{12})alkynyl wherein optionally R5 and R14 may form a four, five, or six membered ring with the atom to which they are attached, and the ring so formed may optionally include one or two double bonds, and optionally may be substituted with up to four halogens.

20. wherein R5 and R14 are independently -(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl, -phenyl, -phenyl-phenyl-(C_1-C_{12})alkyl, -phenyl-(C_3-C_{12})cycloalkyl,-(C_2-C_{12})alkenyl, -(C_3-C_{12})cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -heterocycloalkyl-(C_1-C_{12})alkyl, -(C_2-C_{12})alkynyl, or -(C_8-C_{12})cycloalkynyl wherein optionally R5 and R14 may form a four, five, or six membered ring with the atom to which they are attached, and the ring so formed may optionally include one or two double bonds, and optionally may be substituted with up to four halogens.

21. wherein R5 and R14 are independently -(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl, ,-(C_2-C_{12})alkenyl, -(C_3-C_{12})cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -heterocycloalkyl-(C_1-C_{12})alkyl, -(C_2-C_{12})alkynyl, or -(C_8-C_{12})cycloalkynyl wherein optionally R5 and R14 may form a four, five, or six membered ring with the atom to which they are attached, and the ring so formed may optionally include one or two double bonds, and optionally may be substituted with up to four halogens.

22. wherein R6 and R7 are independently at each occurrence -hydrogen, -halogen, -hydroxy, -CN, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_2-C_7)alkenyl, -(C_1-C_7)alkyl, -aryl, -heteroaryl, -(C_3-C_7)cycloalkyl, -(C_3-C_7)heterocycloalkyl, wherein -(C_2-C_7)alkenyl , -(C_1-C_7)alkyl, -(C_1-C_7) alkoxy, -aryl, -heteroaryl, -(C_3-C_7)cycloalkyl, -(C_3-C_7)heterocycloalkyl, 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)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, -C(O)NR12R12, -$NR12SO_2$R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, and -$S(O)_2N(R12)_2$; 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; and 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.

23. wherein R6 and R7 are independently at each occurrence -halogen, -hydroxy, -CN, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_2-C_7)alkenyl, -(C_1-C_7)alkyl, -aryl, -heteroaryl, -(C_3-C_7)cycloalkyl, -(C_3-C_7)heterocycloalkyl, wherein -(C_2-C_7)alkenyl , -(C_1-C_7)alkyl, -(C_1-C_7) alkoxy, -aryl, -heteroaryl, -(C_3-C_7)cycloalkyl, -(C_3-C_7)heterocycloalkyl, 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)alkoxy, -(C_3-C_7)cycloalkyl, -heterocycloalkyl, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -C(O)NR12R12, -$NR12SO_2$R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, and -$S(O)_2N(R12)_2$; 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; and 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.

24. wherein R6 and R7 are independently at each occurrence -hydrogen, -halogen, -hydroxy, -CN, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_2-C_7)alkenyl, -(C_1-C_7)alkyl, wherein -(C_2-C_7)alkenyl , -(C_1-C_7)alkyl, -(C_1-C_7) alkoxy, -aryl, -heteroaryl, -(C_3-C_7)cycloalkyl, -(C_3-C_7)heterocycloalkyl, 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.

25. wherein R8 and R9 are independently at each occurrence -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, -N $R12SO_2$ 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, -C(O)NR12R12, -$NR12SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, and -$S(O)_2N(R12)_2$.

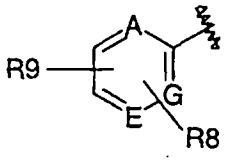
26. wherein R8 and R9 are independently at each occurrence -hydrogen, -hydroxy, -CN, -nitro, -halo, -(C_1-C_7)alkyl, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_3-C_7)cycloalkyl, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O) R12, -N $R12SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, and -$S(O)_2N(R12)_2$; and wherein -(C_1-C_7)alkyl, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_3-C_7)cycloalkyl, 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, -heterocycloalkyl, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -C(O)NR12R12, -$NR12SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, and -$S(O)_2N(R12)_2$.

27. wherein R8 and R9 are independently at each occurrence -hydrogen, -hydroxy, -CN, -nitro, -halo, -(C_1-C_7)alkyl, -CF_3, -(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, -N $R12SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, and -$S(O)_2N(R12)_2$.

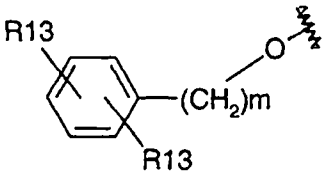
28. wherein R10 is independently -hydrogen, -halogen, -(C_1-C_{12})alkyl, -cycloalkyl, -aryl, -aryl-(C_1-C_7)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl -(C_1-C_7)alkyl, -(C_2-C_{12})alkenyl, -(C_3-C_{12})cycloalkenyl, -aryl-(C_2-C_{10})alkenyl, -heteroaryl-(C_2-C_{10})alkenyl, -(C_2-C_{12})alkynyl, -(C_8-C_{12})cycloalkynyl, -aryl-(C_2-C_{12})alkynyl, -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_8-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, -(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)$_2$N(R12)$_2$.

29. wherein R10 is -hydrogen, -halogen, -(C_1-C_{12})alkyl, -cycloalkyl -(C_2-C_{12})alkenyl, -(C_3-C_{12})cycloalkenyl, -aryl-(C_2-C_{10})alkenyl, -(C_2-C_{12})alkynyl, -(C_8-C_{12})cycloalkynyl.
30. wherein R10 is -hydrogen, -halogen, -(C_1-C_{12})alkyl.
31. wherein R10 is –H.
32. wherein R11 is independently at each occurrence –H or

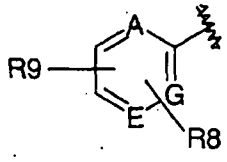


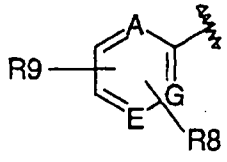
, wherein the zig-zag mark represents the point of attachment to the R11 position in formulae I-IV, wherein A, G, and E independently represent carbon or nitrogen, provided that no more than two of A, G, and E are nitrogen; provided however that wherein A is nitrogen, then R8 or R9 are not attached to 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; or



, wherein the zig-zag mark represents the point of attachment to the R11 position in formulae I-IV, wherein m is an integer of 0, 1, 2, or 3, and when m is 0 then (CH_2)m is a bond, provided however that wherein D

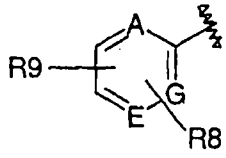
is nitrogen, then R11 is not attached to D, and provided that wherein T is nitrogen, then R11 is not attached to T, and provided that wherein Q is nitrogen, then R11 is not attached to Q, and provided that wherein X is nitrogen, then R11 is not attached to X;

33. wherein A, G, and E are carbon.
34. wherein one of A, G, or E is nitrogen.
35. wherein two of A, G, or E are nitrogen.
36. wherein R12 is independently at each occurrence -hydrogen, -(C_1-C_7) alkyl.
37. wherein R13 is independently at each occurrence -hydrogen, -halogen, -(C_1-C_7) alkyl, -CF_3, -OCF_3, -(C_2-C_7)alkenyl, wherein -(C_1-C_7) alkyl, -(C_2-C_7)alkenyl are each optionally substituted once with substituents independently selected from the group consisting of -CF_3, -OCF_3.
38. wherein Q, D, X and T independently represent carbon or nitrogen, provided that no more than two of Q, D, X and T are nitrogen.
39. wherein D, Q, X and T are carbon.
40. wherein X is carbon and R11 is attached to X.
41. wherein D is carbon and R11 is attached to D.
42. wherein X is carbon and R11 is attached to X and R11 is selected from the group consisting of 

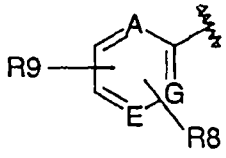
, wherein the zig-zag mark represents the point of attachment to the R11 position in formula I, II, III, or IV, and wherein A, G, and E independently represent carbon or nitrogen, provided that no more than two of A, G, and E are nitrogen.
43. wherein X is carbon and R11 is attached to X and R11 is selected from the group consisting of 

, wherein the zig-zag mark represents the point of attachment to the R11 position in formula I, II, III, or IV, and wherein A, G, and E independently represent carbon or nitrogen, provided that no more than

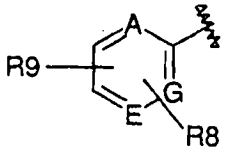
two of A, G, and E are nitrogen, and R8 and R9 are independently at each occurrence selected from the group consisting of -hydrogen, -hydroxy, -CN, -nitro, -halo, -(C_1-C_7)alkyl, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_3-C_7)cycloalkyl, -aryl, -aryl-(C_1-C_7)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl-(C_1-C_7)alkyl, -aryloxy, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, and -$S(O)_2N(R12)_2$.

44. wherein X is carbon and R11 is attached to X and R11 is selected from the group consisting of 

, wherein the zig-zag mark represents the point of attachment to the R11 position in formula I, II, III, or IV, and wherein A, G, and E independently represent carbon 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, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_3-C_7)cycloalkyl.

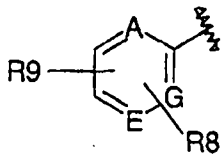
45. wherein X is carbon and R11 is attached to X and R11 is selected from the group consisting of 

, wherein the zig-zag mark represents the point of attachment to the R11 position in formula I, II, III, or IV and wherein A, G, and E are carbon.

46. wherein X is carbon and R11 is attached to X and R11 is selected from the group consisting of 

, wherein the zig-zag mark represents the point of attachment to the R11 position in formula I, II, III, or IV, and wherein A, G, and E are carbon, 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, -(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, -N R12SO$_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -S(O)$_2$ R12, and -S(O)$_2$N(R12)$_2$.

47. wherein X is carbon and R11 is attached to X and R11 is selected from the group consisting of 

, wherein the zig-zag mark represents the point of attachment to the R11 position in formula I, II, III, or IV, and wherein A, G, and E are carbon, 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, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_3-C_7)cycloalkyl.

48. wherein one of D, X, Q or T is nitrogen.

49. wherein D is nitrogen.

50. wherein X is nitrogen.

51. wherein Q is nitrogen.

52. wherein T is nitrogen.

53. wherein two of D, X, Q and T are nitrogen.

54. wherein D and T are nitrogen.

55. wherein Q and X are nitrogen.

56. wherein m is 0, 1, 2, or 3.

57. wherein (CH$_2$)m is a bond.

58. wherein (CH$_2$)m is -CH$_2$-.

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, 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, arrhythmia, premature death, anti-apoptosis, wound healing, impaired glucose tolerance (IGT), insulin resistance syndromes, syndrome X, type 1 diabetes, type 2 diabetes, 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 relates to a compound of Formulae I-IV, or a pharmaceutical salt thereof; 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 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 uses and methods of this invention encompass a prophylactic and therapeutic administration of a compound of Formulae I-IV.

The present invention is further related to the use of a compound of Formulae I-IV, 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 treating diabetes, obesity, hyperglycemia, atherosclerosis, ischemic heart disease, stroke, neuropathy, and 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 treating diabetes, obesity, hyperglycemia, atherosclerosis, ischemic heart disease, stroke, neuropathy, and wound healing; comprising administering to a mammal in need of such treatment a glucagon receptor-inhibiting amount of a compound of Formulae I-IV or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention provides a pharmaceutical composition which comprises a compound of Formulae I-IV, or a pharmaceutical salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

In addition, the present invention relates to a pharmaceutical composition which comprises a compound of Formulae I-IV, 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; adapted for use in preventing or treating diabetes, obesity, hyperglycemia, atherosclerosis, ischemic heart disease, stroke, neuropathy, and wound healing.

The present invention is further related to the use of a pharmaceutical composition which comprises a compound of Formulae I-IV, or a pharmaceutical salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient; for the manufacture of a

medicament for inhibiting the glucagon receptor; for the manufacture of a medicament for inhibiting glucagon receptor mediated cellular responses; for the manufacture of a medicament for reducing the glycemic level in a mammal; 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 treating diabetes, obesity, hyperglycemia, atherosclerosis, ischemic heart disease, stroke, neuropathy, and wound healing.

The present invention further provides a method of treating conditions resulting from excessive glucagon in a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment a glucagon receptor inhibiting amount of a pharmaceutical composition which comprises a compound of Formulae I-IV, or a pharmaceutical salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient.

The present invention also provides; a method of selectively reducing the glycemic level in a mammal; a method of inhibiting hyperglycemia in a mammal; a method of treating diabetic and other glucagon related metabolic disorders in a mammal comprising administering to a mammal comprising administering to a mammal in need of such treatment a glucagon receptor inhibiting amount of a pharmaceutical composition which comprises a compound of Formulae I-IV, or a pharmaceutical salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, or excipient. Furthermore, a compound of Formulae I-IV may be applicable as diagnostic agents 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.

In addition, a pharmaceutical composition of Formulae I-IV can be useful in the treatment or prevention of a disorder or disease in which modulation of glucagon receptor activity has a beneficial effect. The present invention further provides an antagonist or inverse agonist of Formulae I-IV which is characterized by having greater affinity for the glucagon receptor as compared to the affinity for the GLP-1 receptor.

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.

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" is defined as a compound of the present invention with the ability of to block cAMP production in response glucagon.
The term "glucagon receptor inverse agonist" is defined as a compound of the present invention with the ability of 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 indicated 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 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.

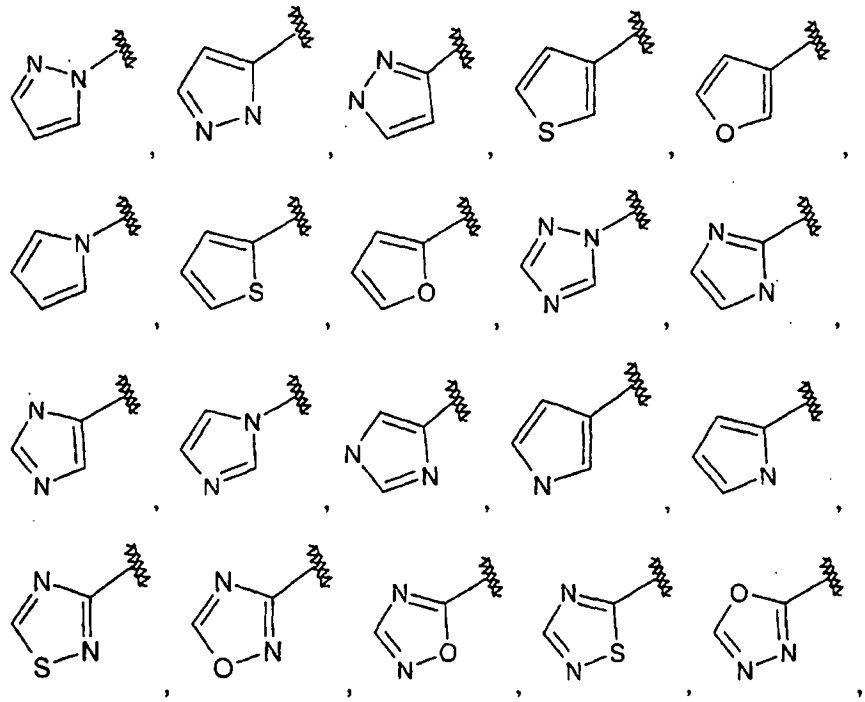
The term "(C_8-C_{12}) cycloalkynyl" refers to a carbocycle containing one or more rings of from 8 to 12 carbon atoms, having at least one carbon-carbon triple bond which may occur at any point along the chain or ring, optionally substituted with up to three halogens. Cycloalkynyl as defined above may be optionally substituted with up to three halogens or the designated number of substituents as set forth in the embodiments recited herein.

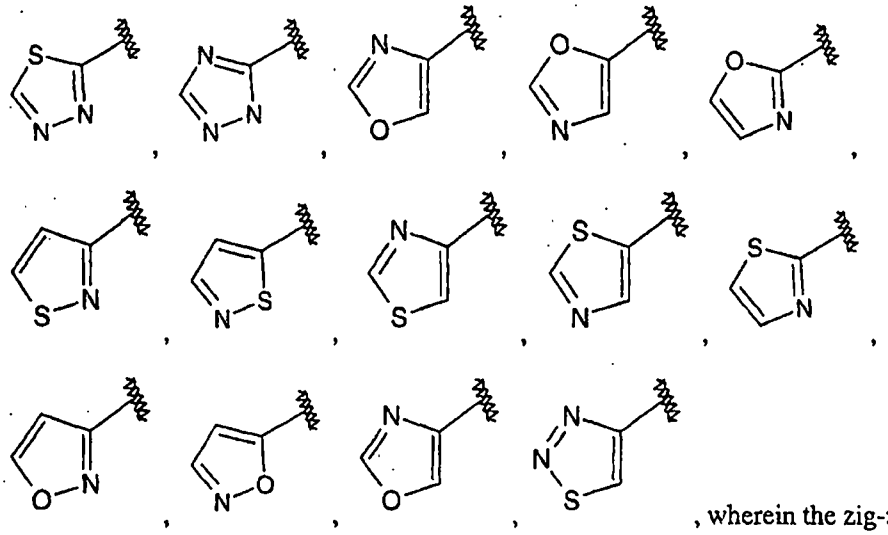
As used herein, the terms "Aryl" or "aryl" include carbocyclic aromatic ring systems (e.g. phenyl), fused polycyclic aromatic ring systems (e.g. naphthyl and anthracenyl) and aromatic ring systems fused to carbocyclic non-aromatic ring systems (e.g., 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl), which may contain one or more fused or non-fused phenyl rings, and includes, for example, phenyl, biphenyl, 1- or 2-naphthyl, 1,2-dihydronaphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, and the like. In addition, the aryl group may be unsubstituted or 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 that is linked to the parent molecule through an oxygen bridge. The term "aryloxy" includes, but is not limited to 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), which may contain one or more fused or non-fused phenyl rings, and includes, for example, phenyl, biphenyl, 1- or 2-naphthyl, 1,2-dihydronaphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, and the like 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 "heteroaryl" also includes, but is not limited to the following:





, wherein the zig-zag mark represents the point of attachment to the position indicated for heteroaryl in the parent molecule.

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

The term "acyl" refers to alkylcarbonyl species.

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 3 to 14 carbon atoms containing one or more heteroatoms selected from O, N, or S. "-(C_3-C_7) 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 3 to 7 carbon atoms containing one or more heteroatoms selected from O, N, or S.

The term "optionally substituted" 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" it should be understood that the groups in question may be the same or different.

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 Formulae I-IV 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.

Certain of the above defined terms may occur more than once in the structural formulae, and upon such occurrence each term shall be defined independently of the other.

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 which are not interchangeable. The three-dimensional structures are 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, as separated, pure or partially purified enantiomers or racemic mixtures thereof 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 Formulae I-IV. 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 Formulae I-IV, 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 Formulae I-IV 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 Formulae I-IV 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.

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 Formulae I-IV 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 Formulae I-IV 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 Formulae I-IV prepared by reaction of a compound of Formulae I-IV 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 Formulae I-IV 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 Formulae I-IV prepared by reaction of a compound of Formula I,

II, or III 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 Formulae I-IV. The potassium and sodium salt forms are particularly preferred. The present invention also contemplates pharmaceutical base addition salts of compounds of Formulae I-IV.

The pharmaceutical salts of the invention are typically formed by reacting a compound of Formulae I-IV 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.

It should be recognized that the particular counterion forming a part of any salt of this invention is not of a critical nature, so long as the salt as a whole is pharmacologically acceptable and as long as the counterion does not contribute undesired qualities to the salt as a whole.

The compounds of the present invention may form solvates with standard low molecular weight solvents using methods well known to the person skilled in the art. 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 $N^{\varepsilon B29}$-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 $N^{\varepsilon B29}$-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 metformin.

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 Formulae I-IV 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 Formulae I-IV is dependent upon the particular compound 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 Formulae I-IV 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+ 1) 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.

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 =

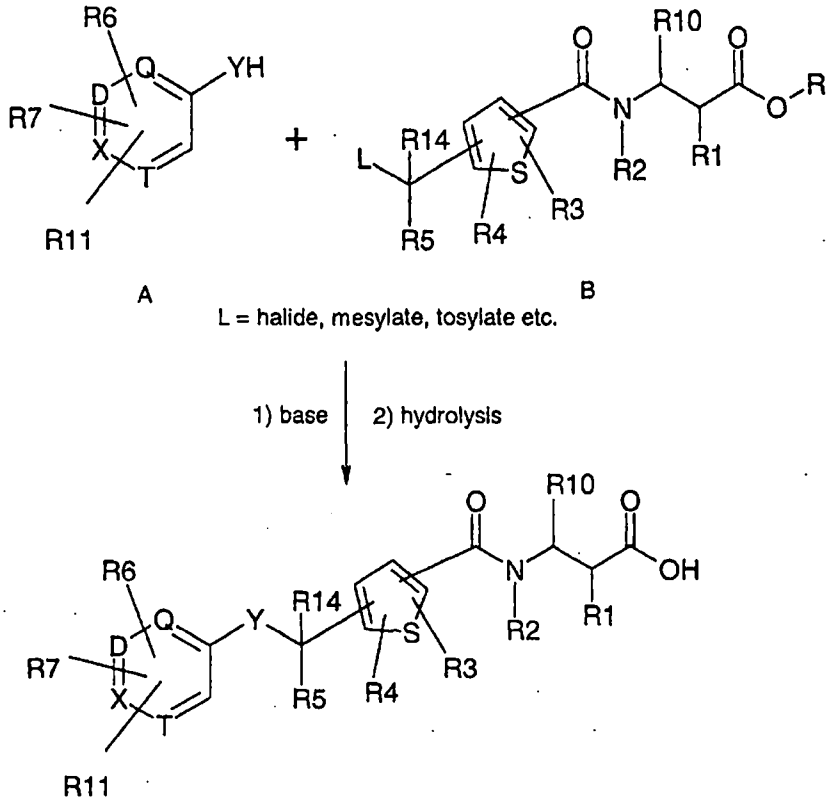
quintet and m = multiplet), integration, coupling constant (Hz) and assignment. ^{13}C NMR are recorded on a Varian 400 MHz spectrometer at ambient temperature. Chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane on the δ scale, with the solvent resonance employed as the internal standard ($CDCl_3$ 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. Furthermore, many compounds are prepared more generally using a) alkylation of an alcohol, phenol or thiophenol with a halide, b) a Mitsunobu protocol (O. Mitsunobu, 1981 Synthesis, p1), and c) other methods known to the skilled artisan. Alternative synthesis methods may also be effective and known to the skilled artisan.

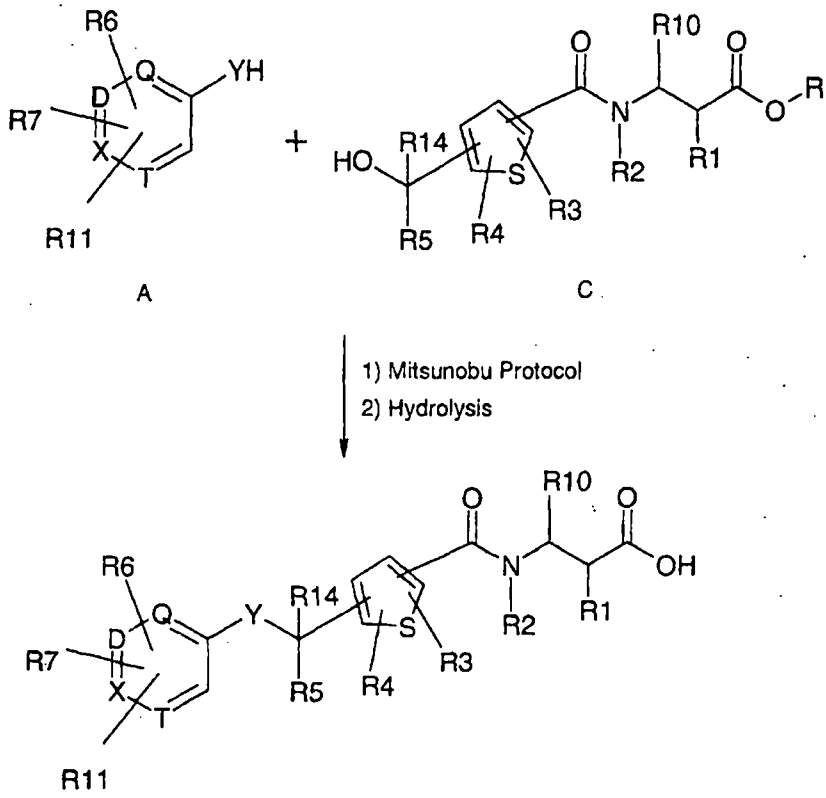
For example, an intermediate like A is alkylated with an alkylating agent B in the presence of a base (e.g. NaH, K_2CO_3, Cs_2CO_3 etc.). Hydrolysis in the presence of aqueous NaOH or LiOH gives the acid product.

Scheme GZ1



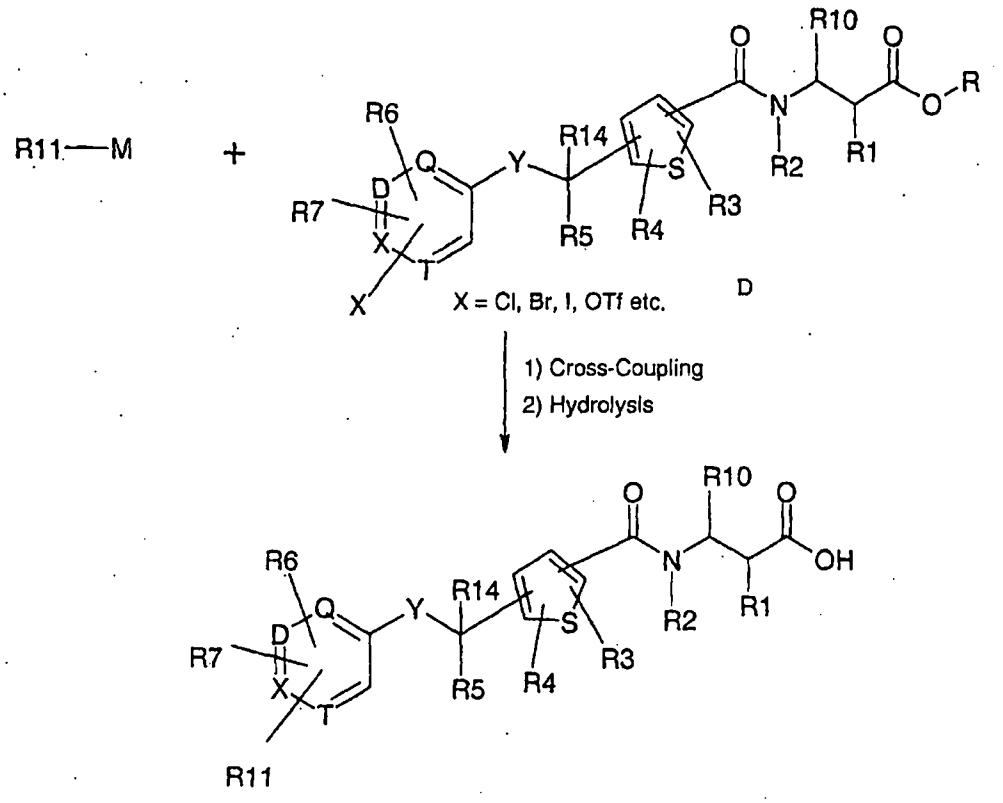
Alternatively, an intermediate like A is coupled with an alcohol C under Mitsunobu reaction conditions (DEAD/PPh_3, ADDP/PBu_3 etc.). Hydrolysis in the presence of aqueous NaOH or LiOH gives the acid product:

Scheme GZ2



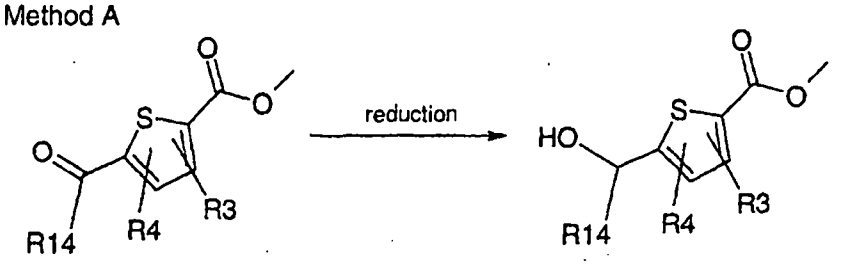
Under certain circumstances, the synthetic sequence can be altered, where an intermediate like D is coupled with an aryl boronic acid or ester under Suzuki reaction conditions (Pd catalyst, base). Hydrolysis in the presence of aqueous NaOH or LiOH gives the acid product. If Y = S then the thiophenol A can also be coupled to the alcohol C using zinc iodide.

Scheme GZ3

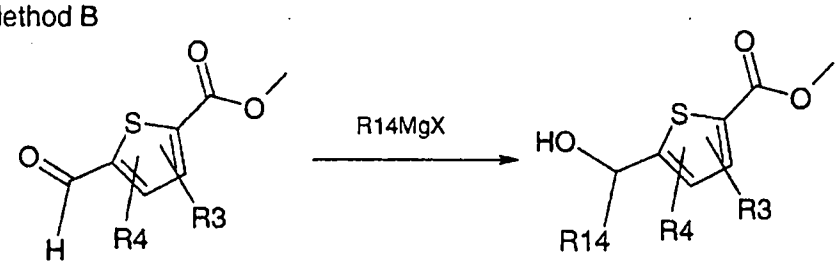


The alcohol intermediates C can be made by A) reduction of the ketone with or without chiral auxillary or B) alkylation of aldehyde with an organometallic reagent, e.g. Grignard reagent, or by C) direct alkylation of the thiophene.

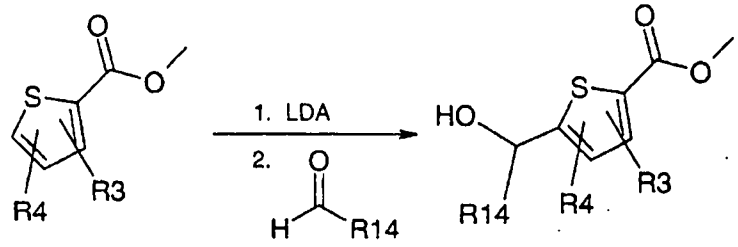
Scheme GZ4



Method B

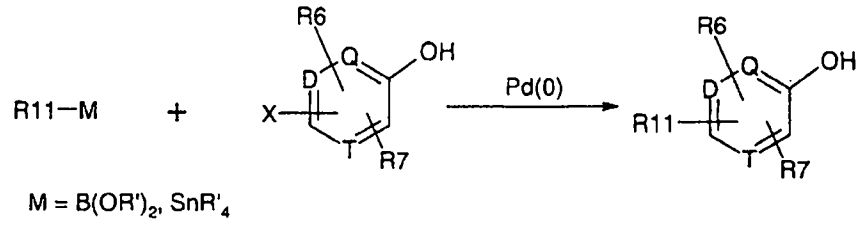


Method C



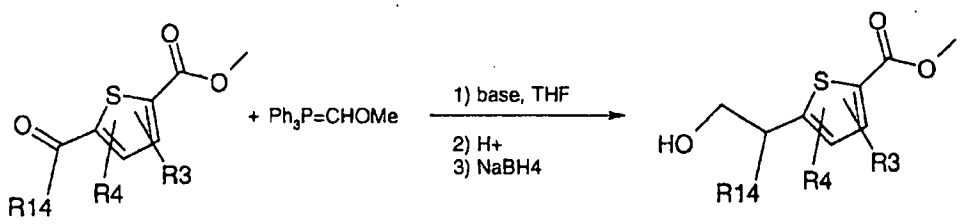
The biaryl phenol analogs can be made by a palladium catalyzed cross-coupling reaction:

Scheme GZ5

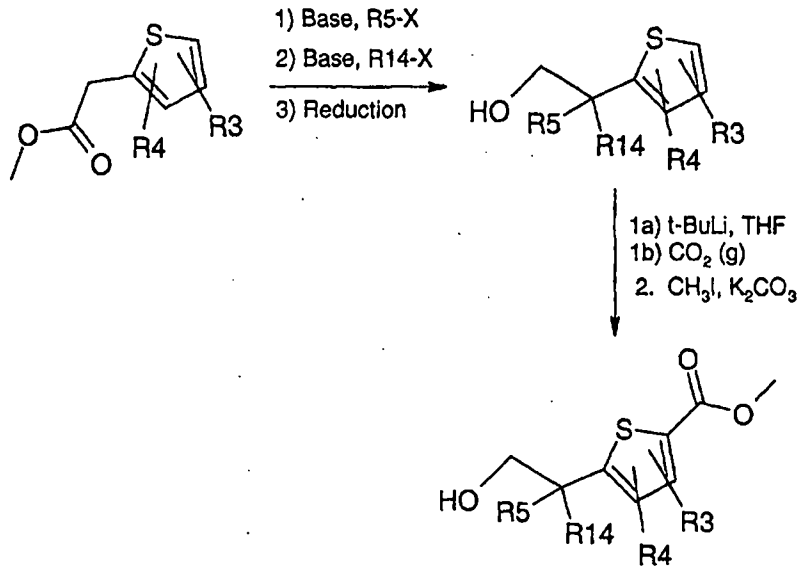


A Wittig reaction is used to homobenzylic alcohol analogs as shown in Scheme GZ6:

Scheme GZ6



Alternatively, geminal-disubstituted homobenzylic alcohol analogs can be synthesized by bisalkylation of the thiophene ester and subsequent diisobutylaluminum hydride (Dibal-H) reduction to the alcohol. Lithiation of the thiazole is accomplished using *tert*-butyl lithium. The resulting anion is trapped with carbon dioxide and then esterified to provide the disubstituted homobenzylic analog.



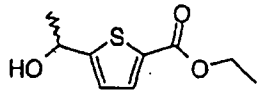
The enantiomeric pure products are prepared either through A) chiral chromatography or B) Mitsunobu coupling between a phenol or thiophenol and a chiral alcohol that can be prepared using the methods known to the art.

PREPARATIONS AND EXAMPLES

The Examples provided herein are illustrative of the invention and are not intended to limit the scope of the claimed invention in any way.

Preparation 1

(R,S)-5-(1-Hydroxy-ethyl)-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester



Step A

5-Acetyl-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

A solution of 5-acetyl-thiophene-2-carboxylic acid (1 g, 5.88 mmol) in DMF (24 mL) is treated with potassium carbonate (813 mg, 5.88 mmol), then iodomethane (0.368 mL, 5.88 mmol), and stirred for 60 h at rt. The reaction mixture is acidified and extracted into ethyl acetate twice. The combined organic layers are washed with brine, dried, filtered, and concentrated, then taken up in ethyl acetate, washed with saturated aqueous

potassium carbonate, dried, filtered and concentrated to give 5-acetyl-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester (653 mg).

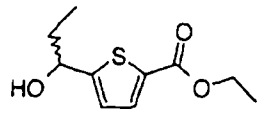
Step B

(R,S)-5-(1-Hydroxy-ethyl)-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

A solution of 5-acetyl-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester (650 mg, 3.53 mmol) in THF (35 mL) is cooled to 0 °C under N_2, treated with sodium borohydride (54 mg, 1.44 mmol), warmed to rt, and stirred overnight. The reaction is quenched with aqueous buffer (pH = 7), and extracted into ethyl acetate twice. Combined organic layers are washed with brine, dried, filtered, and concentrated. The crude product is applied to silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 60% to give the title compound (535 mg).

Preparation 2

(R,S)-5-(1-Hydroxy-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



Step A

5-Formyl-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester

A solution of diisopropylamine (0.588 mL, 60 mmol) in THF (20 mL) under N_2 is cooled to –78 °C and treated with n-butyllithium (2.5 M in hexanes, 1.66 mL). The mixture is then warmed to 0 °C for 10 min, cooled back to –78 °C, treated dropwise with a solution of thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (0.5 g, 3.2 mmol) in THF (12 mL), and stirred 5 min. N,N-dimethylformamide (0.324 mL, 4.16 mmol) is then added, and the reaction is allowed to warm to rt, while stirring overnight. Aqueous buffer (pH = 7) is added, and the product is extracted into ethyl acetate (3×). Combined organic layers are dried, filtered, and concentrated. The resulting residue is applied to silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 40% to give 5-formyl-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (325 mg).

Step B

(R,S)-5-(1-Hydroxy-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester

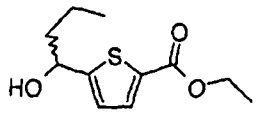
A solution of 5-formyl-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (136 mg, 0.739 mmol) in THF (7.4 mL) under N_2 is cooled to 0 °C, treated with ethylmagnesium bromide (3.0 M

in Et_2O, 0.271 mL, 0.813 mmol), allowed to warm to rt, and stirred overnight. The reaction is then acidified, extracted into ethyl acetate (2×), dried, filtered, and concentrated. The resulting residue is applied to silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 40% to give the title compound (81 mg).

The following compounds are made in a substantially similar manner:

Preparation 3

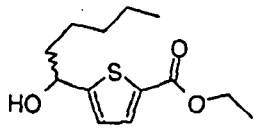
(R,S)-5-(1-Hydroxy-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 2 using 5-formyl-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and *n*-propyl magnesium bromide as the starting materials.

Preparation 4

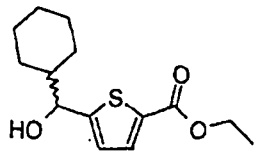
(R,S)-5-(1-Hydroxy-hexyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 2 using 5-formyl-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and *n*-pentyl magnesium bromide as the starting materials.

Preparation 5

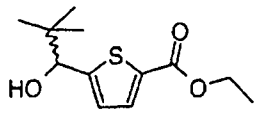
(R,S)-5-(Cyclohexyl-hydroxy-methyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 2 using 5-formyl-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and cyclohexyl magnesium bromide as the starting materials.

Preparation 6

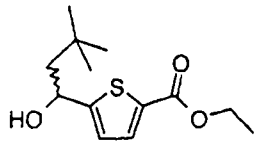
(R,S)-5-(1-Hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 2 using 5-formyl-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and *t*-butyl magnesium chloride as the starting materials.

Preparation 7

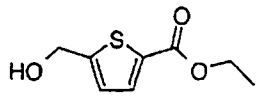
(R,S)-5-(1-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 2 using 5-formyl-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and *neo*-pentyl magnesium chloride as the starting materials.

Preparation 8

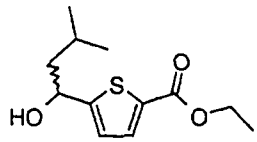
5-Hydroxymethyl-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



This material is the byproduct of Preparation 2, Step B.

Preparation 9

(R,S)-5-(1-Hydroxy-3-methyl-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester

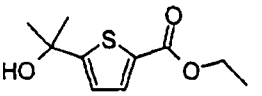


A solution of diisopropylamine (8.55 mL, 60 mmol) in THF (350 mL) under N_2 is cooled to –78 °C and treated with n-butyllithium (2.5 M in hexanes, 24 mL). The mixture is then warmed to 0 °C for 10 min, cooled back to –78 °C, treated dropwise with a solution of thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (7.8 g, 50 mmol) in THF (150 mL), and stirred 5 min. 3-Methyl-butyraldehyde (6.48 mL, 60 mmol) is then added, and the reaction is

allowed to warm to rt, while stirring overnight. Aqueous buffer (pH = 7) is added, and the product is extracted into ethyl acetate (3×). Combined organic layers are dried, filtered, and concentrated. The resulting residue is applied to silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 60% to give the title compound (8.03 g).

Preparation 10

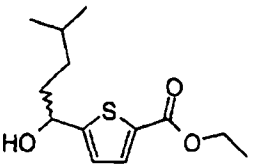
5-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



This compound is made substantially as described for Preparation 9.

Preparation 11

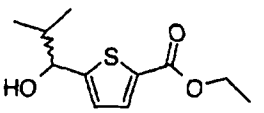
(R,S)-5-(1-Hydroxy-4-methyl-pentyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



A solution of 5-formyl-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (444 mg, 2.61 mmol) in THF (26 mL) under N_2 is cooled to -10 °C, treated with boron trifluoride diethyl etherate (0.033 mL, 0.26 mmol) and 3-methylbutylzinc bromide (0.5 M solution in THF, 2.87 mmol, 5.73 mL), allowed to warm to rt, and stirred overnight. The reaction is then acidified, extracted into ethyl acetate (2×), dried, filtered, and concentrated. The resulting residue is applied to silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 50% to give the title compound (204 mg).

Preparation 12

(R,S)-5-(1-Hydroxy-2-methyl-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



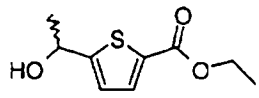
A solution of *i*-Pr_2NH (1.26 mL, 9.20 mmol) in THF (35 mL) at –78 °C is treated with *n*-BuLi (5.6 mL, 1.6M, 9.0 mmol) over the course of 3 minutes. The solution is warmed to rt for 10 min., then recooled to 78 °C. Ethyl 2-thiophene carboxylate (1.00 mL, 7.44

mmol) is added dropwise and the resulting solution is stirred for 15 min., then isobutyraldehyde (0.81 mL, 9.14 mmol) is added and the reaction is warmed to rt and stirred overnight. The resulting solution is quenched with saturated NH_4Cl (25 mL) and extracted with EtOAc (2 × 50 mL). Combined extracts are washed with H_2O, brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue is loaded onto silica gel and eluted with hexanes using a gradient of 0% to 30% EtOAc giving 5-(1-hydroxy-2-methyl-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (1.25 g, 73%) as a yellow oil. MS (ES): 211.1 $[M+H-H_2O]^+$.

The following compounds are made in a substantially similar manner:

Preparation 13

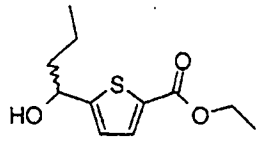
(R,S)-5-(1-Hydroxy-ethyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 11 using acetaldehyde as the starting material. (10.98 g, 85% yield). MS (ES): 201.0 $[M+H]^+$.

Preparation 14

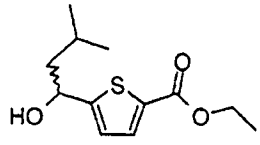
(R,S)-5-(1-Hydroxy-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 11 using butyraldehyde as the starting material. (9.92 g, 68% yield). MS (ES): 229.2 $[M+H]^+$.

Preparation 15

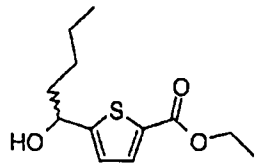
(R,S)-5-(1-Hydroxy-3-methyl-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 11 using 3-methyl-butyraldehyde as the starting material. (0.373 g, 21% yield). MS (ES): 225.1 $[M+H-H_2O]^+$.

Preparation 16

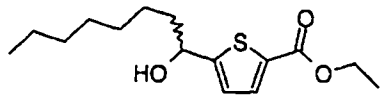
(R,S)-5-(1-Hydroxy-pentyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 11 using pentanal as the starting material. (10.65 g, 69% yield). MS (ES): 243.1 $[M+H]^+$.

Preparation 17

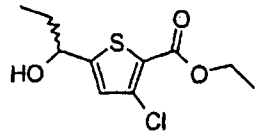
(R,S)-5-(1-Hydroxy-octyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 11 using octanal as the starting material. (0.467 g, 22% yield). MS (ES): 268.1 $[M+H-H_2O]^+$.

Preparation 18

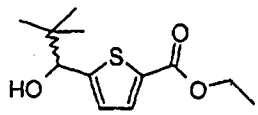
(R,S)-3-Chloro-5-(1-hydroxy-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 11 using 3-chloro-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and propionaldehyde as the starting materials. (0.499 g, 37% yield).

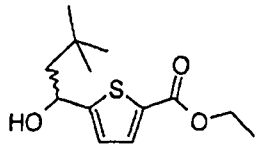
Preparation 19

(R,S)-5-(1-Hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



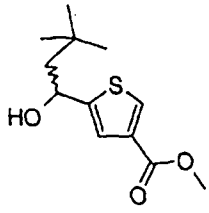
Preparation 20

(R,S)-5-(1-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



Preparation 21

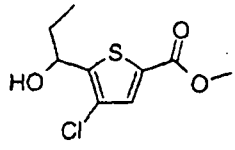
(R,S)-5-(1-Hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-thiophene-3-carboxylic acid methyl ester



A solution of 5-formyl-thiophene-3-carboxylic acid methyl ester (0.504 g, 2.96 mmol) in Et_2O (30 mL) at 0 °C is treated with neopentyl magnesium chloride (7.1 mL, 0.5 M in Et_2O, 3.6 mmol) and stirred for 15 min. Solution warmed to rt and additional Et_2O (10 mL) added. The reaction mixture is stirred overnight at rt. after which it is poured into H_2O (30 mL) and extracted with EtOAc (3 × 50 mL). Combined extracts washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue is loaded onto silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 50%. The resulting mixture is then loaded onto C_{18} and eluted using H_2O and a MeCN gradient from 15% to 100% giving (±)-5-(1-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-thiophene-3-carboxylic acid methyl ester (0.316 g, 44%) as a light yellow syrup.

Preparation 22

(R,S)-4-Chloro-5-(1-hydroxy-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester



Step A

4,5-Dichloro-thiophene-2-carboxylic acid

A solution of *i*-Pr_2NH (1.80 mL, 12.9 mmol) in THF (65 mL) at –78 °C is treated with *n*-BuLi (7.8 mL, 1.6M, 12.5 mmol). The solution is warmed to 0 °C for 10 min., then recooled to -78 °C. A solution of 2,3-dichlorothiophene (2.00 g, 13.1 mmol) in THF (3.0 mL) is added dropwise and the resulting solution is stirred for 40 min, then anhydrous $CO_{2\,(g)}$ is bubbled through the solution for 8 min. The reaction is warmed to rt and acidified with 1 N HCl (25 mL) and extracted with EtOAc (2 × 50 mL). Combined extracts are dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated giving 4,5-dichloro-thiophene-2-carboxylic acid (1.94 g, 75%) as a white solid. MS (ES): 197.0 $[M+H]^+$.

Step B

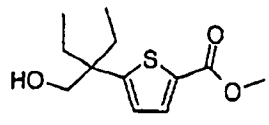
4-Chloro-5-(1-hydroxy-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

A solution of 4,5-dichloro-thiophene-2-carboxylic acid in THF (25 mL) at -53 °C is treated with LiHMDS (2.5 mL, 1 M THF) and then cooled to -78 °C for 10 min. *Tert*-butyl lithium (3.2 mL, 1.7 M Pentane, 5.4 mmol) is added dropwise for 12 min., then treated with propanal (0.25 mL, 3.4 mmol). After 5 min. the reaction is warmed to rt and stirred overnight. The reaction mixture is then acidified with 1 N HCl (10 mL) and extracted with EtOAc (3 × 25 mL). Combined organic extracts are dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated to provide crude 4-chloro-5-(1-hydroxy-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid as a brown syrup (0.280 g), which is used in the next step without further purification.

A solution of crude 4-chloro-5-(1-hydroxy-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid (0.262 g) in dimethylformamide (6.0 mL) is treated with K_2CO_3 (0.502 g, 3.63 mmol) and iodomethane (0.17 mL, 2.73 mmol) and stirred overnight. The reaction mixture is then poured into H_2O (15 mL) and extracted with EtOAc (3 × 10 mL). Combined organic extracts are washed with brine (1×), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue is loaded onto silica gel and eluted with hexanes using a gradient of 0% to 50% EtOAc to provide 4-chloro-5-(1-hydroxy-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester (87.6 mg, 15% - 2 steps) as a yellow syrup. MS (ES): 216.9 $[M+H]^+$.

Preparation 23

5-(1-Ethyl-1-hydroxymethyl-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester



Step A

2-Ethyl-2-thiophen-2-yl-butyric acid methyl ester

A mixture of thiophen-2-yl-acetic acid methyl ester (3.00 g, 19.2 mmol) in DMF (85 mL) at 0 °C is treated with NaH (60% dispersion in mineral oil, 1.71 g, 42.8 mmol). After 5 min, iodoethane (3.5 mL, 43.8 mmol) is added. The reaction mixture is warmed to rt and stirred overnight. The mixture is cooled in a cold water bath and quenched with H_2O (150 mL). The mixture is extracted with EtOAc (3 x 100 mL). Combined extracts are washed with H_2O, brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue is loaded onto silica gel and eluted with hexanes using a gradient of 0% to 50% EtOAc to provide 2-ethyl-2-thiophen-2-yl-butyric acid methyl ester 3.67 g, 909%) as a light yellow oil.

Step B

2-Ethyl-2-thiophen-2-yl-butan-1-ol

A solution of 2-methyl-2-thiophen-2-yl-propionic acid methyl ester (3.66 g, 17.2 mmol) in CH_2Cl_2 (85 mL) at 0 °C is treated with diisobutylaluminum hydrde (Dibal-H, 1.0 M PhMe, 38.0 mL, 384.0 mmol) and warmed to rt overnight. The reaction mixture is carefully poured into 1N tartaric acid (100 mL) and stirred for 3 d. The layers are separated and the aqueous layer is extracted with CH_2Cl_2 (100 mL). The combined extracts are dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue is loaded onto silica gel and eluted with hexanes using a gradient of 0% to 75% EtOAc to give 2-ethyl-2-thiophen-2-yl-butan-1-ol (2.87 g, 90%) as a pink oil.

Step C

5-(1-Ethyl-1-hydroxymethyl-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid

A solution of 2-ethyl-2-thiophen-2-yl-butan-1-ol (2.87 g, 15.6 mmol) in THF (100 mL) is cooled to –78 °C and treated with *t*-BuLi (1.7M in pentane, 19.3 mL, 32.8 mmol) dropwise over 10 min. After stirring for 20 min, $CO_{2\,(g)}$ is bubbled through the solution for 3 min. The solution is then warmed to rt and stirred overnight. The reaction is acidified with 1N HCl (35 mL). The mixture is extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The combined extracts are dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue is loaded onto C_{18} resin and eluted with H_2O using a gradient of 15% to 100% MeCN to give 5-(1-ethyl-1-hydroxymethyl-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid (0.7471 g, 21%) as a white solid. MS (ES): 227.1 $[M-H]^-$.

Step D

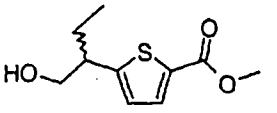
5-(1-Ethyl-1-hydroxymethyl-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

A solution of 5-(1-ethyl-1-hydroxymethyl-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid (0.750 g, 3.28 mmol) in DMF (16.0 mL) is treated with K_2CO_3 (0.684 g, 6.00 mmol), iodomethane (0.27 mL, 4.34 mmol), and stirred at rt overnight. The mixture is poured into H_2O (30 mL) and extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined extracts are washed with H_2O, brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue is loaded onto silica gel and eluted with hexanes using a gradient of 0% to 75% EtOAc to give 5-(1-ethyl-1-hydroxymethyl-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester (0.571 g, 72%) as a clear syrup. MS (ES): 243.2 $[M+H]^+$.

The following compound is made in a substantially similar manner:

Preparation 24

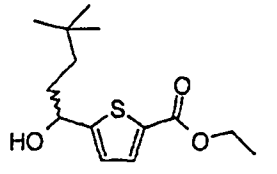
(R,S)-5-(1-Hydroxymethyl-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Example 23 using 1 eq of sodium hydride and iodoethane as the starting materials in step A. MS (ES): 215.1 $[M+H]^+$.

Preparation 25

(R,S)-5-(1-Hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



Step A

5-Formyl-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester

A solution of diisopropylamine (0.588 mL, 60 mmol) in THF (20 mL) under N_2 is cooled to –78 °C and treated with n-butyllithium (2.5 M in hexanes, 1.66 mL). The mixture is then warmed to 0 °C for 10 min, cooled back to –78 °C, treated dropwise with a solution of thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (0.5 g, 3.2 mmol) in THF (12 mL), and stirred

5 min. N,N-Dimethylformamide (0.324 mL, 4.16 mmol) is then added, and the reaction is allowed to warm to rt, while stirring overnight. Aqueous buffer (pH = 7) is added, and the product is extracted into ethyl acetate (3×). Combined organic layers are dried, filtered, and concentrated. The resulting residue is applied to silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 40% to give 5-formyl-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (325 mg).

Step B

3,3-Dimethylbutylmagnesium bromide

In an oven-dried flask, a suspension of magnesium turnings (1.82 g, 75 mmol) in THF (40 mL) is treated with molecular iodine (254 mg, 1 mmol). To this mixture is added twenty drops of a solution of 3,3-dimethylbutyl bromide (7.14 mL, 50 mmol) in THF (10 mL) via a fitted separatory funnel. The resulting mixture is heated to reflux, followed by addition of the remaining 3,3-dimethylbutyl bromide solution. The reaction mixture is allowed to reflux for 1h, cooled to rt, and used as is (1.0 M solution of 3,3-dimethylbutylmagnesium bromide in THF, 50 mmol).

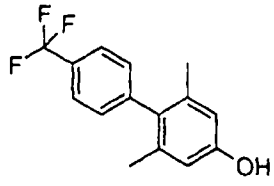
Step C

(R,S)-5-(1-Hydroxy-4,4-dimethyl-pentyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester

A solution of 5-formyl-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (3.12 g, 16.9 mmol) in THF (169 mL) under N_2 is cooled to 0 °C, treated with 3,3-dimethylbutylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 16.9 mL, 16.9 mmol), allowed to warm to rt, and stirred overnight. The reaction is then acidified, extracted into ethyl acetate (2×), dried, filtered, and concentrated. The resulting residue is applied to silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 60% to give the title compound (730 mg).

Preparation 26

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

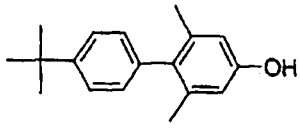


To a solution of 4-iodo-3,5-dimethyl-phenol (3.35 g, 13.5 mmol) in THF (81 ml) is added (4-trifluoromethyl)phenylboronic acid (3.35 g, 16.2 mmol), potassium fluoride (1.94 mg, 40.6 mmol), palladium(II) acetate (152 mg, 0.67 mmol), and (oxydi-2,1-

phenylene)bis-(diphenylphosphine) (730 mg, 1.35 mmol). The reaction mixture is heated to reflux overnight. After cooling to rt, the reaction mixture is partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer is back-extracted with ethyl acetate, the combined organic layers are dried and concentrated. The resulting residue is applied to silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 70% to give the title compound (3.3 g).

Preparation 27

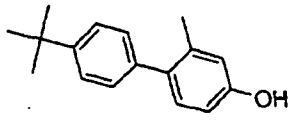
4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol



This compound is made in a substantially similar manner as exemplified in Preparation 26 staring from 4-tert-butyl-phenyl boronic acid and 4-bromo-3,5-dimethyl phenol.

Preparation 27

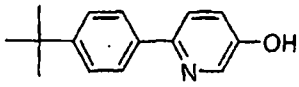
4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-ol



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 26 using 4-bromo-3-methyl-phenol and 4-tert-butyl-phenyl boronic acid as reagents.

Preparation 28

6-(4-tert-Butyl-phenyl)-pyridin-3-ol

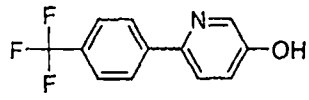


To a solution of 6-Chloro-pyridin-3-ol (3.10 g, 23.9 mmol) in toluene (30 ml) is added 4-*tert*-butyl-phenylboronic acid (5.46 g, 30.6 mmol), potassium fluoride (2.82 g, 47.9 mmol), and palladium tetrakis triphenylphosphine (1.20 g, 1.20 mmol). Water (15 mL) is added and the reaction mixture is heated to reflux overnight. After cooling to rt, the reaction mixture is partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer is back-extracted with ethyl acetate, the combined organic layers are dried and concentrated.

The resulting residue is applied to silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient to give the title compound (2.06 g).

Preparation 29

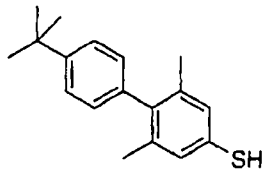
6-(4-Trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-ol



The titled compound is made in a manner substantially similar to Preparation 28 starting from the 6-chloro-pyridin-3-ol and 4-trifluoromethylphenyl boronic acid.

Preparation 30

4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-thiol



Step A

Dimethyl-thiocarbamic acid O-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yl) ester

To a solution of 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol (10 g, 37.3 mmol) in dioxane (157 ml) is added 4-dimethylaminopyridine (476 mg, 3.9 mmol), triethylamine (10 mL, 78.6 mmol), and dimethylthiocarbamoyl chloride (6.1 g, 49.1 mmol). The reaction mixture is heated to reflux overnight. After cooling to rt, the reaction mixture is partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer is back-extracted with ethyl acetate, and the combined organic layers are dried and concentrated. The resulting residue is applied to silica gel and eluted using 20% ethyl acetate in hexanes to give dimethyl-thiocarbamic acid O-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yl) ester (12.2 g).

Step B

Dimethyl-thiocarbamic acid S-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yl) ester

A suspension of dimethyl-thiocarbamic acid O-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yl) ester (12.1 g, 35.4 mmol) in tetradecane (80 mL) was heated at 245 °C for 16 h. After cooling to rt, a solid precipitate is filtered, washed with heptane, and dried under vacuum at 40 °C. The resulting residue is applied to silica gel and eluted using hexanes with an

ethyl acetate gradient from 0% to 60% to give dimethyl-thiocarbamic acid S-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yl) ester (8.86 g).

Step C

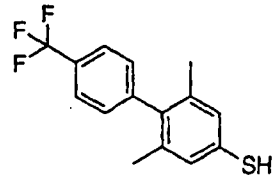
4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-thiol

To a solution of dimethyl-thiocarbamic acid S-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yl) ester (8.8 g, 25.8 mmol) in methanol (65 mL) is added sodium methoxide (1.39 g, 25.8 mmol). The reaction mixture is heated to reflux overnight. After cooling to rt, the reaction mixture is neutralized with 5N HCl, concentrated to 1/3 volume, treated with brine, and extracted into dichloromethane. The aqueous layer is back-extracted with dichloromethane, and the combined organic layers are dried and concentrated. The resulting residue is applied to silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 50% to give the title compound (5.84 g).

The following compounds are made in a substantially similar manner.

Preparation 31

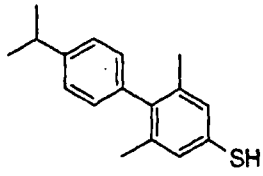
2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-thiol



MS (ES): 281.1 [M-H]$^-$.

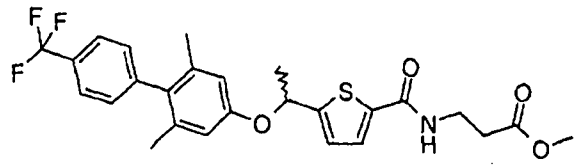
Preparation 32

4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-thiol



Preparation 33

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



Step A

(R,S)-5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester

A mixture of (±)-5-(1-hydroxy-ethyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (0.402 g, 2.01 mmol), 2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol (0.593 g, 2.23 mmol), and PPh_3 (0.798 g, 3.04 mmol) is dissolved in toluene (20 mL) and treated with 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (ADDP, 0.763 g, 3.02 mmol) and stirred overnight at rt. The mixture is diluted with MeOH until homogeneous and concentrated. The residue is loaded onto silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 40% giving (±)-5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (0.638 g, 71%) as a clear syrup. MS (ES): 447.3 $[M-H]^-$.

Step B

(R,S)-5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carboxylic acid

To a mixture of (±)-5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (0.636 g, 1.42 mmol) in THF (14 mL) is added lithium hydroxide (1N aqueous, 14 mL). The mixture is warmed to 70 °C and stirred overnight. The reaction mixture is acidified with 1N HCl (15 mL), extracted into ethyl acetate (3 × 25 mL), dried over $MgSO_4$, and concentrated, to provide (±)-5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carboxylic acid (0.552 g, 92%) as a white foam. MS (ES): 419.2 $[M-H]^-$.

Step C

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester

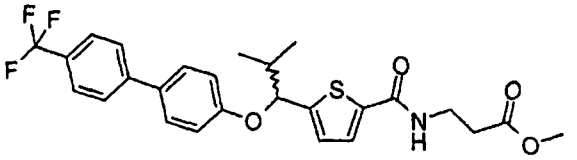
To a mixture of (±)-5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carboxylic acid (0.545 g, 1.30 mmol), 3-amino-propionic acid methyl ester hydrochloride (0.199 g, 1.43 mmol), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBt, 0.217 g,

1.60 mmol) in DMF (13.0 mL) is added *N, N*-diisopropylethylamine (0.67 mL, 3.84 mmol), then N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI, 0.330 g, 1.72 mmol) and stirred overnight. The reaction mixture is poured into H_2O (25 mL) and extracted with EtOAc (3 × 25 mL). Combined organic extracts are washed with H_2O, brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue is loaded onto silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 75% to provide (±)-3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.490 g, 75%) as a white foam. MS (ES): 504.3 $[M-H]^-$.

The following compounds are made in a substantially similar manner:

Preparation 34

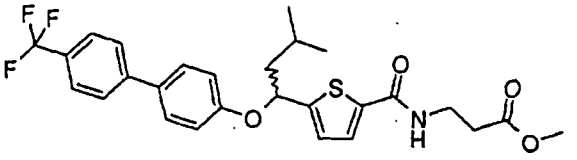
(R,S)-3-({5-[2-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting material. MS (ES): 504.2 $[M-H]^-$. The racemic material (183 mg) is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak AD 4.6 × 150 mm; eluent: 50% heptane:50% isopropanol; flow rate: 0.6 mL/min; UV absorbance wavelength: 270 nm) to provide chiral Isomer 1 (71 mg, 98.4% ee) and chiral Isomer 2 (74 mg, 99.8% ee).

Preparation 35

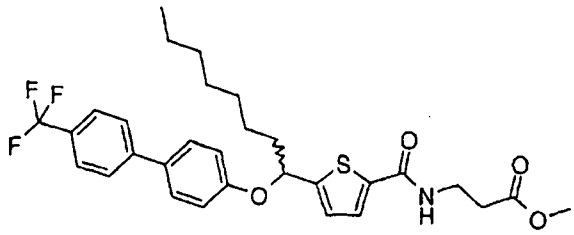
(R,S)-3-({5-[3-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting material. MS (ES): 518.3 [M-H]$^-$.

Preparation 36

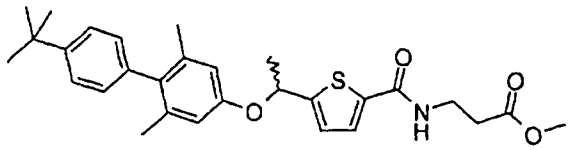
(R,S)-3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-octyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting material. MS (ES): 560.2 [M-H]$^-$. The racemic material (287 mg) is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak AD 4.6 × 150 mm; eluent: 100% 3A ethanol; flow rate: 0.6 mL/min; UV absorbance wavelength: 270 nm) to provide chiral Isomer 1 (131 mg, 98.1% ee) and chiral Isomer 2 (125 mg, 98.3% ee).

Preparation 37

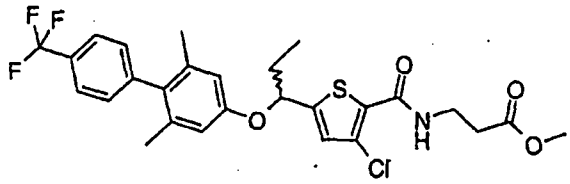
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol as the starting material. MS (ES): 492.1 [M-H]$^-$.

Preparation 38

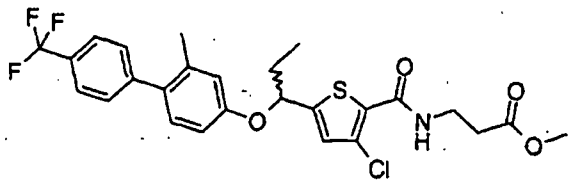
(R,S)-3-({3-Chloro-5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting material. MS (ES): 552.2 $[M-H]^-$.

Preparation 39

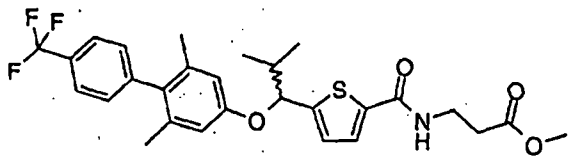
(R,S)-3-({3-Chloro-5-[1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting material. MS (ES): 538.2 $[M-H]^-$.

Preparation 40

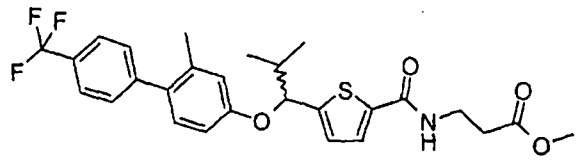
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting material. MS (ES): 532.2 $[M-H]^-$.

Preparation 41

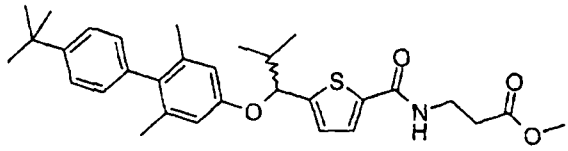
(R,S)-3-({5-[2-Methyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting material. MS (ES): 518.1 $[M-H]^-$.

Preparation 42

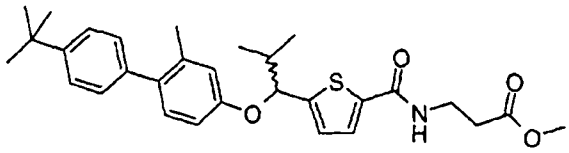
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol as the starting material. MS (ES): 522.3 $[M+H]^+$. The racemic material (261 mg) is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak OJ-H 4.6 x 150 mm; eluent: 100% MeOH; flow rate: 0.6 mL/min; UV absorbance wavelength: 270 nm) to provide chiral Isomer 1 (120 mg, 99.5% ee) and chiral Isomer 2 (119 mg, 100% ee).

Preparation 43

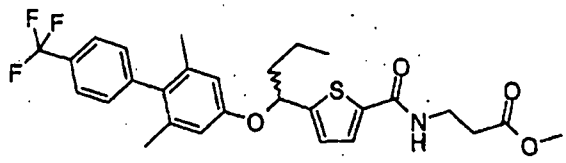
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 4'-tert-butyl-2-methyl-biphenyl-4-ol as the starting material. MS (ES): 506.2 $[M-H]^-$. The racemic material (235 mg) is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak AD-H 4.6 x 150 mm; eluent: 90% heptane:10% isopropanol; flow rate: 0.6 mL/min; UV absorbance wavelength: 250 nm) to provide chiral Isomer 1 (105 mg, 99.8% ee) and chiral Isomer 2 (109 mg, 97.3% ee).

Preparation 44

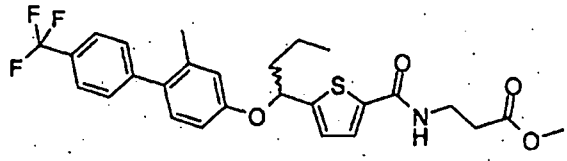
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting material. MS (ES): 532.1[M-H]$^-$.

Preparation 45

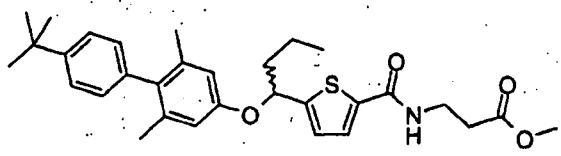
(R,S)-3-({5-[1-(2-Methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting material. MS (ES): 518.2 [M-H]$^-$.

Preparation 46

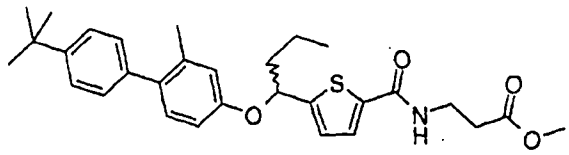
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol as the starting material. MS (ES): 522.5 [M+H]$^+$.

Preparation 47

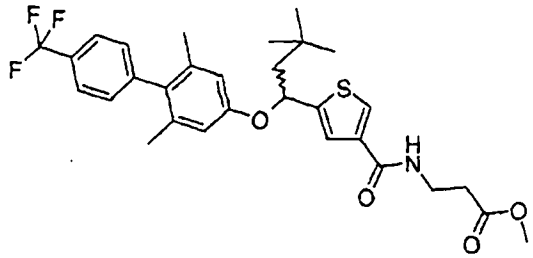
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 4'-tert-butyl-2-methyl-biphenyl-4-ol as the starting material. MS (ES): 508.5 $[M+H]^+$.

Preparation 48

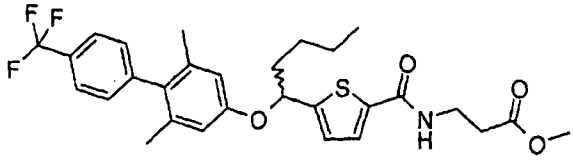
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-3-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting material. MS (ES): 560.3 $[M-H]^-$. The racemic material (186 mg) is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak AD-H 4.6 x 150 mm; eluent: 2.5% 3A ethanol: 2.5% MeOH: 95% Heptane; flow rate: 0.6 mL/min; UV absorbance wavelength: 250 nm) to provide chiral Isomer 1 (92 mg, 95.4% ee) and chiral Isomer 2 (83 mg, 100% ee).

Preparation 49

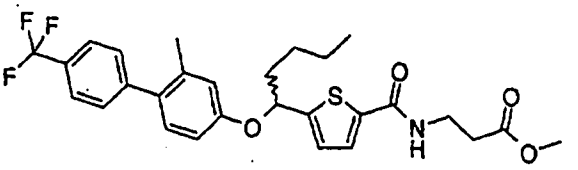
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting material. MS (ES): 546.3 $[M-H]^-$.

Preparation 50

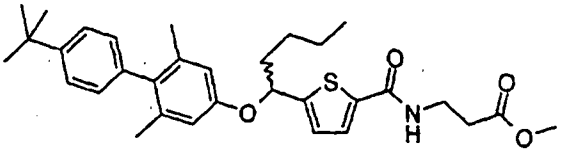
(R,S)-3-({5-[1-(2-Methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting material. MS (ES): 532.3 $[M-H]^-$.

Preparation 51

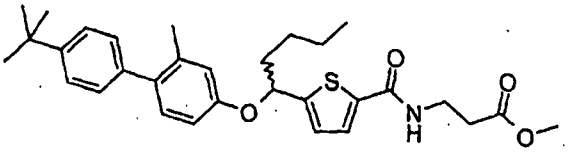
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol as the starting material. MS (ES): 534.2 $[M-H]^-$.

Preparation 52

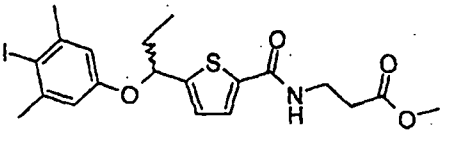
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 4'-tert-butyl-2-methyl-biphenyl-4-ol as the starting material. MS (ES): 520.3 $[M-H]^-$.

Preparation 53

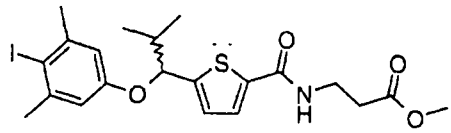
(R,S)-3-({5-[1-(4-Iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 4-iodo-3,5-dimethyl-phenol as the starting material. MS (ES): 500.1 $[M-H]^-$. The racemic material (2.122 g) is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak OJ-H 4.6 × 150 mm; eluent: 100% MeOH; flow rate: 0.6 mL/min; UV absorbance wavelength: 280 nm) to provide chiral Isomer 1 (1.06 g, 99.7% ee) and chiral Isomer 2 (1.07 g, 99.4% ee).

Preparation 54

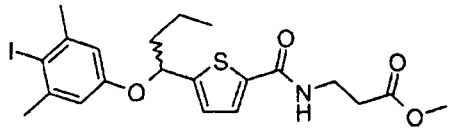
(R,S)-3-({5-[1-(4-Iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 4-iodo-3,5-dimethyl-phenol as the starting material. MS (ES): 514.0 $[M-H]^-$. The racemic material (1.793 g) is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak OJ-H 4.6 × 150 mm; eluent: 100% MeOH; flow rate: 0.6 mL/min; UV absorbance wavelength: 270 nm) to provide chiral Isomer 1 (0.831 g, 99.7% ee) and chiral Isomer 2 (0.885 g, 98.6% ee).

Preparation 55

(R,S)-3-({5-[1-(4-Iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester

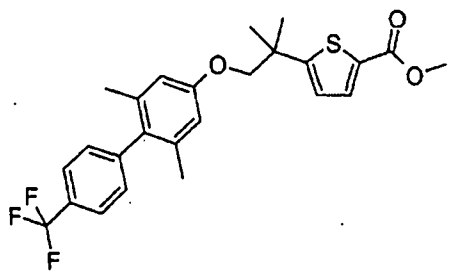


This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 33 using 4-iodo-3,5-dimethyl-phenol as the starting material. MS (ES): 516.3 $[M+H]^+$. The racemic material (1.697 g) is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak AD-H 4.6 × 150 mm; eluent: 100% MeOH; flow rate: 0.6 mL/min; UV absorbance wavelength: 280 nm) to provide chiral Isomer 1 (0.733 g, 99.2% ee) and chiral Isomer 2 (0.820 g, 99.8% ee).

Preparation 56

5-[2-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

102



Step A

2-Methyl-2-thiophen-2-yl-propionic acid methyl ester

A mixture of thiophen-2-yl-acetic acid methyl ester (2.001 g, 12.81 mmol) in DMF (40 mL) at 0 °C is treated with NaH (60% dispersion in mineral oil, 1.144 g, 28.60 mmol). After 2 min., iodomethane (1.93 mL, 31.00 mmol) is added. The reaction mixture is warmed to rt and stirred overnight. The mixture is cooled in a cold water bath and quenched with H_2O (40 mL). The mixture is diluted with additional H_2O (40 mL) and extracted with EtOAc (3 × 50 mL). Combined extracts washed with H_2O, brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue is loaded onto silica gel and eluted with hexanes using a gradient of 0% to 40% EtOAc to provide 2-methyl-2-thiophen-2-yl-propionic acid methyl ester (2.107 g, 89%) as a clear oil.

Step B

2-Methyl-2-thiophen-2-yl-propan-1-ol

A solution of 2-methyl-2-thiophen-2-yl-propionic acid methyl ester (2.085 g, 11.32 mmol) in CH_2Cl_2 (55 mL) at 0 °C is treated with diisobutylaluminum hydrde (Dibal-H, 1.0 M PhMe, 24.0 mL, 24.0 mmol) and warmed to rt after 4 min. After 1.5 h the reaction mixture is cooled to 0 °C and quenched with 1N tartaric acid (50 mL) and stirred for 2 d. The layers are separated and the aqueous layer is extracted with CH_2Cl_2 (1x50 mL). The combined extracts are dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue is loaded onto silica gel and eluted with hexanes using a gradient of 0% to 75% EtOAc to give 2-methyl-2-thiophen-2-yl-propan-1-ol (1.494 g, 84%) as a clear oil.

Step C

5-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-thiophene-2-carboxylic acid

A solution of 2-methyl-2-thiophen-2-yl-propan-1-ol (1.481 g, 9.476 mmol) in THF (70 mL) is cooled to –78 °C and treated with *t*-BuLi (1.7M in pentane, 11.7 mL, 19.9 mmol) dropwise over 14 min. After stirring for 15 min, $CO_{2\,(g)}$ is bubbled through the solution

for 5 min. The solution is then warmed to rt and stirred overnight. The reaction is diluted with H_2O and poured into 1N HCl (20 mL). The mixture is extracted with EtOAc (50 mL, 2 × 25 mL). The combined extracts are dried over $MgSO_4$, filtered, and conc. The residue is loaded onto C_{18} and eluted with H_2O using a gradient of 15% to 100% MeCN to give 5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-thiophene-2-carboxylic acid (0.511 g, 27%) as a white solid. MS (ES): 199.0 $[M-H]^-$.

Step D

5-(2-Hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

A solution of 5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-thiophene-2-carboxylic acid (0.495 g, 2.47 mmol) in DMF (12.0 mL) is treated with K_2CO_3 (0.515 g, 3.73 mmol), iodomethane (0.23 mL, 3.69 mmol), and stirred at rt overnight. The mixture is poured into H_2O (25 mL) and extracted with EtOAc (3 × 25 mL). The combined extracts are washed with H_2O, brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue is loaded onto silica gel and eluted with hexanes using a gradient of 0% to 75% EtOAc to give 5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester (0.439 g, 83%). MS (ES): 215.1 $[M+H]^+$.

Step E

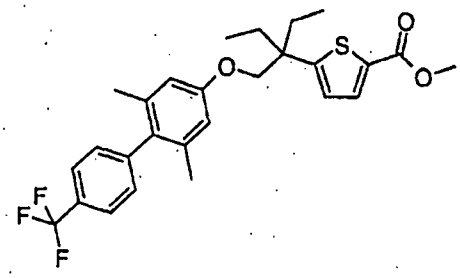
5-[2-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

A mixture of 5-(2-hydroxy-1,1-dimethyl-ethyl)-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester (0.436 g, 2.04 mmol), 2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol (0.596 g, 2.24 mmol), and PPh_3 (0.793 g, 3.02 mmol) is dissolved in toluene (20 mL), treated with 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (ADDP, 0.763 g, 3.02 mmol), and stirred overnight at 80 °C. The mixture is then cooled to rt, diluted with MeOH until homogeneous, and concentrated. The residue is loaded onto silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 40% to afford 5-[2-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester (0.394 g, 42%). MS (ES): 463.3 $[M+H]^+$.

The following compounds are made in a substantially similar manner:

Preparation 57

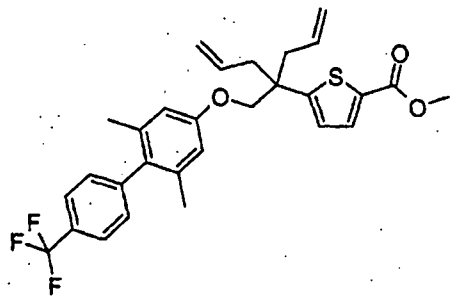
5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-ethyl-propyl]-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 56 using iodoethane as the starting material. MS (ES): 491.3 $[M+H]^+$.

Preparation 58

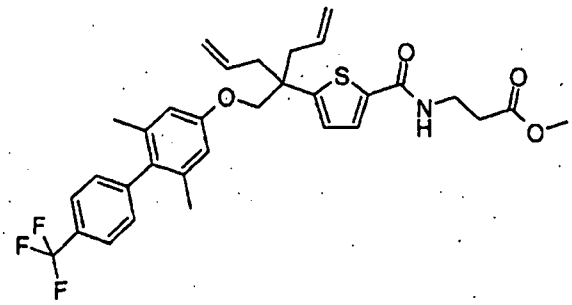
5-[1-Allyl-1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-but-3-enyl]-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 56 using allyl bromide as the starting material. MS (ES): 515.3 $[M+H]^+$.

Preparation 59

3-({5-[1-Allyl-1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-but-3-enyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



105

Step A

5-[1-allyl-1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-but-3-enyl]-thiophene-2-carboxylic acid

A solution of 5-[1-allyl-1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-but-3-enyl]-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester (0.186 g, 0.361 mmol) in THF (4.0 mL) is treated with LiOH (1N aqueous, 4.0 mL, 4.0 mmol), warmed to 70 °C, and stirred overnight. The reaction mixture is cooled to rt., acidified with HCl (1N aqueous, 4.2 mL), and extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined extracts are dried over $MgSO_4$, filtered, and conc. to provide 5-[1-allyl-1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-but-3-enyl]-thiophene-2-carboxylic acid (0.171 g, 94%) as a white foam. MS (ES): 501.4 $[M+H]^+$.

Step B

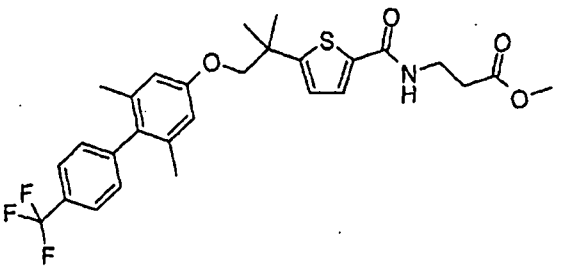
3-({5-[1-Allyl-1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-but-3-enyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester

To a mixture of 5-[1-allyl-1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-but-3-enyl]-thiophene-2-carboxylic acid (0.1695 g, 0.338 mmol), 3-amino-propionic acid methyl ester hydrochloride (0.0533 g, 0.382 mmol), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBt, 0.0561 g, 0.415 mmol) in DMF (3.5 mL) is added *N, N*-diisopropylethylamine (0.175 mL, 1.00 mmol), then N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI, 0.0836 g, 0.436 mmol) and stirred overnight. The reaction mixture is poured into H_2O (10 mL) and extracted with EtOAc (3 × 10 mL). Combined organic extracts are washed with H_2O, brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue is loaded onto silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 75% to provide 3-({5-[1-allyl-1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-but-3-enyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.138 g, 70%) as a white foam. MS (ES): 584.3 $[M-H]^-$.

The following compounds are made in a substantially similar manner:

Preparation 60

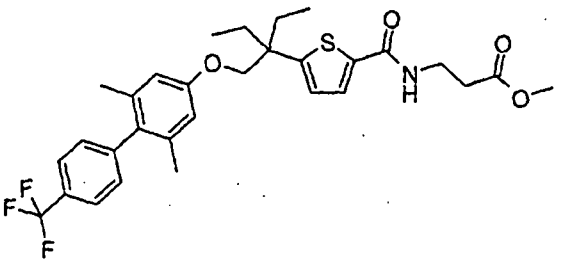
3-({5-[2-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 59 using 5-[2-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 534.4 $[M+H]^+$.

Preparation 61

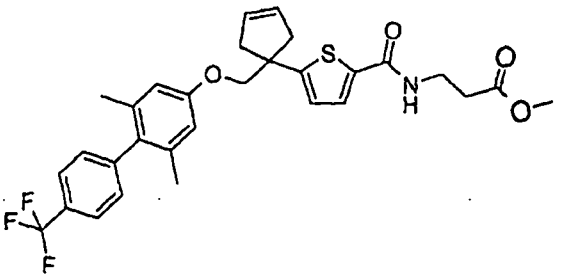
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-ethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 59 using 5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-ethyl-propyl]-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 562.5 $[M+H]^+$.

Preparation 62

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-cyclopent-3-enyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



Step A

5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-cyclopent-3-enyl]-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester

A solution of 5-[1-allyl-1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-but-3-enyl]-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester (0.292 g, 0.567 mmol) in CH_2Cl_2 (270 mL) is treated with [1,3-bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene)dichloro(phenylmethylene)-(tricyclohexylphosphine)ruthenium] (0.0528 g, 0.0622 mmol) for 4 h and concentrated. The residue is loaded onto silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 40% to afford 5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-cyclopent-3-enyl]-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester (0.240 g, 87%) as a colorless syrup. MS (ES): 487.4 $[M+H]^+$.

Step B

5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-cyclopent-3-enyl]-thiophene-2-carboxylic acid

A solution of 5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-cyclopent-3-enyl]-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester (0.239 g, 0.492 mmol) in THF (5.0 mL) is treated with LiOH (1N aqueous, 5.0 mL, 5.0 mmol), warmed to 70 °C, and stirred overnight. The reaction mixture is cooled to rt, acidified with HCl (1N aqueous, 5.2 mL), and extracted with EtOAc (3x10 mL). The combined extracts are dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated to provide 5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-cyclopent-3-enyl]-thiophene-2-carboxylic acid (0.210 g, 90%) as a yellow foam. MS (ES): 471.2 $[M-H]^-$.

Step C

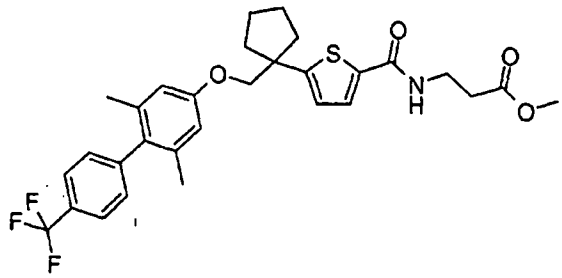
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-cyclopent-3-enyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester

To a mixture of 5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-cyclopent-3-enyl]-thiophene-2-carboxylic acid (0.204 g, 0.433 mmol), 3-amino-propionic acid methyl ester hydrochloride (0.0665 g, 0.476 mmol), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBt, 0.0716 g, 0.530 mmol) in DMF (4.0 mL) is added *N, N*-diisopropylethylamine (0.240 mL, 1.37 mmol), then N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI, 0.106 g, 0.553 mmol) and stirred overnight. The reaction mixture is poured into H_2O (10 mL) and extracted with EtOAc (3 × 10 mL).

Combined organic extracts are washed with H_2O, brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue is loaded onto silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 75% to provide 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-cyclopent-3-enyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.158 g, 65%) as a white foam. MS (ES): 556.3 $[M-H]^-$.

Preparation 63

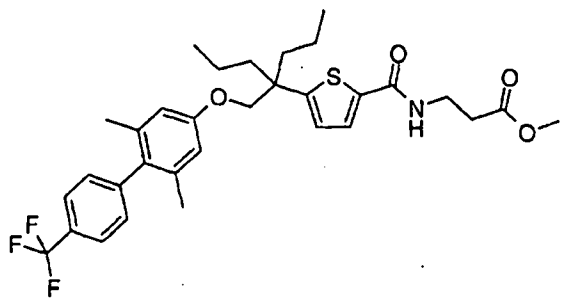
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-cyclopentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



A solution of 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-cyclopent-3-enyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.0828 g, 0.148 mmol) in EtOH (2.0 mL) is treated with 10% palladium on carbon (16 mg), flushed with H_2, and stirred under 1 atm pressure for 50 min. The mixture is then filtered through Celite® and concentrated. to provide 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-cyclopentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.0770 g, 93%) as a white foam. MS (ES): 558.3 $[M-H]^-$.

Preparation 64

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-propyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester

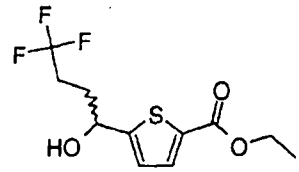


109

A solution of 3-({5-[1-allyl-1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-but-3-enyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.0679 g, 0.116 mmol) in EtOH (2.0 mL) is treated with 10% palladium on carbon (12 mg), flushed with H_2, and stirred under 1 atm pressure for 2 h. The mixture is then filtered through Celite® and conc. to provide 3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-propyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.0591 g, 86%) as a white foam. MS (ES): 588.4 $[M-H]^-$.

Preparation 65

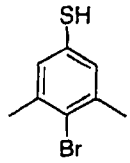
(R,S)-5-(4,4,4-Trifluoro-1-hydroxy-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



A solution of lithium diisopropyl amide (37.35 mL, 67.22 mmol) in tetrahydrofuran is cooled to –78 °C, treated dropwise with a solution of thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (7.0 g, 44.81 mmol) in THF (100 mL), and stirred 5 min. 3-trifluoromethyl-butyraldehyde (9.81 g, 67.22 mmol) is then added, and the reaction is allowed to warm to rt while stirring overnight. Aqueous buffer (pH = 7) is added, and the product is extracted into ethyl acetate (3×). Combined organic layers are dried, filtered, and concentrated. The resulting residue is applied to silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 60% to give the title compound (4.54 g).

Preparation 66

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) was 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 was heated to reflux under nitrogen. The reaction was monitored by TLC until all of the phenol was consumed, 20 h. After cooling to room temperature, the reaction was diluted with ethyl acetate (200 mL). Water (75 mL) was added and the two layers were separated. The organic layer was washed with brine (75 mL) then dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was removed and the residue was 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) was diluted with 50 mL of tetradecane and heated to reflux under nitrogen. The reaction was monitored by TLC until all the conversion was complete, 20 h. The reaction was 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.

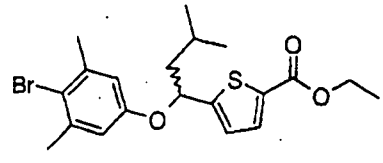
Step C

4-Bromo-3,5-dimethyl-benzenethiol

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

Preparation 67

(R,S)-5-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester

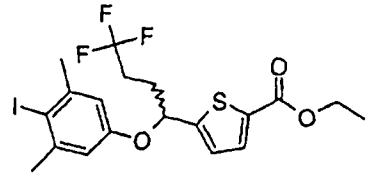


A solution of 4-bromo-3,5-dimethyl-phenol (3.29 g, 16.44 mmol) and (R,S)-5-(1-Hydroxy-3-methyl-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (3.0 g, 13.15 mmol) in toluene is degassed and filled with nitrogen for 3 times. Tributylphosphine (4.87 mL, 19.73 mmol) is added to the reaction mixture under nitrogen at 0 °C, followed by addition of 1,1'-(azodicarbonyl)-dipiperidine (4.98 g, 19.73 mmol). The reaction mixture is allowed to warm to room temperature and stirred overnight, the mixture is loaded on silica gel column and purified by flash column chromatography, 4.1 g or 60% yield.

The following compounds are made in a substantially similar manner.

Preparation 68

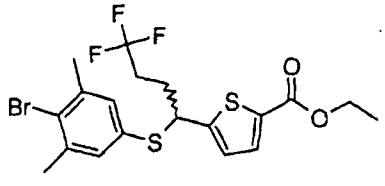
(R,S)-5-[1-(4-Iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 67 starting from the 4-iodo-3,5-dimethyl-phenol and 5-(4,4,4-Trifluoro-1-hydroxy-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester.

Preparation 69

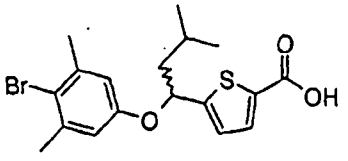
(R,S)-5-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 67 starting from 4-bromo-3,5-dimethyl-benzenethiol and 5-(4,4,4-trifluoro-1-hydroxy-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester.

Preparation 70

(R,S)-5-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid

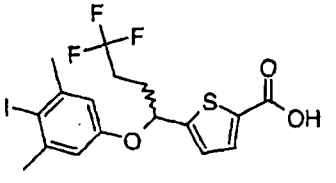


To a mixture of 5-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (4.1 g, 9.67 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) is added sodium hydroxide (5N aqueous, 10 mL) at room temperature, brought to reflux under nitrogen, and stirred overnight. The reaction mixture is acidified by 5 N HCl (10 mL), extracted into ethyl acetate, dried and concentrated, then dried under vacuum, giving the title compound 3.7 g or 96.6% yield.

The following compounds are made in a substantially similar manner.

Preparation 71

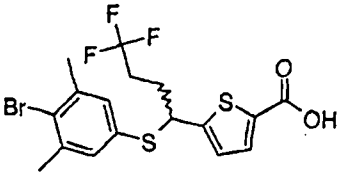
(R,S)-5-[4,4,4-Trifluoro-1-(4-iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 70 starting from 5-[1-(4-iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester.

Preparation 72

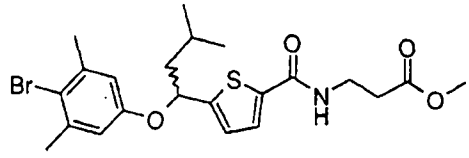
(R,S)-5-[1-(4-Bromo-3, 5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 70 starting from 5-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester.

Preparation 73

(R,S)-3-({5-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester

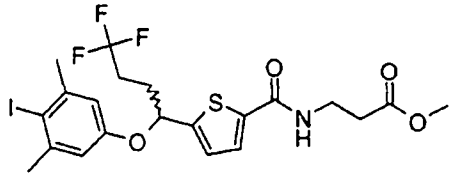


To a mixture of 5-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid (3.7 g, 9.34 mmol) in dichloromethane (40 mL) is added chloro-dimethoxy-triazine (1.69 g, 9.62 mmol) and 4-methylmorpholine (1.08 mL, 9.81 mmol) under nitrogen. The reaction is allowed to stir under nitrogen at room temperature overnight. The beta-alanine methyl ester hydrochloride salt (1.85 g, 10.28 mmol) is then added to the reaction mixture, followed by addition of 4-methylmorpholine (2.16 mL, 19.62 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 dichloromethane. The reaction is diluted with water and rinsed with 1N HCl. 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 pure compound, 4.2 g or 93.4% yield.

The following compounds are made in a substantially similar manner.

Preparation 74

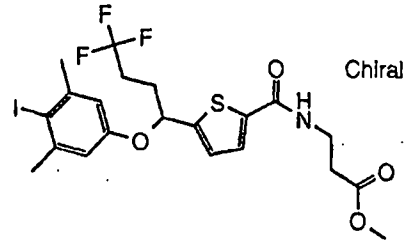
(R,S)-3-({5-[4,4,4-Trifluoro-1-(4-iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 73 starting from 5-[4,4,4-trifluoro-1-(4-iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid.

Preparation 75

3-({5-[4,4,4-Trifluoro-1-(4-iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester, Isomer 1



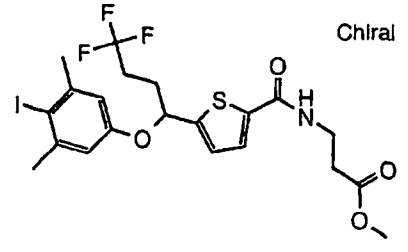
Procedure AA, Chiral Separation

The (R,S)-3-({5-[4,4,4-trifluoro-1-(4-iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester was resolved on a Chiralpak AD-H column (0.46 × 15.0 cm) with a flow rate of 0.6 mL/min. and detection at 270 nm. Eluted with 3A alcohol solvent and concentrated the fractions to provide a pure enantiomer ester (chiral isomer 1, 99% ee).

The following enantiomeric pure compounds were obtained by a procedure similar to chiral separation Procedure AA using Chiralcel OD-H column (4.6 × 250 mm), or Chiralpak AD-H column (4.6 × 150 mm), or using Chiralcel OJ column (4.6 × 250 mm):

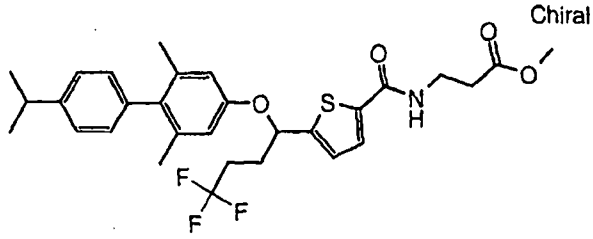
Preparation 76

3-({5-[4,4,4-Trifluoro-1-(4-iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester, Isomer 2



Preparation 77

3-({5-[4,4,4-Trifluoro-1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester, Isomer 2

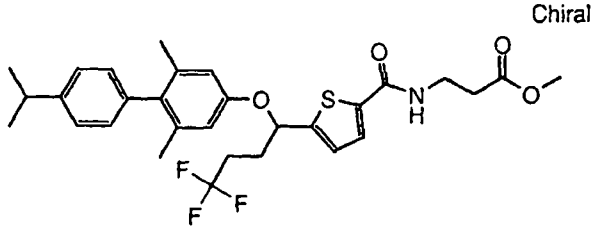


3-({5-[4,4,4-Trifluoro-1-(4-iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (300 mg, 0.53 mmol) was dissolved in toluene (1.5 mL), followed by palladium tetrakis triphenylphosphine (30 mg, 0.03 mmol), 4-isopropyl-phenyl boronic acid (173 mg, 1.05 mmol), and potassium fluoride (61.2 mg, 1.05 mmol). The reaction was purged with nitrogen and heated to reflux, then water (1.5 mL) was added. The reaction was monitored by HPLC, and upon completion, allowed to cool to room temperature. The reaction was diluted with EtOAc and then Celite® added, followed by water. This mixture was then filtered through a pad of Celite®. The solution was separated in a separatory funnel and the organic layer was washed with 0.1N sodium hydroxide, water, and brine. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The product was purified by flash column chromatography (225 mg). MS(ES): 562.3 [M+H]+.

The following compounds are made in a substantially similar manner.

Preparation 78

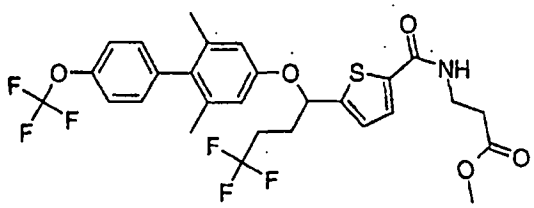
3-({5-[4,4,4-Trifluoro-1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester, Isomer 1



MS(ES): 562.3 [M+H]+.

Preparation 79

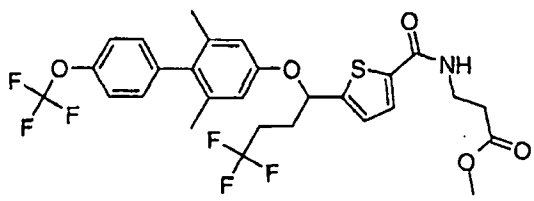
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 77 using 3-({5-[4,4,4-trifluoro-1-(4-iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester - chiral Isomer 1 and 4-trifluoromethoxy-phenyl boronic acid as the starting materials. MS(ES): 604.3 [M+H]+.

Preparation 80

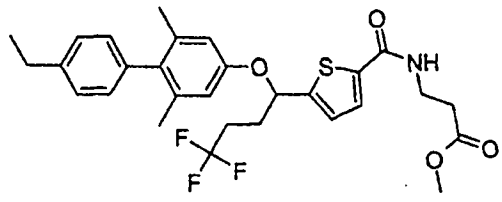
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester, Isomer 2



MS(ES): 604.3 [M+H]+.

Preparation 81

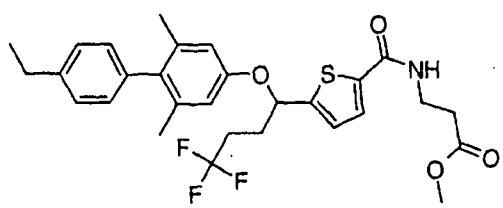
3-({5-[1-(4'-Ethyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 77 using 3-({5-[4,4,4-trifluoro-1-(4-iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester - chiral Isomer 1 and 4-ethyl-phenyl boronic acid as the starting materials. MS(ES): 548.3 [M+H]+.

Preparation 82

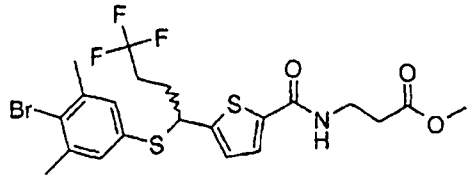
3-({5-[1-(4'-Ethyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester, Isomer 2



MS(ES): 548.3 [M+H]+.

Preparation 83

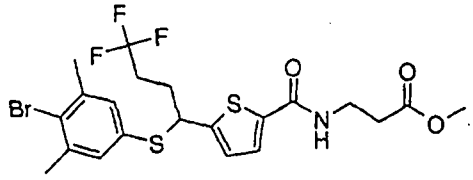
(R,S)-3-({5-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 73 starting from the 5-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid.

Preparation 84

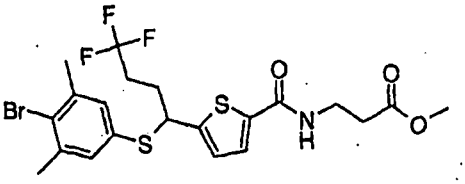
3-({5-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester, Isomer 1



The racemic material was resolved using a procedure similar the chiral separation of Procedure AA, to obtain the pure enantiomer esters of Isomer 1 and Isomer 2 (Preparation 85).

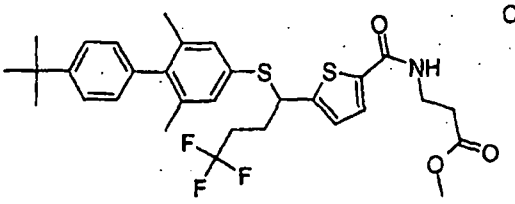
Preparation 85

3-({5-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester, Isomer 2



Preparation 86

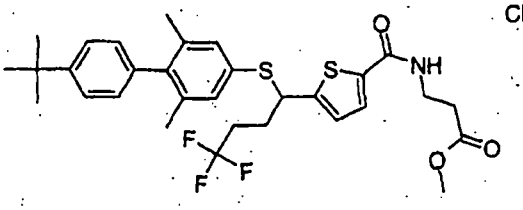
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 77 using 3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester chiral Isomer 2 and 4-t-butyl-phenyl boronic acid as the starting materials. MS(ES): 592.2 [M+H]+.

Preparation 87

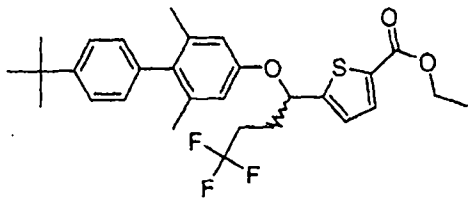
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 77 using 3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester chiral Isomer 1 and 4-t-butyl-phenyl boronic acid as the starting materials. MS(ES): 592.2 [M+H]+.

Preparation 88

(R,S)-5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester

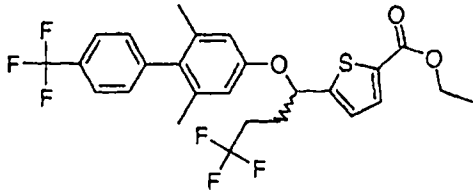


A solution of 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol (563 mg, 2.22 mmol) and (R,S)5-(4,4,4-trifluoro-1-hydroxy-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (500 mg, 1.77 mmol) in toluene is degassed and filled with nitrogen for 3 times. Tributylphosphine (0.66 mL, 2.66 mmol) is added to the reaction mixture under nitrogen at 0 °C, followed by addition of 1,1'-(azodicarbonyl)-dipiperidine (671 mg, 2.66 mmol). The reaction mixture is allowed to warm to room temperature and stirred overnight, the mixture is loaded on silica gel column and purified by flash column chromatography, 862 mg or 94% yield.

The following compounds are made in a substantially similar manner.

Preparation 89

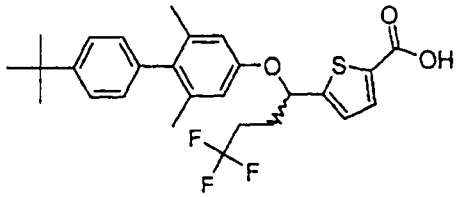
(R,S)-5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester



Starting from the 2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol and (R,S)5-(4,4,4-trifluoro-1-hydroxy-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester.

Preparation 90

(R,S)-5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid

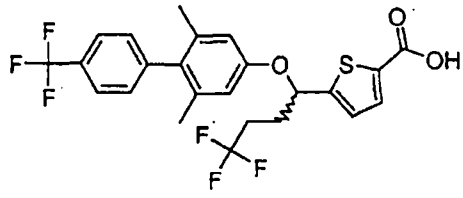


To a mixture of 5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (800 mg, 1.54 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) is added sodium hydroxide (5N aqueous, 5 mL) at room temperature, brought to reflux under nitrogen, and stirred overnight. The reaction mixture is acidified by 5 N HCl (5 mL), extracted into ethyl acetate, dried and concentrated, then dried under vacuum, giving the title compound 747 mg or 98.7% yield.

The following compounds are made in a substantially similar manner.

Preparation 91

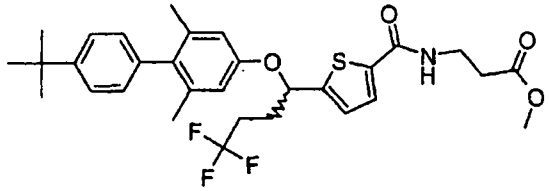
(R,S)-5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 90 starting from 5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester.

Preparation 92

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



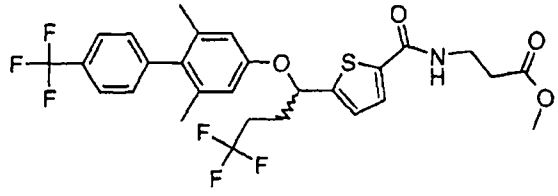
To a mixture of 5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid (747 mg, 1.52 mmol) in dichloromethane (10 mL) is added chloro-dimethoxy-triazine (276 mg, 1.57 mmol) and 4-methylmorpholine (0.180 mL, 1.6 mmol) under nitrogen. The reaction is allowed to stir under nitrogen at room temperature overnight. The beta-alanine methyl ester hydrochloride salt (302 mg, 1.57 mmol) is then added to the reaction mixture, followed by addition of 4-methylmorpholine (0.360 mL,

3.20 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 dichloromethane. The reaction is diluted with water and rinsed with 1N HCl. 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 pure compound, 252 mg or 28.8% yield.

The following compounds are made in a substantially similar manner.

Preparation 93

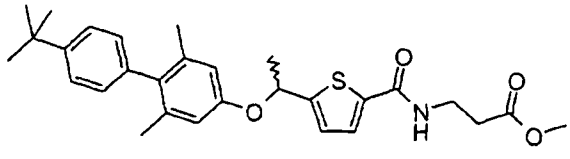
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 92 from 5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid.

Preparation 94

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



Step A

(R,S)-5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester

A mixture of (±)-5-(1-hydroxy-ethyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (0.416 g, 2.08 mmol), 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol (0.561 g, 2.20 mmol), and PPh_3 (0.787 g, 3.00 mmol) is dissolved in toluene (19 mL) and treated with 1,1'-

(azodicarbonyl)dipiperidine (ADDP, 0.760 g, 3.01 mmol) and stirred overnight at rt. The mixture is diluted with MeOH until homogeneous and conc. The residue is loaded onto silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 40% giving (±)-5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (0.604 g, 671%) as a clear syrup.

Step B

(R,S)-5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carboxylic acid

To a mixture of (±)-5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (0.603 g, 1.38 mmol) in THF (14 mL) is added lithium hydroxide (1N aqueous, 14 mL). The mixture is warmed to 70 °C and stirred overnight. The reaction mixture is acidified with 1N HCl (15 mL), extracted into ethyl acetate (3x25 mL), dried over $MgSO_4$, and concentrated, to provide (±)-5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carboxylic acid (0.554 g, 98%) as a white foam. MS (ES): 407.3 $[M-H]^-$.

Step C

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester

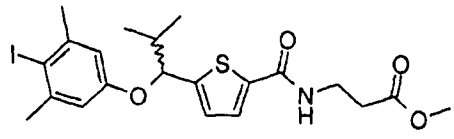
To a mixture of (±)-5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carboxylic acid (0.546 g, 1.34 mmol), 3-amino-propionic acid methyl ester hydrochloride (0.204 g, 1.46 mmol), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBt, 0.217 g, 1.60 mmol) in DMF (12.3 mL) is added *N, N*-diisopropylethylamine (0.70 mL, 4.01 mmol), then N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI, 0.333 g, 1.74 mmol) and stirred overnight. The reaction mixture is poured into H_2O (25 mL) and extracted with EtOAc (3 × 25 mL). Combined organic extracts are washed with H_2O, brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue is loaded onto silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 75% to provide (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.472 g, 71%) as a white solid. MS (ES): 492.1 $[M-H]^-$. The racemic material is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak OD-H 4.6 × 150 mm; eluent: 10:90 3A alcohol/Heptane; flow rate: 0.6 mL/min; UV

absorbance wavelength: 270 nm) to provide Isomer 1 (0.180 g, 98.3% ee) and Isomer 2 (0.190 g, 96.7% ee).

The following compounds are made in a substantially similar manner:

Preparation 95

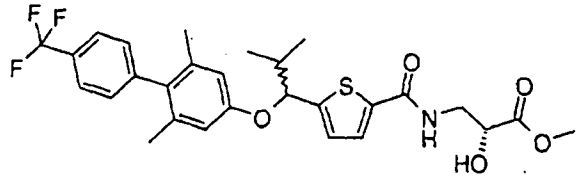
(R,S)-3-({5-[1-(4-Iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 94, Step A using 4-iodo-3,5-dimethyl-phenol and 5-(1-hydroxy-2-methyl-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester as the starting materials to provide (±)-3-({5-[1-(4-iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (1.796 g) as a white solid. MS (ES): 514.0 $[M-H]^-$. The racemic material is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak OJ-H 4.6 x 150 mm; eluent: 100% MeOH; flow rate: 0.6 mL/min; UV absorbance wavelength: 270 nm) to provide Isomer 1 (0.885 g, 98.67% ee) and Isomer 2 (0.831 g, 99.7% ee).

Preparation 96

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*R*-hydroxy-propionic acid methyl ester

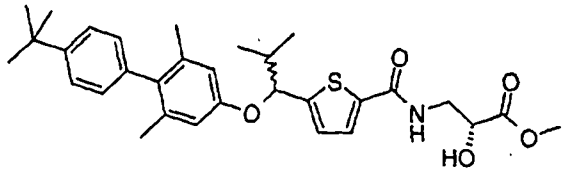


This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 94 using 2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting material in Step A and 2*R*-hydroxy-propionic acid methyl ester in Step C to provide (±)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*R*-hydroxy-propionic acid methyl ester hydrochloride salt (0.291g) as a white foam. MS (ES): 548.2 $[M-H]^-$. The diastereomeric material is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak OJ-H 4.6 x 150 mm; eluent: 100% MeOH; flow rate: 0.6 mL/min; UV

absorbance wavelength: 280 nm) to provide Isomer 1 (0.113 g, 99% de) and Isomer 2 (0.107 g, 99% de).

Preparation 97

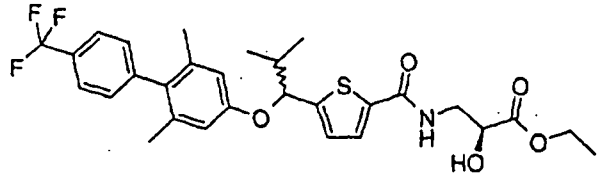
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*R*-hydroxy-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 94 using 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol as the starting material in Step A and 2*R*-hydroxy-propionic acid methyl ester hydrochloride salt in Step C to provide (±)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2-hydroxy-propionic acid methyl ester (0.327g) as a white/tan solid. MS (ES): 536.3 $[M-H]^-$. The diastereomeric material is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak OJ-H 4.6 × 150mm; eluent: 100% MeOH; flow rate: 0.6 mL/min; UV absorbance wavelength: 280 nm) to provide Isomer 1 (0.132 g, >99% de) and Isomer 2 (0.127 g, >99% de).

Preparation 98

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*S*-hydroxy-propionic acid ethyl ester



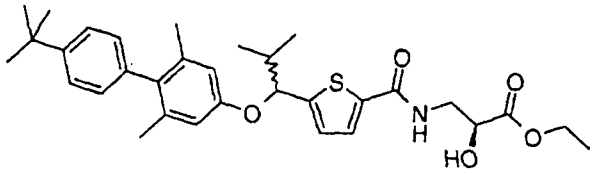
This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 94 using 2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting material in Step A and 2*S*-hydroxy-propionic acid ethyl ester hydrochloride salt in Step C to provide (±)-3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*S*-hydroxy-propionic acid methyl ester (0.387g) as a white foam. MS (ES): 562.2 $[M-H]^-$. The diastereomeric material is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak OJ-H 4.6 × 150mm; eluent: 100% MeOH; flow rate: 0.6 mL/min; UV

125

absorbance wavelength: 280 nm) to provide Isomer 1 (0.1573 g, >99% de) and Isomer 2 (0.149 g, 98.9% de).

Preparation 99

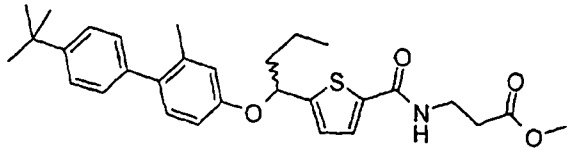
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*S*-hydroxy-propionic acid ethyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 94 using 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol as the starting material in Step A and 2*S*-hydroxy-propionic acid ethyl ester hydrochloride salt in Step C to provide (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2-hydroxy-propionic acid ethyl ester (0.326g) as a white foam. MS (ES): 550.3 $[M-H]^-$. The diastereomeric material is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak OJ-H 4.6 × 150 mm; eluent: 100% MeOH; flow rate: 0.6 mL/min; UV absorbance wavelength: 280 nm) to provide Isomer 1 (0.127 g, 99% de) and Isomer 2 (0.116 g, >99% de).

Preparation 100

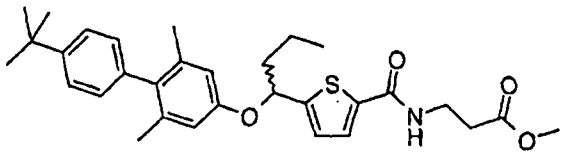
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 94 using 4'-tert-butyl-2-methyl-biphenyl-4-ol in Step A and 3-amino-propionic acid methyl ester hydrochloride salt in Step C as the starting materials to provide (±)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.398 g) as a white solid. MS (ES): 508.5 $[M+H]^+$. The racemic material is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak AD-H 4.6 × 150 mm; eluent: 85:15 Heptane/IPA; flow rate: 0.6 mL/min; UV absorbance wavelength: 260 nm) to provide Isomer 1 (0.170 g, 99% ee) and Isomer 2 (0.147 g, 96.2% ee).

Preparation 101

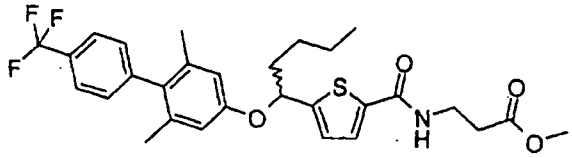
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 94 using 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol in Step A and 3-amino-propionic acid methyl ester hydrochloride salt in Step C as the starting materials to provide (±)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.434 g) as a white solid. MS (ES): 522.5 $[M+H]^+$. The racemic material is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak OD-H 4.6 × 150 mm; eluent: 5:95 3A alcohol/Heptane; flow rate: 0.6 mL/min; UV absorbance wavelength: 270 nm) to provide Isomer 1 (0.187 g, 97.0% ee) and Isomer 2 (0.167 g, 92.8% ee).

Preparation 102

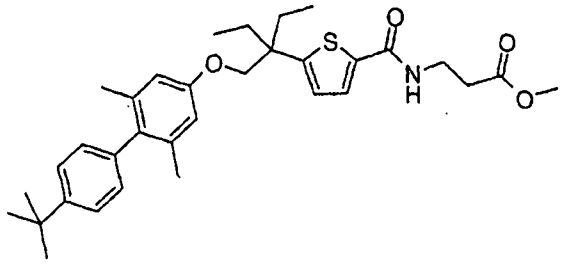
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 94 using 2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol in Step A and 3-amino-propionic acid methyl ester hydrochloride salt in Step C as the starting materials to provide (±)-3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.391 g) as a clear syrup. MS (ES): 546.3 $[M-H]^-$. The racemic material is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak OD-H 4.6 × 150 mm; eluent: 10:90 IPA/Heptane; flow rate: 0.6 mL/min; UV absorbance wavelength: 270 nm) to provide Isomer 1 (0.155 g, 99.0% ee) and Isomer 2 (0.117g, 98.5% ee).

Preparation 103

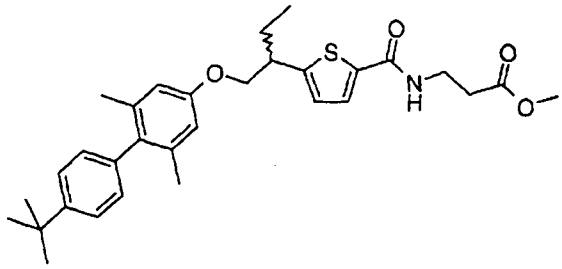
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-ethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 94 using 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol and 5-(1-ethyl-1-hydroxymethyl-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester in Step A and 3-amino-propionic acid methyl ester hydrochloride salt in Step C as the starting materials to provide 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-ethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.189 g) as a white solid.

Preparation 104

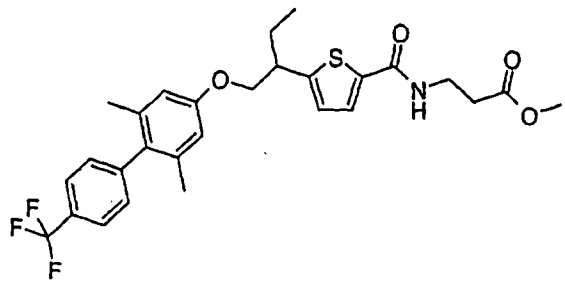
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 94 using 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol and 5-(1-hydroxymethyl-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester in Step A and 3-amino-propionic acid methyl ester hydrochloride salt in Step C as the starting materials to provide (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.213 g) as a white solid. MS (ES): 520.3 $[M-H]^-$. The racemic material is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak AD-H 4.6 × 150mm; eluent: 20:80 IPA/supercritical CO_2; flow rate: 5 mL/min; UV absorbance wavelength: 270 nm) to provide Isomer 1 (0.074 g, >99% ee) and Isomer 2 (0.078g, >99% ee).

Preparation 105

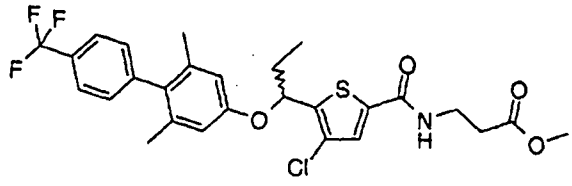
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 94 using 2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol and 5-(1-hydroxymethyl-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester in Step A and 3-amino-propionic acid methyl ester hydrochloride salt in Step C as the starting materials to provide (±)-3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.225 g) as a white solid. MS (ES): 532.3 $[M-H]^-$. The racemic material is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak AD-H 4.6 × 150 mm; eluent: 20:80 IPA/supercritical CO_2; flow rate: 5 mL/min; UV absorbance wavelength: 270 nm) to provide Isomer 1 (0.049 g, >99% ee) and Isomer 2 (0.049g, 96.8% ee).

Preparation 106

(R,S)-3-({4-Chloro-5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester

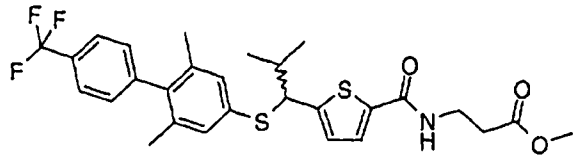


This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 94 using 2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol and 4-chloro-5-(1-hydroxy-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid methyl ester in Step A and 3-amino-propionic acid methyl ester hydrochloride salt in Step C as the starting materials to provide (±)-3-({4-chloro-5-

[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.094 g) as a white foam. MS (ES): 552.2 $[M-H]^-$.

Preparation 107

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



Step A

(R,S)-5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester

A solution of (±)-5-(1-hydroxy-2-methyl-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (0.321 g, 1.41 mmol) and 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-thiol (0.427 g, 1.51 mmol) in 1,2-dichloroethane (13 mL) is treated with zinc iodide (0.474 g, 1.48 mmol) and stirred overnight at rt. The reaction mixture is then partitioned between water and dichloromethane. The reaction mixture is filtered and concentrated. The resulting residue is applied to silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 40% to give (±)-5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (0.469, 70% g) as a clear syrup. MS (ES): 481.1 $[M+H]^+$.

Step B

(R,S)-5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carboxylic acid

To a mixture of (±)-5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (0.458 g, 0.961 mmol) in THF (9.0 mL) is added lithium hydroxide (1N aqueous, 9.0 mL). The mixture is warmed to 70 °C and stirred overnight. The reaction mixture is cooled to rt, acidified with 1N HCl (9.5 mL), extracted into ethyl acetate (3 × 25 mL), dried over $MgSO_4$, and concentrated to provide (±)-5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carboxylic acid (0.431 g, 96%) as a white foam. MS (ES): 463.2 $[M-H]^-$.

Step C

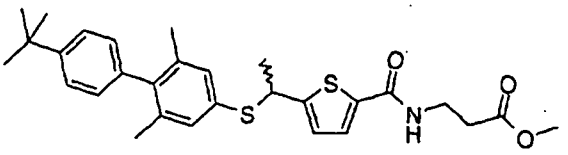
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester

To a mixture of (±)-5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carboxylic acid (0.420 g, 0.905 mmol), 3-amino-propionic acid methyl ester hydrochloride (0.148 g, 1.06 mmol), and 1-hydroxybenzotriazole hydrate (HOBt, 0.151 g, 1.12 mmol) in DMF (9.0 mL) is added *N, N*-diisopropylethylamine (0.49 mL, 2.81 mmol), then N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDCI, 0.0.228 g, 1.19 mmol) and stirred overnight. The reaction mixture is poured into H_2O (25 mL) and extracted with EtOAc (3 × 25 mL). Combined organic extracts are washed with H_2O, brine, dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue is loaded onto silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 75% to provide (±)-3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.347 g, 70%) as a white foam. MS (ES): 548.1 $[M-H]^-$. The racemic material is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak AD-H 4.6 × 150 mm; eluent: 10:90 3A alcohol/Heptane; flow rate: 0.6 mL/min; UV absorbance wavelength: 280 nm) to provide Isomer 1 (0.126 g, >99% ee) and Isomer 2 (0.119g, 94.5% ee).

The following compounds are made in a substantially similar manner.

Preparation 108

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester

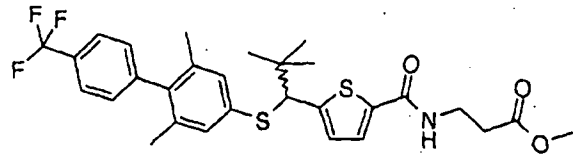


This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 107 using 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-thiol and (±)-5-(1-hydroxy-ethyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester in Step A and 3-amino-propionic acid methyl ester hydrochloride salt in Step C as the starting materials to provide (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butyl-

2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.279 g) as a white foam. MS (ES): 508.3 [M-H]⁻.

Preparation 109

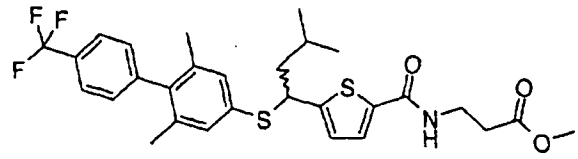
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 107 using (±)-5-(1-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester in Step A and 3-amino-propionic acid methyl ester hydrochloride salt in Step C as the starting materials to provide (±)-3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.168 g) as a white foam. MS (ES): 562.1 [M-H]⁻. The racemic material is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak AD-H 4.6 x 150mm; eluent: 5:95:0.2 EtOH/Heptane/DMEA (dimethylethyl amine); flow rate: 0.6 mL/min; UV absorbance wavelength: 270 nm) to provide Isomer 1 (0.059 g, >99% ee) and Isomer 2 (0.053g, 95% ee).

Preparation 110

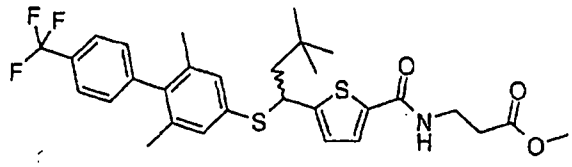
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 107 using (±)-5-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester in Step A and 3-amino-propionic acid methyl ester hydrochloride salt in Step C as the starting materials to provide (±)-3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.191 g) as a white foam. MS (ES): 562.1 [M-H]⁻.

Preparation 111

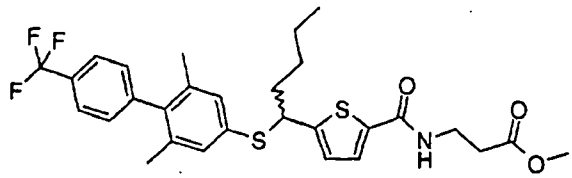
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Example 107 using (±)-5-(1-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester in Step A and 3-Amino-propionic acid methyl ester hydrochloride salt in Step C as the starting materials to provide (±)-3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.362 g) as a white foam. MS (ES): 576.2 [M-H]$^-$.

Preparation 112

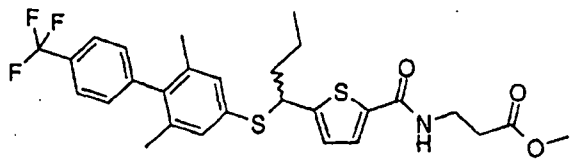
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 107 using (±)-5-(1-hydroxy-pentyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester in Step A and 3-amino-propionic acid methyl ester hydrochloride salt in Step C as the starting materials to provide (±)-3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.314 g) as a white foam. MS (ES): 562.3 [M-H]$^-$.

Preparation 113

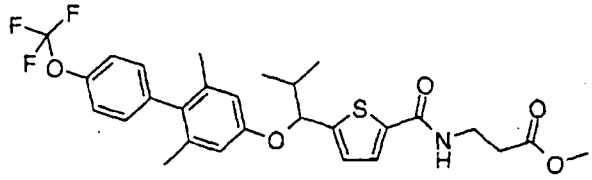
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 107 using (±)-5-(1-hydroxy-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester in Step A and 3-amino-propionic acid methyl ester hydrochloride salt in Step C as the starting materials to provide (±)-3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.163 g) as a white foam. MS (ES): 548.0 $[M-H]^-$. The racemic material is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak AD-H 4.6 × 150 mm; eluent: 15:85:0.2 EtOH/Heptane/DMEA (dimethylethyl amine); flow rate: 0.6 mL/min; UV absorbance wavelength: 270 nm) to provide Isomer 1 (0.0769 g, 98.3% ee) and Isomer 2 (0.100g, 96.6% ee).

Preparation 114

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester, Isomer 2

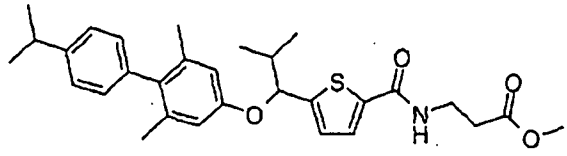


To a mixture of 3-({5-[1-(4-iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (Isomer 2) (0.304 g, 0.5902 mmol), (4-trifluoromethoxy)phenylboronic acid (0.153 g, 0.743 mmol), and potassium fluoride (0.0869 g, 1.807 mmol) in THF (6.0 ml) is added palladium(II) acetate (30.2 mg, 0.134 mmol), and (oxydi-2,1-phenylene)bis-(diphenylphosphine) (141 mg, 0.261 mmol). The reaction mixture is heated to reflux overnight. The reaction mixture is cooled to rt and poured into H_2O (10 mL) and diluted with EtOAc (10 mL). The resulting yellow emulsion is removed by vacuum filtration through a pad of Celite®. The layers are separated and the aqueous layer is extracted with EtOAc (2 × 10 mL). Combined extracts are washed with brine (1×), dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated. The residue is loaded onto silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 75% giving a mixture of product and starting material. This material is then loaded onto C_{18} and eluted using H_2O with an MeCN gradient from 15% to 100% giving 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (Isomer 2) (0.126 g, 39%) as a white foam. MS (ES): 508.44 $[M+H]^+$.

The following compound is prepared in a substantially similar manner.

Preparation 115

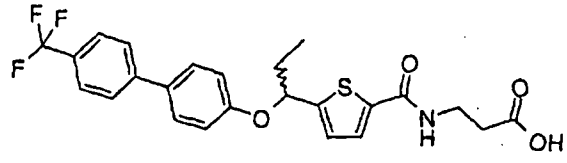
3-({5-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Preparation 114 using 4-isopropyl phenylboronic acid as the starting material to provide 3-({5-[1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (Isomer 2) (0.091 g) as a white solid. MS (ES): 550.3 $[M+H]^+$.

Example 1

(R,S)-3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



Step A

(R,S)-5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester

To a solution of (R,S)- 5-(1-hydroxy-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (74.3 mg, 0.35 mmol) in toluene (3.5 mL) is added 1,1'-(azodicarbonyl)dipiperidine (ADDP, 131 mg, 0.52 mmol) at room temperature, followed by the addition of triphenylphosphine (137 mg, 0.52 mmol) and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol (83 mg, 0.35 mmol). The reaction mixture is stirred overnight. The mixture is treated with water, extracted into ethyl acetate, dried and concentrated, then loaded onto silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 65% giving (R,S)-5-[1-(4'-

trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (87 mg). MS (ES): 433.1 $[M-H]^-$.

Step B

(R,S)-5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carboxylic acid

To a mixture of (R,S)-5-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (85 mg, 0.195 mmol) in ethanol (2.0 mL) is added sodium hydroxide (5N aqueous, 0.196 mL) at room temperature, and stirred overnight. The reaction mixture is acidified by 1N HCl (0.198 mL), extracted into ethyl acetate, dried and concentrated, then dried under vacuum, giving (R,S)-5-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carboxylic acid (59 mg). MS (ES): 405.1 $[M-H]^-$.

Step C

(R,S)-3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester

To a mixture of (R,S)-5-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carboxylic acid (56 mg, 0.138 mmol) in DMF (1.4 mL) is added 3-amino-propionic acid methyl ester hydrochloride(19.3 mg, 0.138 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (23 mg, 0.166 mmol), and diisopropylethylamine (0.048 mL, 0.276 mmol) at room temperature, and stirred 10 min. The mixture is then treated with N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (53 mg, 0.276 mmol), and stirred overnight. The reaction mixture is treated with 0.1N HCl and extracted into ethyl acetate twice. The combined organic layers are washed with brine, dried and concentrated, and dried under vacuum to give (R,S)-3-({5-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (81 mg). MS (ES): 464.1 $[M+H]^+$.

Step D

(R,S)-3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid

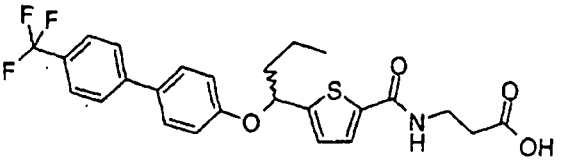
To a mixture of (R,S)-3-({5-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (61.3 mg, 0.125 mmol) in methanol (0.662 mL) is added sodium hydroxide (5N aqueous, 0.126 mL) at room temperature, and stirred overnight. The reaction mixture is acidified by 1 N HCl (0.662

mL), extracted into dichloromethane, dried and concentrated, then dried under vacuum, giving the title compound (56 mg). MS (ES): 478.1 $[M+H]^+$.

The following compounds are made in a substantially similar manner.

Example 2

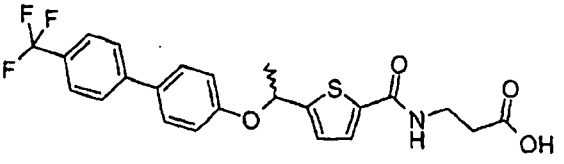
(R,S)-3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS(ES): 492.1 $[M+H]^+$.

Example 3

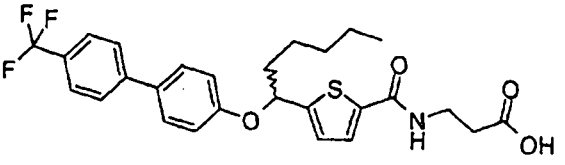
(R,S)-3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-ethyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS (ES): 464.1 $[M+H]^+$.

Example 4

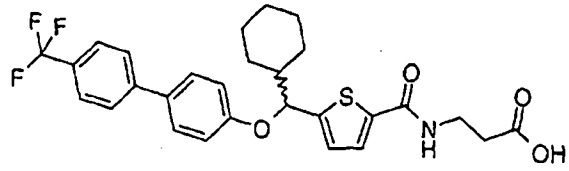
(R,S)-3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-hexyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS (ES): 520.2 $[M+H]^+$.

Example 5

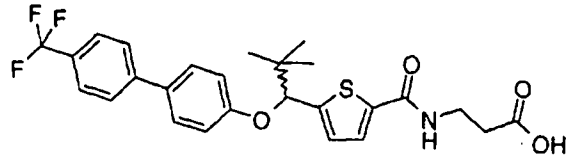
(R,S)-3-({5-[Cyclohexyl-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-methyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(cyclohexyl-hydroxy-methyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS (ES): 532.3 $[M+H]^+$.

Example 6

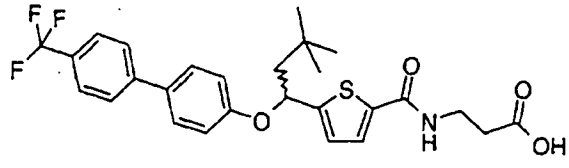
(R,S)-3-({5-[2,2-Dimethyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS (ES): 506.3 $[M+H]^+$.

Example 7

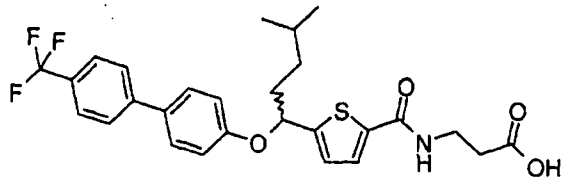
(R,S)-3-({5-[3,3-Dimethyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS (ES): 520.3 $[M+H]^+$.

Example 8

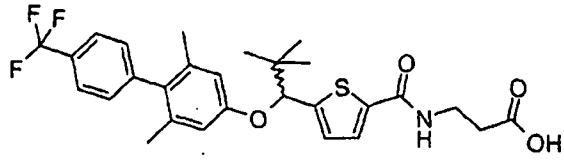
(R,S)-3-({5-[4-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-4-methyl-pentyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS (ES): 542.3 $[M+Na]^+$.

Example 9

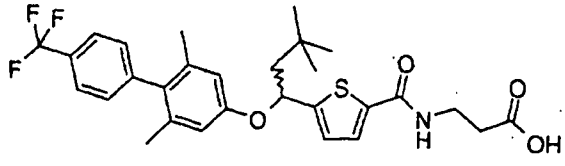
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-4-methyl-pentyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS (ES): 534.3 $[M+H]^+$.

Example 10

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid

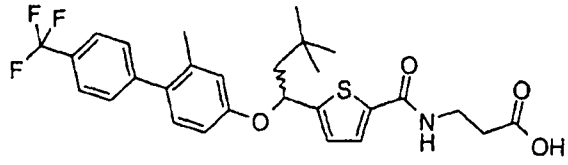


This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 2,6-

dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS (ES): 548.3 $[M+H]^+$.

Example 11

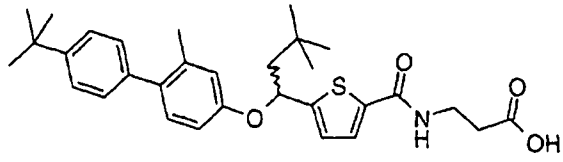
(R,S)-3-({5-[3,3-Dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS (ES): 534.3 $[M+H]^+$.

Example 12

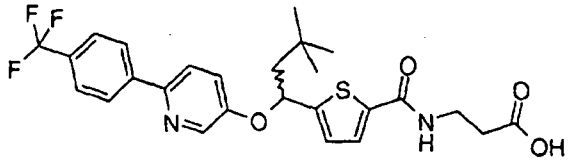
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 4'-tert-butyl-2-methyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS (ES): 522.3 $[M+H]^+$.

Example 13

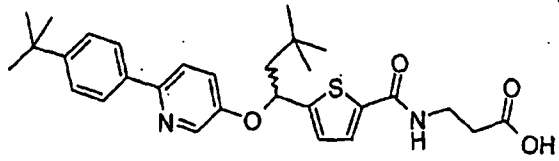
(R,S)-3-[(5-{3,3-Dimethyl-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-thiophene-2-carbonyl)-amino]-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-ol as the starting materials. MS (ES): 521.3 $[M+H]^+$.

Example 14

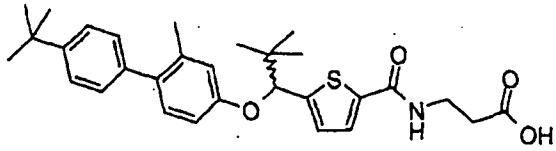
(R,S)-3-[(5-{1-[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-3,3-dimethyl-butyl}-thiophene-2-carbonyl)-amino]-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 6-(4-tert-butyl-phenyl)-pyridin-3-ol as the starting materials. MS (ES): 509.3 $[M+H]^+$.

Example 15

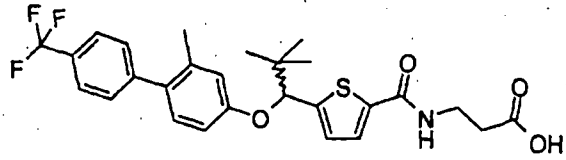
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 4'-tert-butyl-2-methyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS (ES): 508.3 $[M+H]^+$.

Example 16

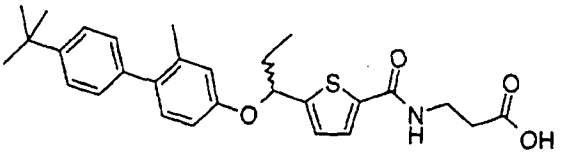
(R,S)-3-({5-[2,2-Dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS (ES): 520.3 $[M+H]^+$.

Example 17

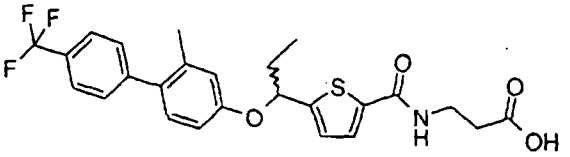
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 4'-tert-butyl-2-methyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS (ES): 480.2 $[M+H]^+$.

Example 18

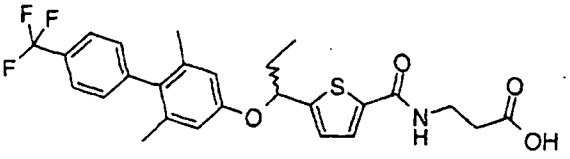
(R,S)-3-({5-[1-(2-Methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS (ES): 492.1 $[M+H]^+$.

Example 19

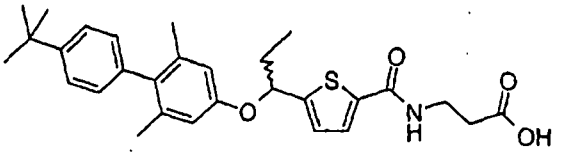
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS (ES): 506.2 $[M+H]^+$.

Example 20

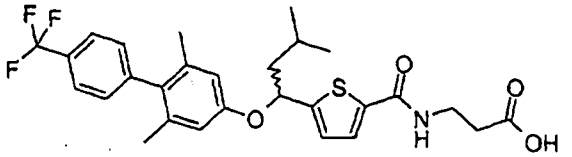
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS (ES): 494.2 $[M+H]^+$.

Example 21

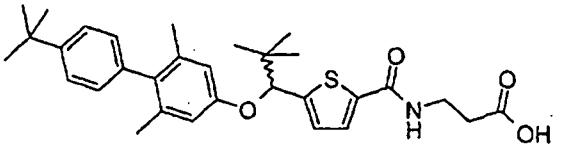
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS (ES): 534.4 $[M+H]^+$.

Example 22

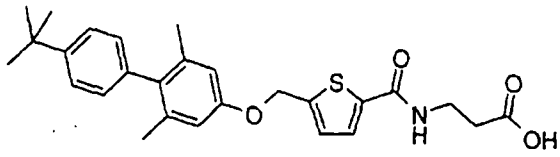
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-2,2-dimethyl-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS (ES): 522.4 $[M+H]^+$.

Example 23

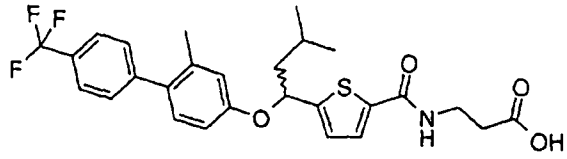
3-{[5-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-thiophene-2-carbonyl]-amino}-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using 5-hydroxymethyl-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS (ES): 466.3 $[M+H]^+$.

Example 24

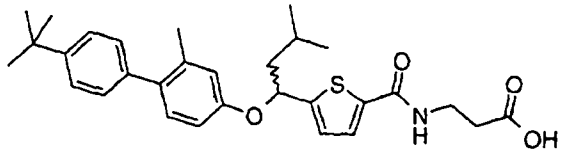
(R,S)-3-({5-[3-Methyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS (ES): 520.0 $[M+H]^+$.

Example 25

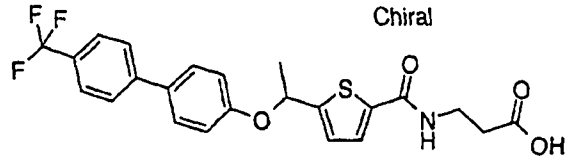
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 1 using (R,S)-5-(1-hydroxy-3-methyl-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester and 4'-tert-butyl-2-methyl-biphenyl-4-ol as the starting materials. MS (ES): 508.3 $[M+H]^+$.

Example 26

3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



Step A

3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester, Isomer 1

(R,S)-3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (375 mg) is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak AD 4.6 x 150mm; eluent: 100% 3A ethanol; flow rate: 0.6 mL/min; UV absorbance wavelength: 280nm) to provide 3-({5-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (chiral Isomer 1) (51 mg).

Step B

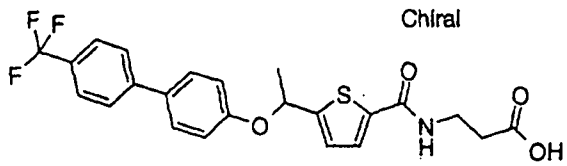
3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1

A solution of 3-({5-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (chiral Isomer 1) (170 mg, 0.356 mmol) in methanol (7.1 mL) is treated with 5N NaOH (0.712 mL) and shaken at rt for 2h. The reaction is neutralized with 1N HCl (0.748 mL), and extracted into ethyl acetate (2x). The combined organic layers are dried and concentrated, giving the title compound (142 mg). MS (ES): 464.2 $[M+H]^+$.

The following compounds are made in a substantially similar manner.

Example 27

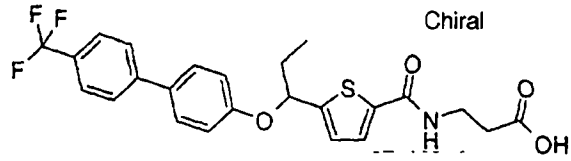
3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 26 using 3-({5-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (Isomer 2) as the starting material. MS (ES): 464.2 $[M+H]^+$.

Example 28

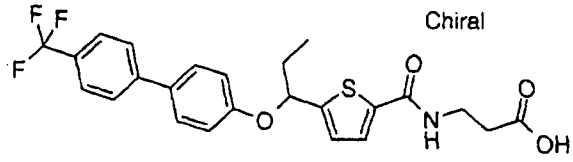
3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Example 26 using 3-({5-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (Isomer 1) as the starting material. MS (ES): 478.2 $[M+H]^+$.

Example 29

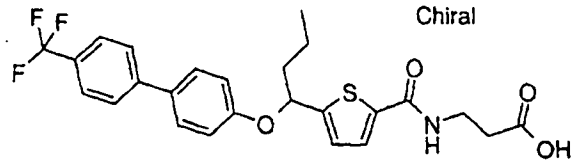
3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 26 using 3-({5-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (Isomer 2) as the starting material. MS (ES): 478.2 $[M+H]^+$.

Example 30

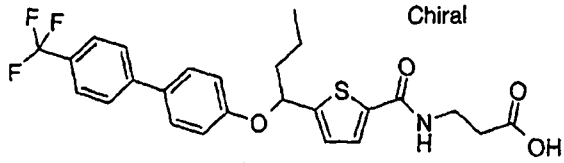
3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Example 26 using 3-({5-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (Isomer 1) as the starting material. MS (ES): 492.2 $[M+H]^+$.

Example 31

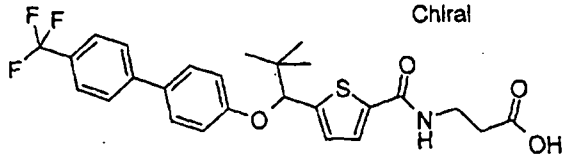
3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 26 using 3-({5-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (Isomer 2) as the starting material. MS (ES): 492.2 $[M+H]^+$.

Example 32

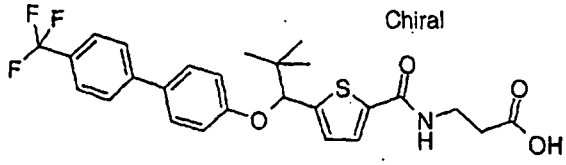
3-({5-[2,2-Dimethyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Example 26 using 3-({5-[2,2-dimethyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 1) as the starting material. MS (ES): 506.2 $[M+H]^+$.

Example 33

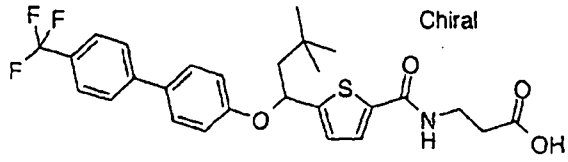
3-({5-[2,2-Dimethyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 26 using 3-({5-[2,2-dimethyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 2) as the starting material. MS (ES): 506.2 $[M+H]^+$.

Example 34

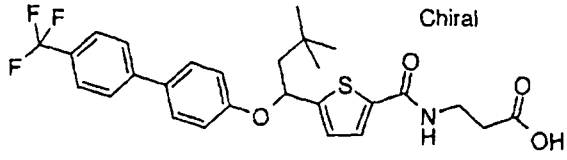
3-({5-[3,3-Dimethyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Example 26 using 3-({5-[3,3-dimethyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 1) as the starting material. MS (ES): 520.3 $[M+H]^+$.

Example 35

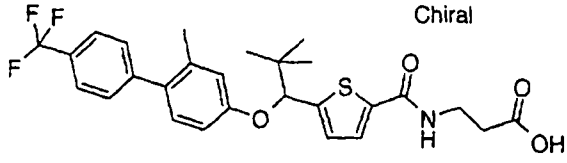
3-({5-[3,3-Dimethyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 26 using 3-({5-[3,3-Dimethyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 2) as the starting material. MS (ES): 520.3 $[M+H]^+$.

Example 36

3-({5-[2,2-Dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



Step A

3-({5-[2,2-Dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (chiral Isomer 1)

(R,S)-3-({5-[2,2-Dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (93.4 mg) is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak AD 4.6 × 150 mm; eluent: 10% ethanol in heptane; flow rate: 1.0 mL/min; UV absorbance wavelength: 225 nm) to provide 3-({5-[2,2-dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (chiral Isomer 1) (36 mg).

Step B

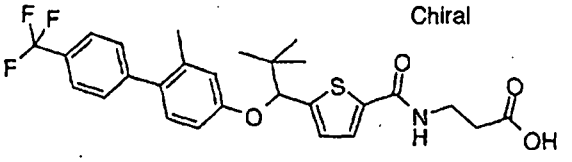
3-({5-[2,2-Dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid (chiral Isomer 1)

A solution of 3-({5-[2,2-dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (chiral Isomer 1) (36 mg, 0.067 mmol) in methanol (1.0 mL) is treated with 5N NaOH (0.067 mL) and shaken at rt overnight. The reaction is neutralized with 1N HCl (0.068 mL), and extracted into ethyl acetate (2×). The combined organic layers are dried and concentrated, giving the title compound (21.6 mg). MS (ES): 520.3 $[M+H]^+$.

The following compounds are made in a substantially similar manner.

Example 37

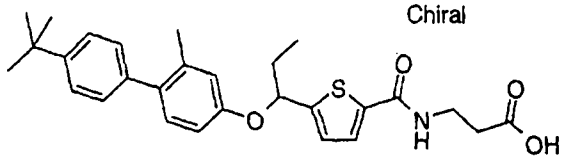
3-({5-[2,2-Dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 36 using 3-({5-[2,2-dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 2) as the starting material. MS (ES): 520.4 $[M+H]^+$.

Example 38

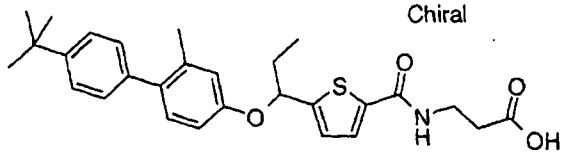
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Example 36 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 1) as the starting material. MS (ES): 480.4 $[M+H]^+$.

Example 39

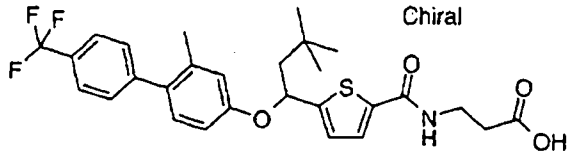
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 36 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 2) as the starting material. MS (ES): 480.4 $[M+H]^+$.

Example 40

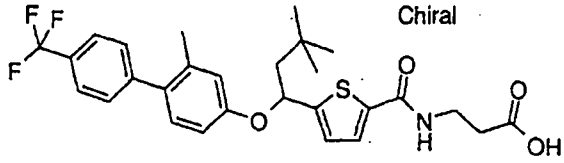
3-({5-[3,3-Dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Example 36 using 3-({5-[3,3-dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 1) as the starting material. MS (ES): 534.3 $[M+H]^+$.

Example 41

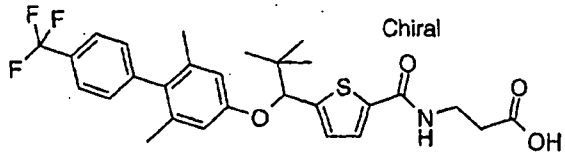
3-({5-[3,3-Dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 36 using 3-({5-[3,3-dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 2) as the starting material. MS (ES): 534.3 $[M+H]^+$.

Example 42

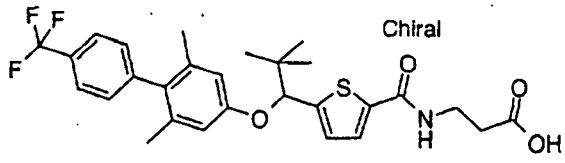
3-({5-[3,3-Dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Example 36 using 3-({5-[3,3-dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 1) as the starting material. MS (ES): 534.3 $[M+H]^+$.

Example 43

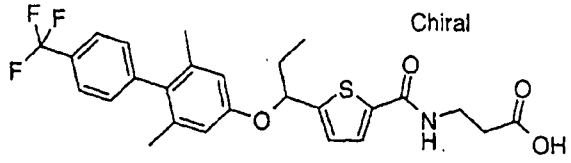
3-({5-[3,3-Dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 36 using 3-({5-[3,3-dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 2) as the starting material. MS (ES): 534.3 $[M+H]^+$.

Example 44

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



Step A

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (chiral Isomer 1)

To a solution of 3-({5-[1-(4-iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (chiral Isomer 1) (187.3 g, 0.347 mmol) in THF (3.7 ml) is added (4-trifluoromethyl)phenylboronic acid (92.5 g, 0.449 mmol), potassium fluoride (53.9 mg, 1.12 mmol), palladium(II) acetate (4.3 mg, 0.019 mmol), and (oxydi-2,1-phenylene)bis-(diphenylphosphine) (20 mg, 0.037 mmol). The reaction mixture is heated to reflux overnight. After cooling to rt, the reaction mixture is partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer is back-extracted with ethyl acetate, the combined organic layers are dried and concentrated, then loaded onto C_{18} and eluted using acetonitrile with a water gradient from 15% to 100% giving 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (chiral Isomer 1) (81.1 mg). MS (ES): 520.4 $[M+H]^+$.

Step B

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid (chiral Isomer 1)

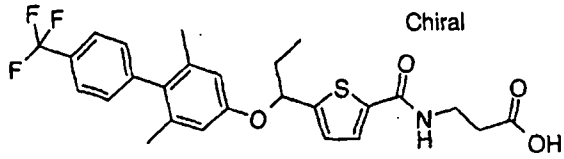
A solution of 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (chiral Isomer 1) (79.6 mg, 0.153 mmol) in methanol (1.54 mL) is treated with 5N NaOH (0.154 mL) and shaken at rt overnight. The reaction is neutralized with 1N HCl (0.158 mL), and extracted into ethyl acetate (2×). The combined organic layers are dried and concentrated, giving the title compound (76 mg).

MS (ES): 506.4 $[M+H]^+$.

The following compounds are made in a substantially similar manner.

Example 45

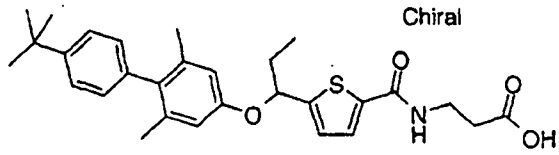
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 44 using 3-({5-[1-(4-iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 1) and (4-trifluoromethyl)phenylboronic acid as the starting materials. MS (ES): 506.3 $[M+H]^+$.

Example 46

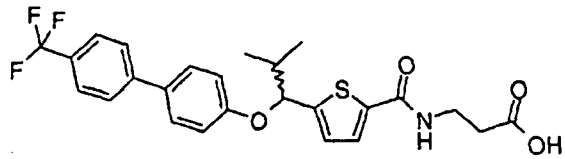
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Example 44 using 3-({5-[1-(4-iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 1) and (4-*tert*-butyl)phenylboronic acid as the starting materials. MS (ES): 494.4 $[M+H]^+$.

Example 47

(R,S)-3-({5-[2-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



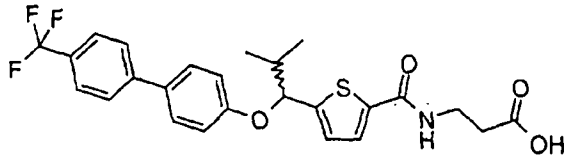
To a solution of (±)-3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.0887 mg, 0.175 mmol) in THF (2.0 mL) is added lithium hydroxide (1N aqueous, 2.0 mL) at rt and stirred overnight. The reaction mixture is acidified with 1 N HCl (2.4 mL), extracted with EtOAc

(3x10 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and conc. to provide the title compound (0.0788 g, 92%). MS (ES): 492.0 $[M+H]^+$.

The following compounds are made in a substantially similar manner:

Example 48

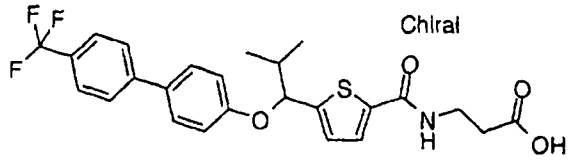
(R,S)-3-({5-[2-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using 3-({5-[2-methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (chiral Isomer 1) as the starting material. MS (ES): 492.2 $[M+H]^+$.

Example 49

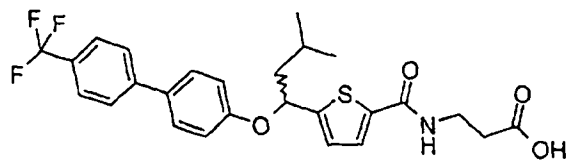
3-({5-[2-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using 3-({5-[2-methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (chiral Isomer 2) as the starting material. MS (ES): 492.2 $[M+H]^+$.

Example 50

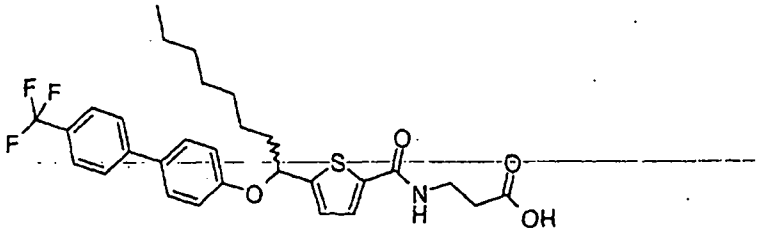
(R,S)-3-({5-[3-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using (±)-3-({5-[3-methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 506.2 $[M+H]^+$.

Example 51

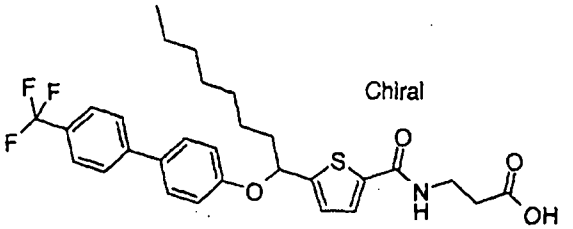
(R,S)-3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-octyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using (±)-3-({5-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-octyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 548.3 $[M+H]^+$.

Example 52

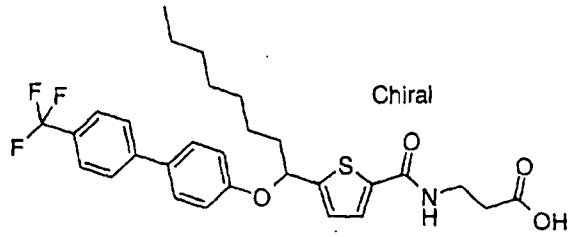
3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-octyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using 3-({5-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-octyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (chiral Isomer 1) as the starting material. MS (ES): 548.2 $[M+H]^+$.

Example 53

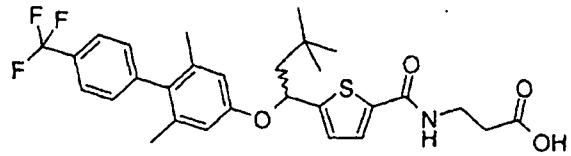
3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-octyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using 3-({5-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-octyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (chiral Isomer 2) as the starting material. MS (ES): 548.2 $[M+H]^+$.

Example 54

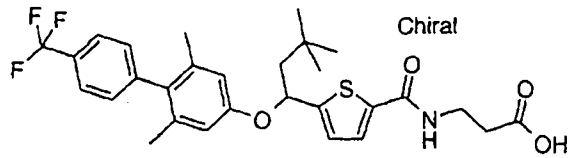
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using (±)-3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 548.3 $[M+H]^+$.

Example 55

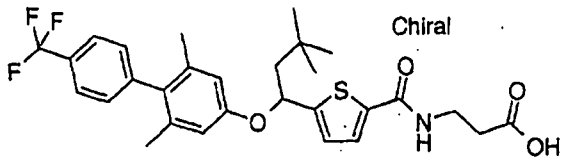
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1)



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (chiral Isomer 1) as the starting material. MS (ES): 548.3 $[M+H]^+$.

Example 56

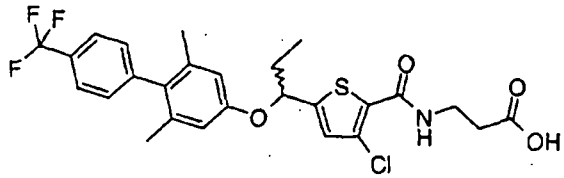
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (chiral Isomer 2) as the starting material. MS (ES): 548.3 $[M+H]^+$.

Example 57

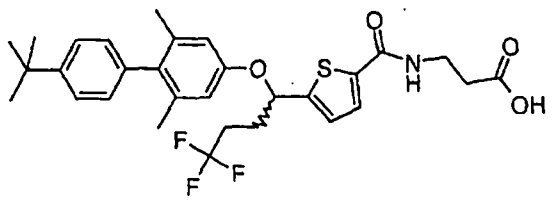
(R,S)-3-({3-Chloro-5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using (±)-3-({3-chloro-5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 538.1 $[M-H]^-$.

Example 58

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid

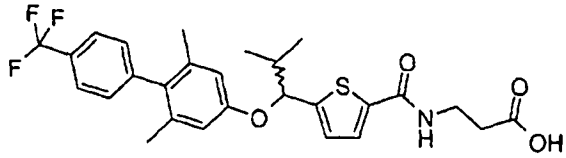


To a mixture of (R,S)- 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (50 mg, 0.09 mmol) in tetrahydrofuran (1.0 mL) is added sodium hydroxide (5N aqueous, 1.0 mL) at

room temperature, and stirred overnight. The reaction mixture is acidified by 5N HCl (1.0 mL), extracted into ethyl acetate, dried and concentrated, then dried under vacuum, giving the title compound (45 mg). MS (ES): 562.0 $[M-H]^-$.

Example 59

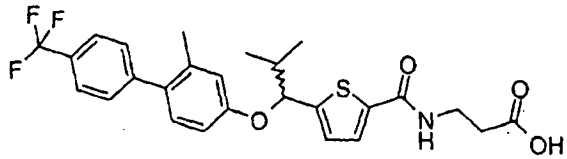
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using (±)-3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 518.1 $[M-H]^-$.

Example 60

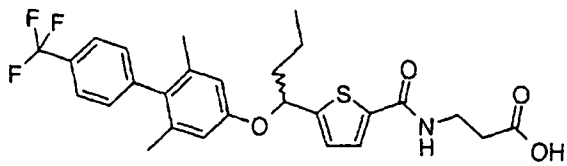
(R,S)-3-({5-[2-Methyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using (±)-3-({5-[2-methyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 504.1 $[M-H]^-$.

Example 61

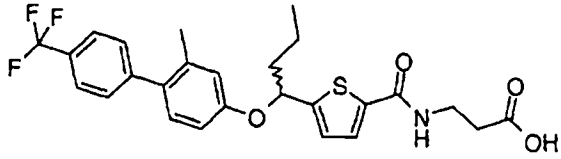
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using (±)-3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 518.1 [M-H]$^-$.

Example 62

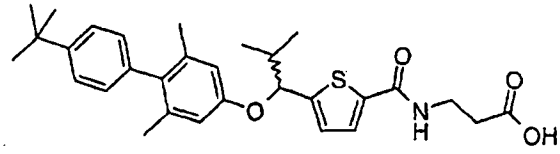
(R,S)-3-({5-[1-(2-Methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using (±)-3-({5-[1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 504.1 [M-H]$^-$.

Example 63

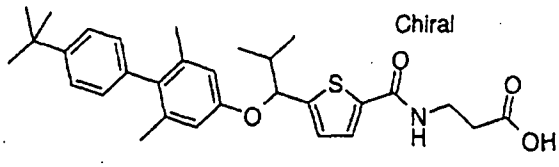
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 506.2 [M-H]$^-$.

Example 64

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1

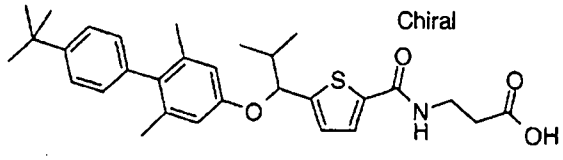


This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-

carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (chiral Isomer 1) as the starting material. MS (ES): 506.2 [M-H]$^-$.

Example 65

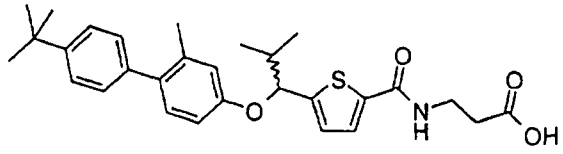
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (chiral Isomer 2) as the starting material. MS (ES): 506.2 [M-H]$^-$.

Example 66

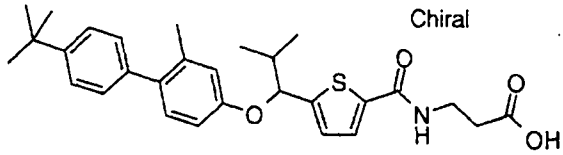
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 492.2 [M-H]$^-$.

Example 67

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1

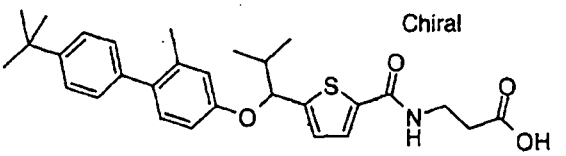


This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-

amino)-propionic acid methyl ester (chiral Isomer 1) as the starting material. MS (ES): 492.3 [M-H]⁻.

Example 68

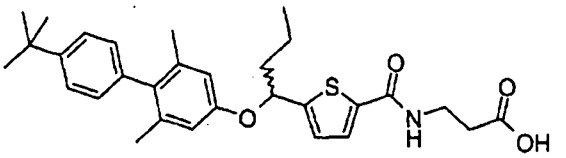
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, chiral Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (chiral Isomer 2) as the starting material. MS (ES): 492.3 [M-H]⁻.

Example 69

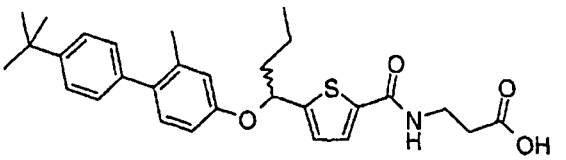
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 506.3 [M-H]⁻.

Example 70

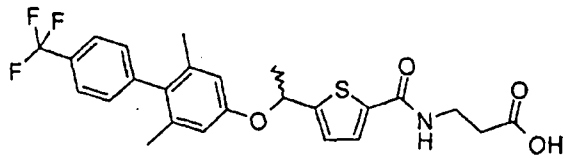
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 492.3 $[M-H]^-$.

Example 71

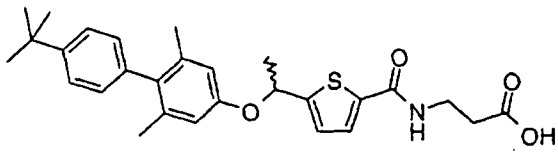
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using (±)-3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 492.0 $[M+H]^+$.

Example 72

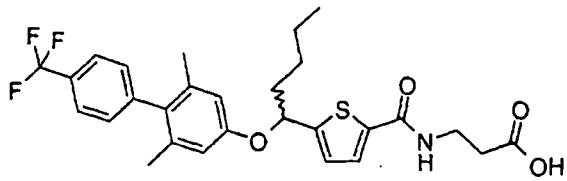
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 480.2 $[M+H]^+$.

Example 73

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid

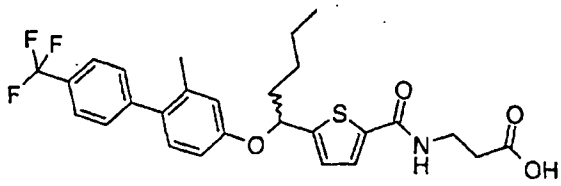


This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using (±)-3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-

carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 534.2 $[M+H]^+$.

Example 74

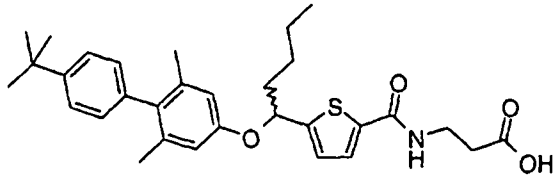
(R,S)-3-({5-[1-(2-Methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using (±)-3-({5-[1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 520.0 $[M+H]^+$.

Example 75

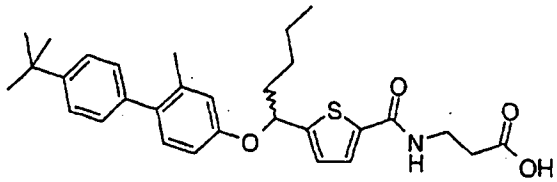
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 522.2 $[M+H]^+$.

Example 76

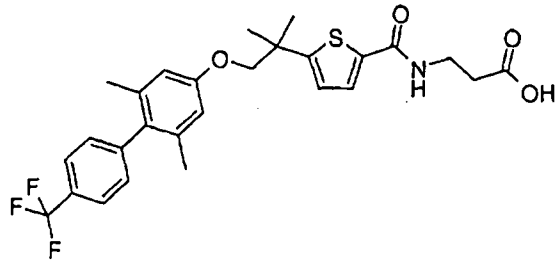
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 508.3 $[M+H]^+$.

Example 77

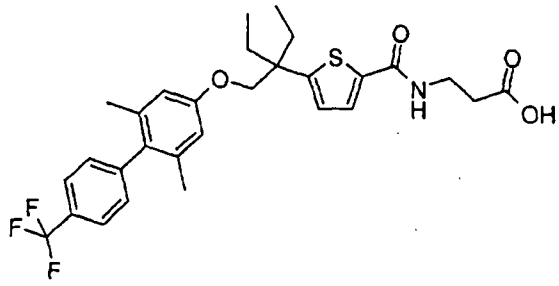
3-({5-[2-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using 3-({5-[2-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 520.0 $[M+H]^+$.

Example 78

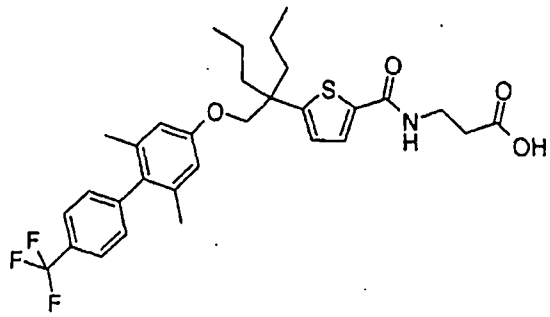
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-ethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-ethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 548.0 $[M+H]^+$.

Example 79

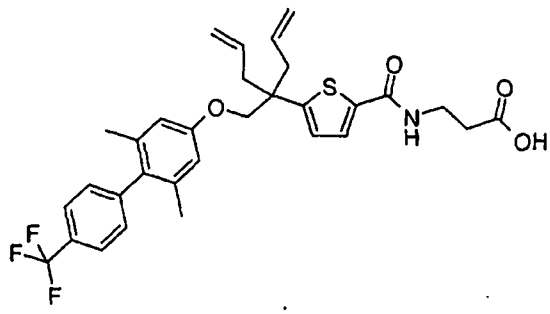
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-propyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-propyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 576.2 $[M+H]^+$.

Example 80

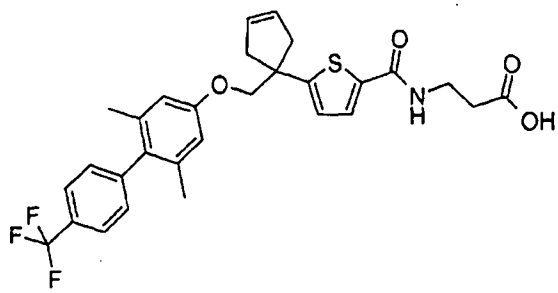
3-({5-[1-Allyl-1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-but-3-enyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using 3-({5-[1-allyl-1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-but-3-enyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 572.0 $[M+H]^+$.

Example 81

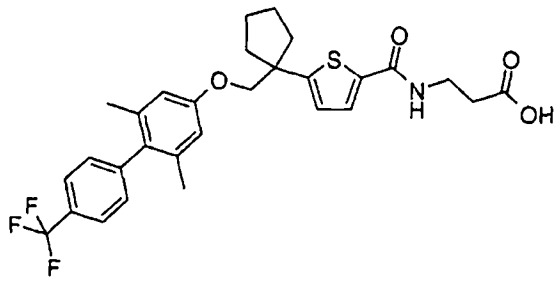
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-cyclopent-3-enyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-cyclopent-3-enyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 544.0 $[M+H]^+$.

Example 82

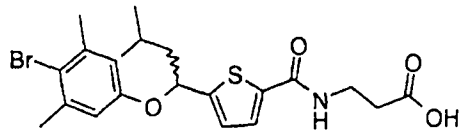
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-cyclopentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 47 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-cyclopentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 546.0 $[M+H]^+$.

Example 83

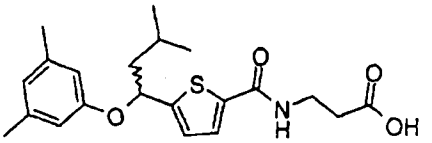
(R,S)-3-({5-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made in a manner substatilly similar to Example 47 starting with (±)-3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester MS(ES): 470.2 $[M+H]^+$.

Example 84

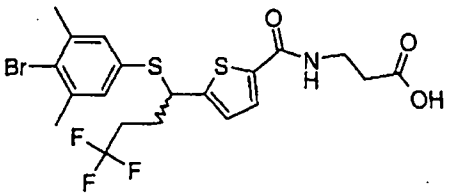
(R,S)-3-({5-[1-(3,5-Dimethyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made in a manner substatilly similar to Example 47 starting from (±)-3-({5-[1-(3,5-dimethyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester. MS(ES): 390.2 $[M+H]^+$.

Example 85

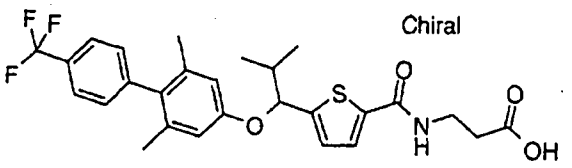
(R,S)-3-({5-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl]-amino)-propionic acid



This compound is made in a manner substatilly similar to Example 47 starting from (±)-3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester. MS(ES): 523.7, 535.8 $[M+H]^+$.

Example 86

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



Step A

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester

To a mixture of 3-({5-[1-(4-iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (chiral Isomer 1) (0.218 g, 0.422 mmol), (4-trifluoromethyl)phenylboronic acid (0.110 g, 0.536 mmol), and potassium fluoride (0.0628 g, 1.306 mmol) in THF (4.07 ml) is added palladium(II) acetate (5.5 mg, 0.024 mmol), and (oxydi-2,1-phenylene)bis-(diphenylphosphine) (25.8 mg, 0.0479 mmol). The reaction mixture is heated to reflux overnight. Additional palladium(II) acetate (13.5 mg, 0.0601 mmol), and (oxydi-2,1-phenylene)bis-(diphenylphosphine) (55.7 mg, 0.103 mmol) and THF (4.0 mL) added. Reaction heated at relux overnight. The reaction mixture is cooled to rt, conc., loaded onto silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 80% giving a mixture of product and starting material. This material is then loaded onto C_{18} and eluted using H_2O with an MeCN gradient from 35% to 100% giving 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.0392 g, 17%) as a white foam. MS (ES): 534.4 $[M+H]^+$.

Step B

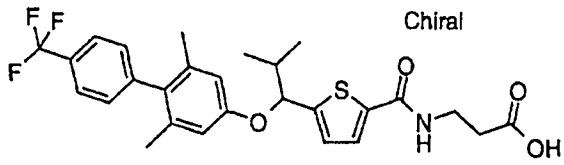
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid

To a solution of 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (0.0390 mg, 0.0731 mmol) in THF (2.0 mL) is added lithium hydroxide (1N aqueous, 2.0 mL) at rt and stirred overnight. The reaction mixture is acidified with 1 N HCl (2.4 mL), extracted with EtOAc (3x10 mL), dried over $MgSO_4$, filtered, and conc. to provide the title compound (0.0356 g, 94%). MS (ES): 520.0 $[M+H]^+$.

The following compounds are made in a substantially similar manner:

Example 87

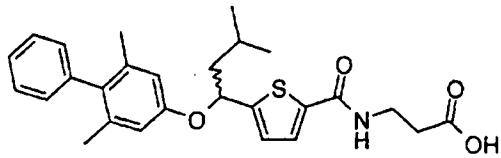
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 86 using 3-({5-[1-(4-iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (chiral Isomer 2) as the starting material. MS (ES): 520.0 $[M+H]^+$.

Example 88

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



Step A

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid ethyl ester,

To a solution of 3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (158 mg, 0.330 mmol) in toluene (1.5 mL) is added potassium fluoride (38.1 mg, 0.660 mmol), phenyl boronic acid (80 mg, 0.66 mmol), and palladium tetrakis triphenyl phosphine (19 mg, 0.02 mmol). Water (1 mL) is added and the reaction mixture is heated to reflux overnight. After cooling to rt, the reaction mixture is partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer is back-extracted with ethyl acetate, the combined organic layers are dried and concentrated. The resulting residue is applied to silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient to give the title compound (2.06 g). MS (ES): 478.2 $[M-H]^-$.

Step B

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid

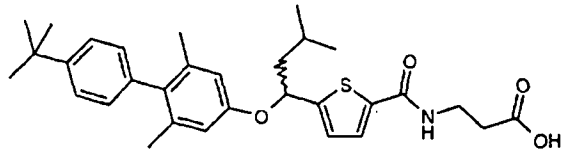
To a mixture of (R,S)-5-[1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester from the previous step in tetrahydrofuran (1.0 mL) is added

sodium hydroxide (5N aqueous, 1.0 mL) at room temperature, and stirred overnight. The reaction mixture is acidified by 5N HCl (1.0 mL), extracted into ethyl acetate, dried and concentrated, then dried under vacuum, giving the title compound (50 mg). MS (ES): 464.0 $[M-H]^-$.

The following compounds are made in a substantially similar manner.

Example 89

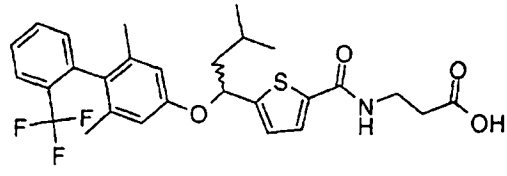
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 88 using 4-*t*-*Bu*-phenyl boronic acid as the reagent in Step A. MS(ES): 522.7 $[M+H]^+$.

Example 90

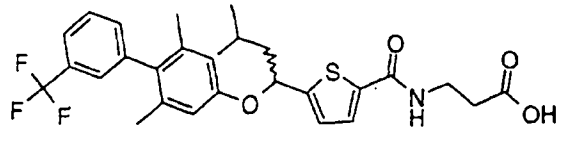
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-2'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 88 using 2-trifluoromethylphenyl boronic acid as the reagent in Step A. MS(ES): 534.2 $[M+H]^+$.

Example 91

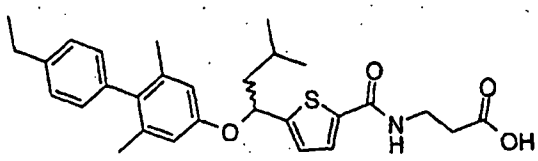
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-3'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 88 using 3-trifluoromethylphenyl boronic acid as the reagent in Step A. MS(ES): 534.2 $[M+H]^+$.

Example 92

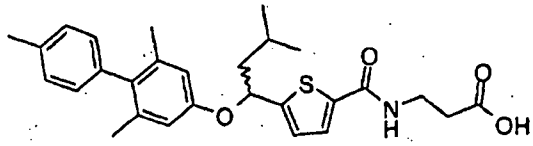
(R,S)-3-({5-[1-(4'-Ethyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 88 using 4-ethylphenyl boronic acid as the reagent in Step A. MS(ES): 494.2 $[M+H]^+$.

Example 93

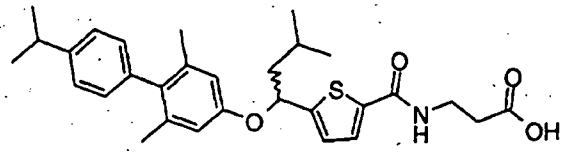
(R,S)-3-({5-[3-Methyl-1-(2,6,4'-trimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 88 using 4-methylphenyl boronic acid as the reagent in Step A. MS(ES): 480.0 $[M+H]^+$.

Example 94

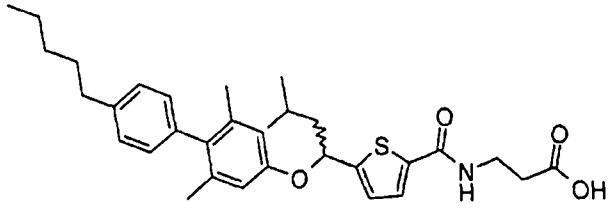
(R,S)-3-({5-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 88 using 4-isopropylphenyl boronic acid as the reagent in Step A. MS(ES): 508.0 $[M+H]^+$.

Example 95

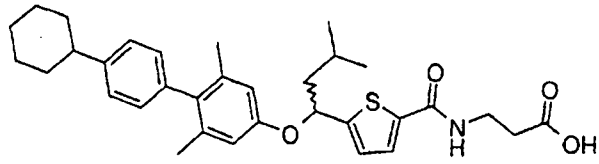
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-pentyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 88 using 4-n-pentylphenyl boronic acid as the reagent in Step A. MS(ES): 536.0 $[M+H]^+$.

Example 96

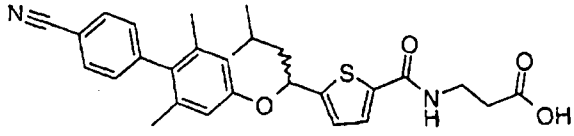
(R,S)-3-({5-[1-(4'-Cyclohexyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 88 using 4-cyclohexylphenyl boronic acid as the reagent in Step A. MS(ES): 548.0 $[M+H]^+$.

Example 97

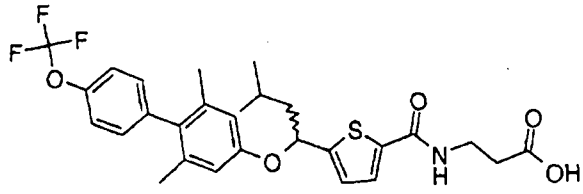
(R,S)-3-({5-[1-(4'-Cyano-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 88 using 4-cyanophenyl boronic acid as the reagent in Step A. MS(ES): 492.1 $[M+H]^+$.

Example 98

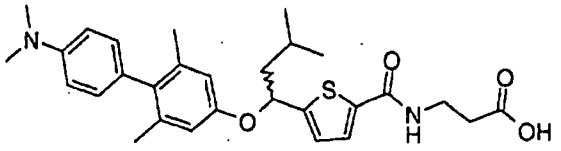
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 88 using 4-trifluoromethoxyphenyl boronic acid as the reagent in Step A. MS(ES): 550.0 $[M+H]^+$.

Example 99

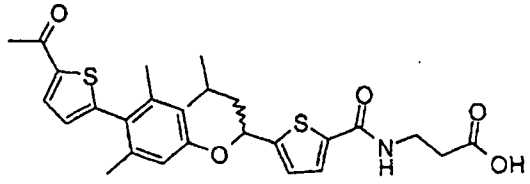
(R,S)-3-({5-[1-(4'-Dimethylamino-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 88 using 4-n-n-dimethylphenyl boronic acid as the reagent in Step A. MS(ES): 509.2 $[M+H]^+$.

Example 100

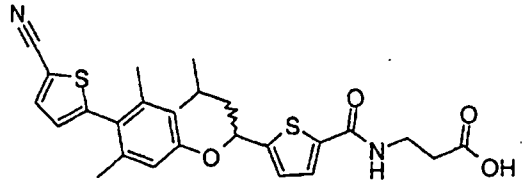
(R,S)-3-[(5-{1-[4-(5-Acetyl-thiophen-2-yl)-3,5-dimethyl-phenoxy]-3-methyl-butyl}-thiophene-2-carbonyl)-amino]-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 88 using 5-acetyl-2-thiophenyl boronic acid as the reagent in Step A. MS(ES): 514.0 $[M+H]^+$.

Example 101

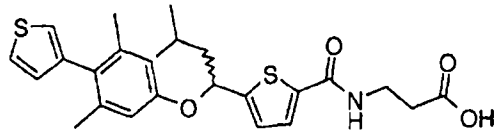
(R,S)-3-[(5-{1-[4-(5-Cyano-thiophen-2-yl)-3,5-dimethyl-phenoxy]-3-methyl-butyl}-thiophene-2-carbonyl)-amino]-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 88 using 5-cyano –2-thiophenyl boronic acid as the reagent in Step A. MS(ES): 497.0 $[M+H]^+$.

Example 102

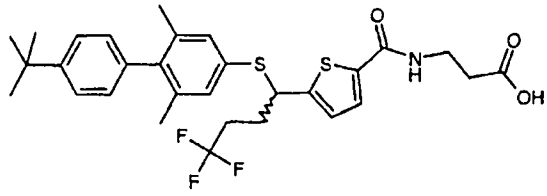
(R,S)-3-({5-[1-(3,5-Dimethyl-4-thiophen-3-yl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 88 using 2-thiophenyl boronic acid as the reagent in Step A. MS(ES): 472.0 $[M+H]^+$.

Example 103

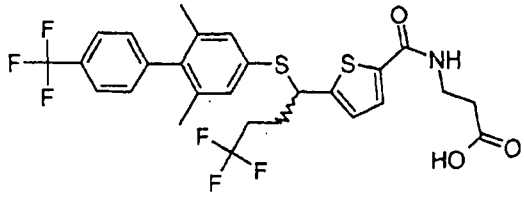
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 88 using 4-t-butylphenyl boronic acid and methyl-3({5-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid as the starting materials in Step A. MS(ES): 578.0 $[M+H]^+$.

Example 104

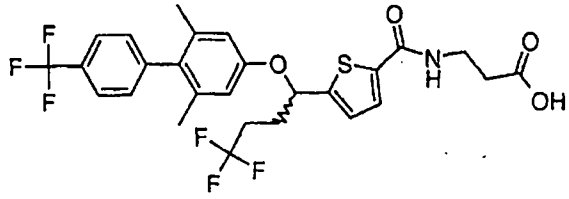
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 88 using 4-trifluromethyl boronic acid and methyl-3({5-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid as the starting materials in Step A. MS(ES): 590.2 $[M+H]^+$.

Example 105

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 58 using (±)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS(ES): 574.0 $[M+H]^+$.

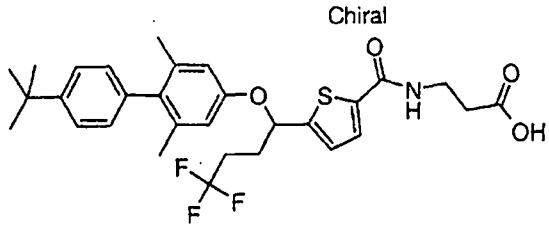
Procedure BB, Chiral Separation

The (R,S)- 3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester was resolved on a Chiralpak AD-H column (0.46 x 15.0 cm) with a flow rate of 0.6mL/min. and detection at 270nm. Eluted with isopropyl alcohol in heptane with 0.2% dimethyl-ethylamine and concentrated the fractions to provide a pure enantiomer ester (chiral isomer 1, 97.3% ee). Hydrolysis of the pure enantiomer of the ester provided the title compound as a white solid. MS (ES): 577.34 (M^++1), 575.34 (M^+-1), the structure was also confirmed by proton NMR.

The following enantiomeric pure compounds were obtained by a chiral separation procedure similar to Procedure BB, using Chiralcel OD-H column (4.6 x 250 mm), Chiralpak AD-H column (4.6 x 150 mm), or using Chiralcel OJ column (4.6 x 250 mm):

Example 106

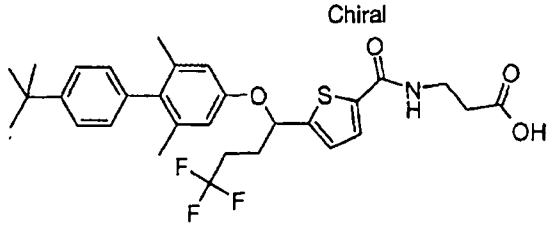
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Example 58 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester, chiral Isomer 1 as the starting material. MS(ES): 562.0 $[M+H]^+$.

Example 107

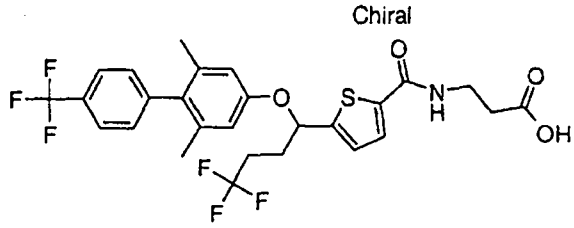
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 58 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester, chiral Isomer 2 as the starting material. MS(ES): 562.0 $[M+H]^+$.

Example 108

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1

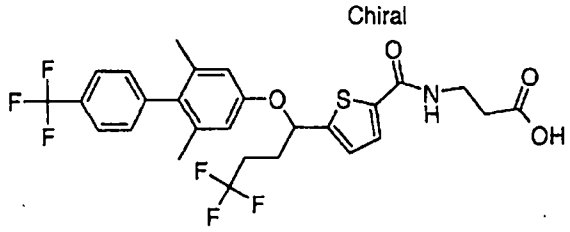


This compound is made by the general method as exemplified in Example 58 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-

carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester, chiral Isomer 1 as the starting material. MS(ES): 574.0 $[M+H]^+$.

Example 109

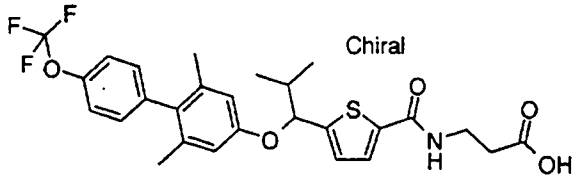
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 58 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester, chiral Isomer 2 as the starting material. MS(ES): 574.0 $[M+H]^+$.

Example 110

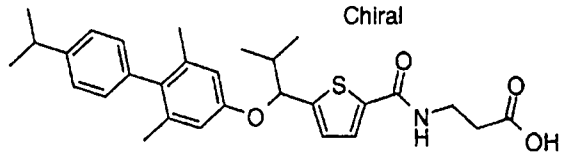
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



To a solution of 3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (Isomer 2) in tetrahydrofuran (2.0 mL) is added 1 N LiOH (2.0 mL) and stirred overnight. The reaction mixture is acidified with 1 N HCl (2.2 mL) and extracted with EtOAc (3 × 10 mL). Combined extracts are dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated to provide 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid (Isomer 2) (0.101 g, 89%) as a white foam. MS (ES): 536.0 $[M+H]^+$.

Example 111

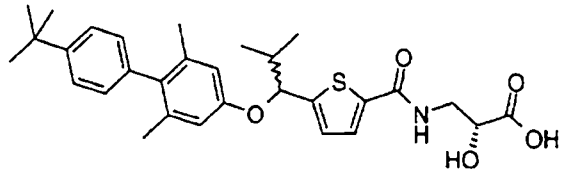
3-({5-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (Isomer 2) as the starting material. MS (ES): 494.2 $[M+H]^+$.

Example 112

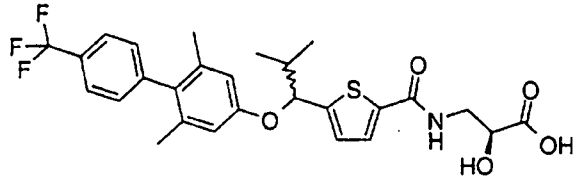
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*R*-hydroxy-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2-hydroxy-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 524.3 $[M+H]^+$.

Example 113

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*S*-hydroxy-propionic acid

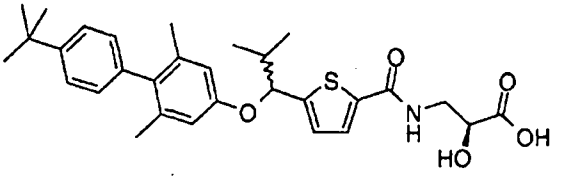


This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-

carbonyl}-amino)-2*R*-hydroxy-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 536.0 $[M+H]^+$.

Example 114

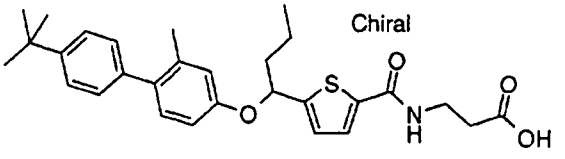
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*S*-hydroxy-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*S*-hydroxy-propionic acid ethyl ester as the starting material. MS (ES): 524.3 $[M+H]^+$.

Example 115

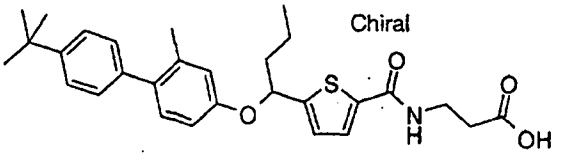
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 1) as the starting material. MS (ES): 494.2 $[M+H]^+$.

Example 116

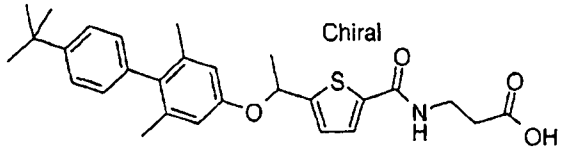
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 2) as the starting material. MS (ES): 494.2 $[M+H]^+$.

Example 117

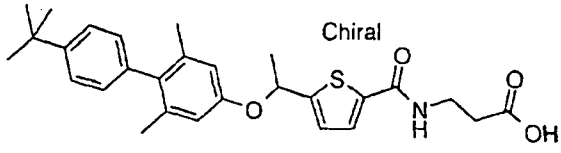
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 1) as the starting material. MS (ES): 480.2 $[M+H]^+$.

Example 118

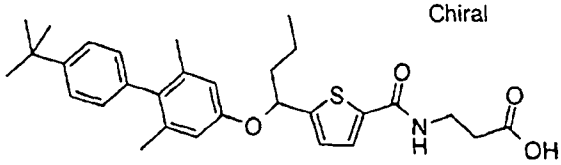
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 2) as the starting material. MS (ES): 480.2 $[M+H]^+$.

Example 119

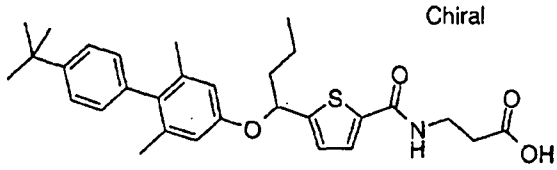
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 1) as the starting material. MS (ES): 508.3 $[M+H]^+$.

Example 120

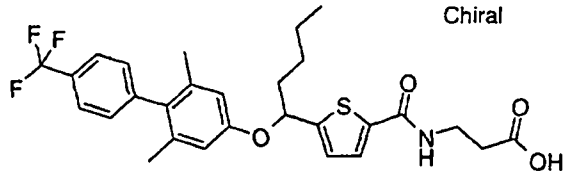
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 2) as the starting material. MS (ES): 508.3 $[M+H]^+$.

Example 121

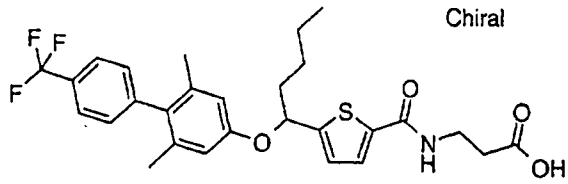
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 1) as the starting material. MS (ES): 534.2 $[M+H]^+$.

Example 122

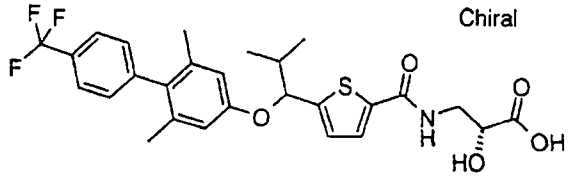
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 2) as the starting material. MS (ES): 534.0 $[M+H]^+$.

Example 123

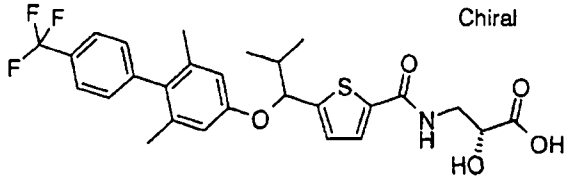
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*R*-hydroxy-propionic acid, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*R*-hydroxy-propionic acid methyl ester (isomer 1) as the starting material. MS (ES): 536.0 $[M+H]^+$.

Example 124

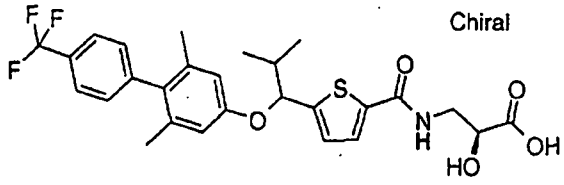
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*R*-hydroxy-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*R*-hydroxy-propionic acid methyl ester (isomer 2) as the starting material. MS (ES): 536.0 $[M+H]^+$.

Example 125

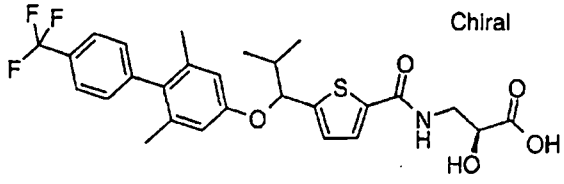
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*S*-hydroxy-propionic acid, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*R*-hydroxy-propionic acid ethyl ester (isomer 1) as the starting material. MS (ES): 536.0 $[M+H]^+$.

Example 126

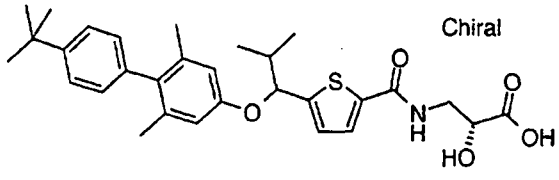
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*S*-hydroxy-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*R*-hydroxy-propionic acid ethyl ester (isomer 2) as the starting material. MS (ES): 536.0 $[M+H]^+$.

Example 127

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*R*-hydroxy-propionic acid, Isomer 1

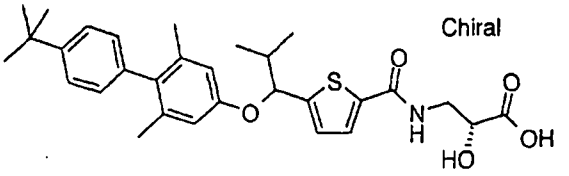


This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-

carbonyl}-amino)-2*R*-hydroxy-propionic acid methyl ester (isomer 1) as the starting material. MS (ES): 524.3 $[M+H]^+$.

Example 128

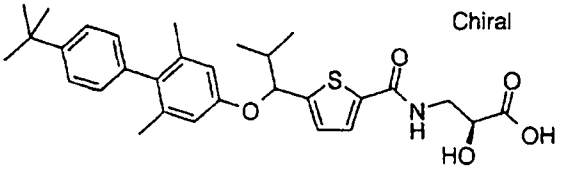
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*R*-hydroxy-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*R*-hydroxy-propionic acid methyl ester (isomer 2) as the starting material. MS (ES): 524.3 $[M+H]^+$.

Example 129

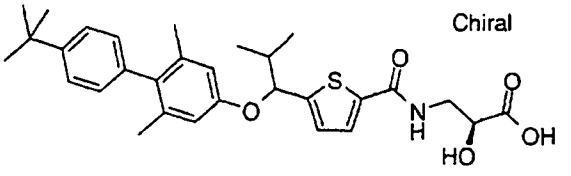
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*S*-hydroxy-propionic acid, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*S*-hydroxy-propionic acid ethyl ester (isomer 1) as the starting material. MS (ES): 524.3 $[M+H]^+$.

Example 130

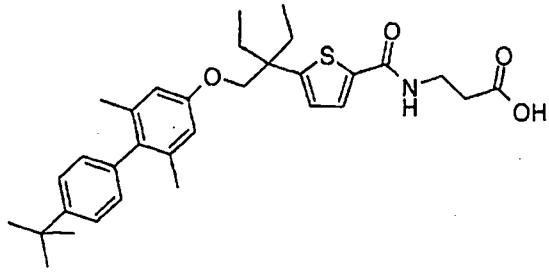
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*S*-hydroxy-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*S*-hydroxy-propionic acid ethyl ester (isomer 2) as the starting material. MS (ES): 524.3 $[M+H]^+$.

Example 131

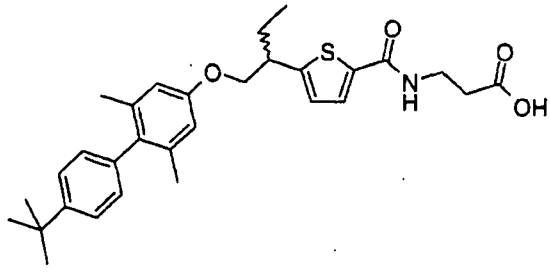
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-ethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-ethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 536.2 $[M+H]^+$.

Example 132

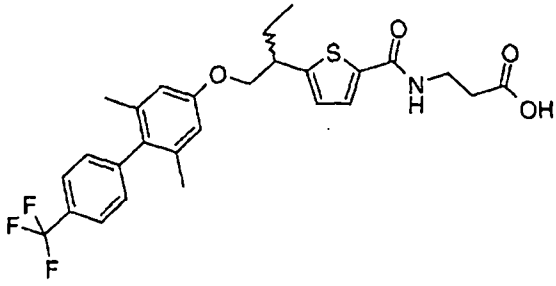
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 508.3 $[M+H]^+$.

Example 133

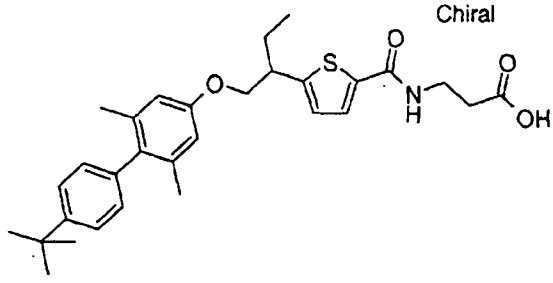
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 520.2 $[M+H]^+$.

Example 134

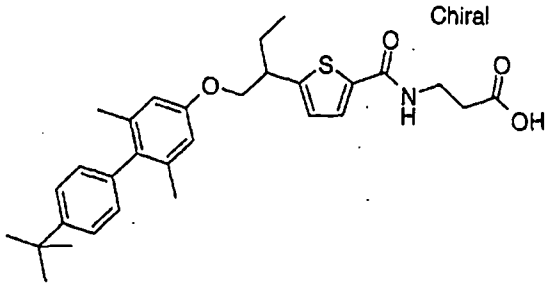
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 1) as the starting material. MS (ES): 508.3 $[M+H]^+$.

Example 135

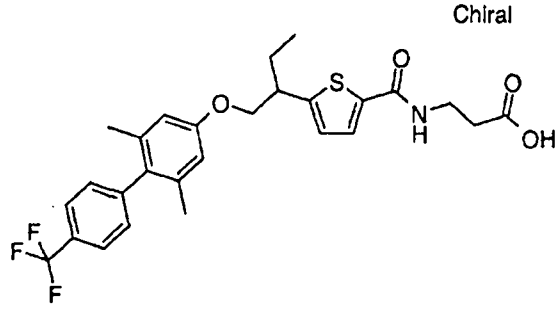
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 2) as the starting material. MS (ES): 508.3 $[M+H]^+$.

Example 136

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1

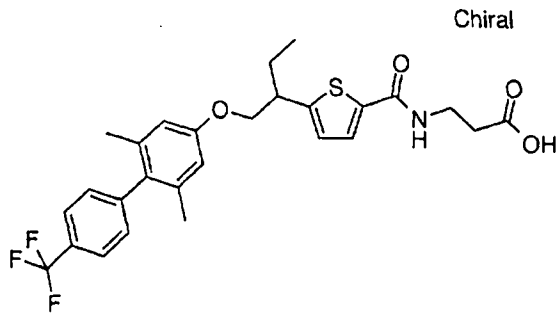


This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 1) as the starting material. MS (ES): 520.0 $[M+H]^+$.

Example 137

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2

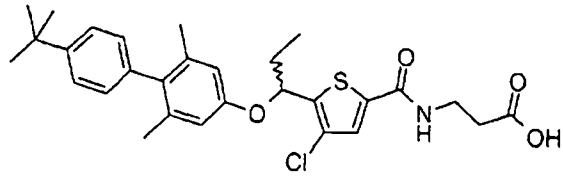
137



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 2) as the starting material. MS (ES): 520.0 $[M+H]^+$.

Example 138

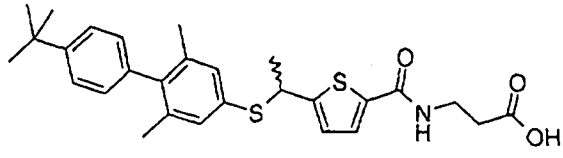
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-4-chloro-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-4-chloro-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 528.0 $[M+H]^+$.

Example 139

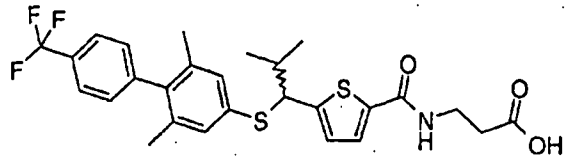
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 496.3 $[M+H]^+$.

Example 140

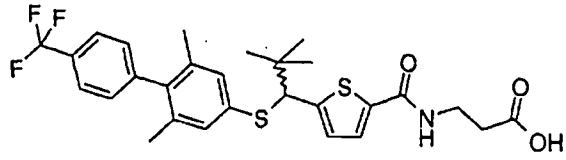
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 536.0 $[M+H]^+$.

Example 141

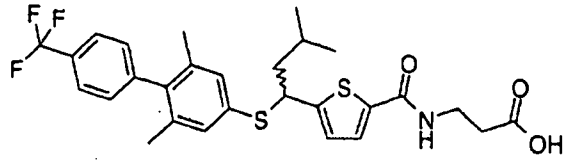
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 550.0 $[M+H]^+$.

Example 142

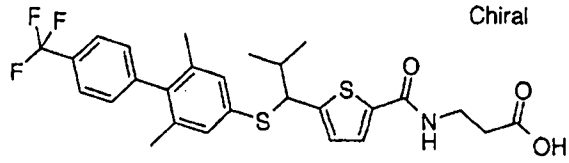
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 550.0 $[M+H]^+$.

Example 143

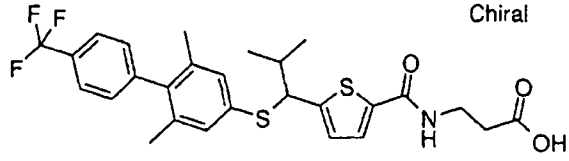
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 1) as the starting material. MS (ES): 536.0 $[M+H]^+$.

Example 144

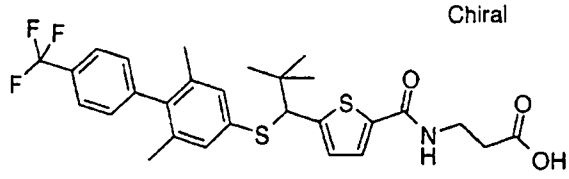
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 2) as the starting material. MS (ES): 536.0 $[M+H]^+$.

Example 145

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1

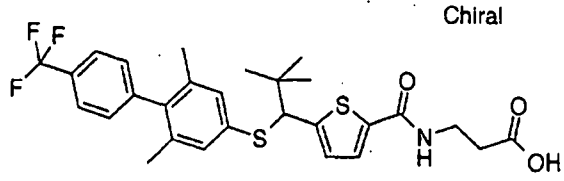


This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 1) as the starting material. MS (ES): 550.0 $[M+H]^+$.

Example 146

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2

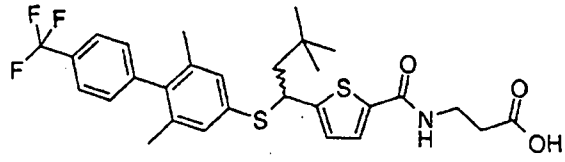
Chiral



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 2) as the starting material. MS (ES): 550.0 $[M+H]^+$.

Example 147

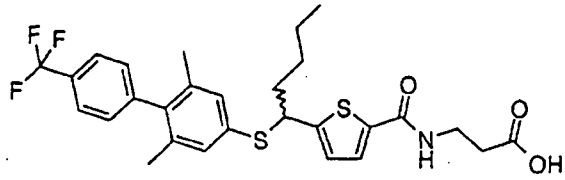
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 564.0 $[M+H]^+$.

Example 148

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid

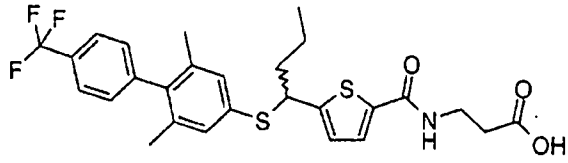


This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-pentyl]-thiophene-2-

carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 550.0 $[M+H]^+$.

Example 149

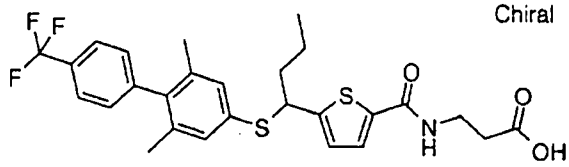
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester as the starting material. MS (ES): 536.0 $[M+H]^+$.

Example 150

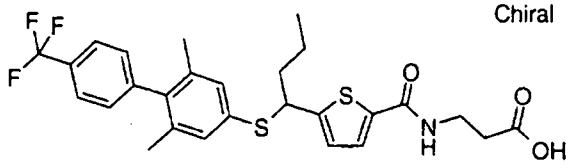
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 1) as the starting material. MS (ES): 536.0 $[M+H]^+$.

Example 151

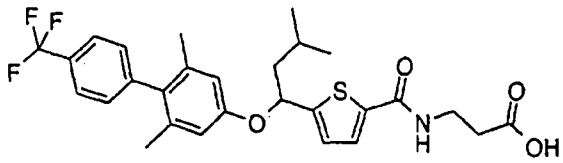
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



This compound is made by the general method as exemplified in Example 110 using 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (isomer 2) as the starting material. MS (ES): 535.8 $[M+H]^+$.

Example 152

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



Chiral

Step A

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (Isomer 1)

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (190 mg) is separated by chiral HPLC (column: Chiralpak AD 4.6 × 150 mm; eluent: 100% 3A ethanol; flow rate: 0.6 mL/min; UV absorbance wavelength: 280 nm) to provide 3-({5-[3-methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (Isomer 1) (91 mg).

Step B

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid (Isomer 1)

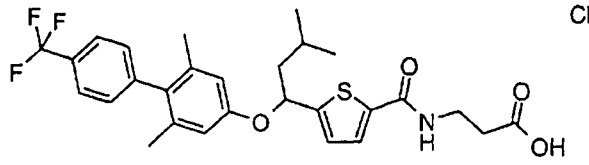
A solution of 3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (Isomer 1) (91 mg, 0.166 mmol) in methanol (1.66 mL) is treated with 5N NaOH (0.166 mL) and shaken at rt for 2h. The reaction is neutralized with 1N HCl (0.170 mL), and extracted into ethyl acetate (2×). The combined organic layers are dried and concentrated, giving the title compound (142 mg). MS (ES): 534.4 $[M+H]^+$.

The following compounds are made in a substantially similar manner.

Example 153

143

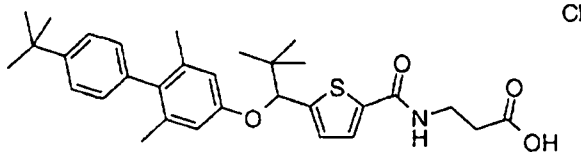
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



MS (ES): 534.4 $[M+H]^+$.

Example 154

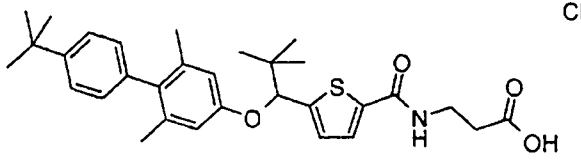
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



MS (ES): 522.4 $[M+H]^+$.

Example 155

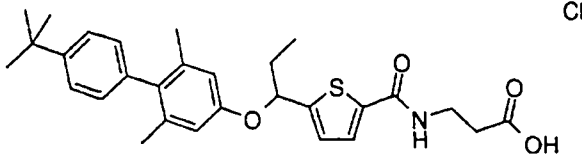
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



MS (ES): 522.5 $[M+H]^+$.

Example 156

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



Step A

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester, Isomer 2

To a solution of 3-({5-[1-(4-iodo-3,5-dimethyl-phenoxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (Isomer 2) (203.5 mg, 0.406 mmol) in THF (4.1 ml) is added (4-trifluoromethyl)phenylboronic acid (87 mg, 0.487 mmol), potassium fluoride (59 mg, 1.22 mmol), palladium(II) acetate (18 mg, 0.081 mmol), and (oxydi-2,1-phenylene)bis-(diphenylphosphine) (86 mg, 0.16 mmol). The reaction mixture is heated to reflux overnight. After cooling to rt, the reaction mixture is partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer is back-extracted with ethyl acetate, the combined organic layers are dried and concentrated, then loaded onto C_{18} and eluted using acetonitrile with a water gradient from 15% to 100% giving 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (Isomer 1) (93 mg).

Step B

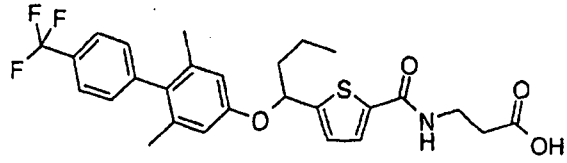
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2

A solution of 3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (Isomer 2) (90.2 mg, 0.178 mmol) in methanol (1.8 mL) is treated with 5N NaOH (0.178 mL) and shaken at rt overnight. The reaction is neutralized with 1N HCl (0.182 mL), and extracted into ethyl acetate (2x). The combined organic layers are dried and concentrated, giving the title compound (70.5 mg). MS (ES): 494.3 $[M+H]^+$.

The following compounds are made in a substantially similar manner.

Example 157

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



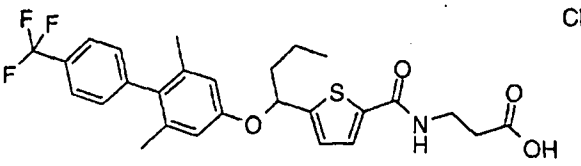
Chiral

MS (ES): 520.4 $[M+H]^+$.

Example 158

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1

Chiral

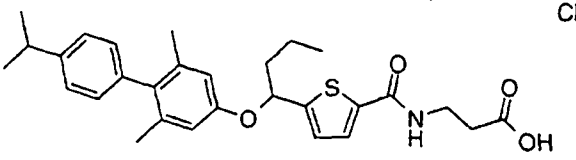


MS (ES): 520.4 $[M+H]^+$.

Example 159

3-({5-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2

Chiral

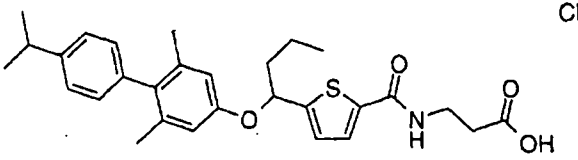


MS (ES): 494.4 $[M+H]^+$.

Example 160

3-({5-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1

Chiral

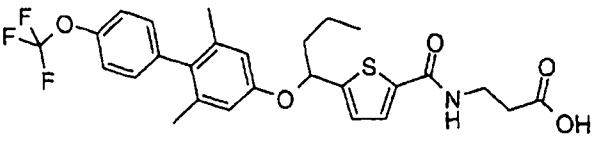


MS (ES): 494.4 $[M+H]^+$.

Example 161

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2

Chiral

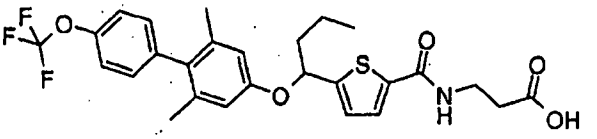


MS (ES): 536.4 $[M+H]^+$.

Example 162

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1

Chiral

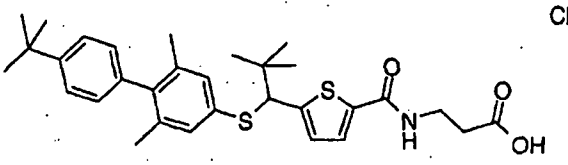


MS (ES): 536.4 $[M+H]^+$.

Example 163

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1

Chiral

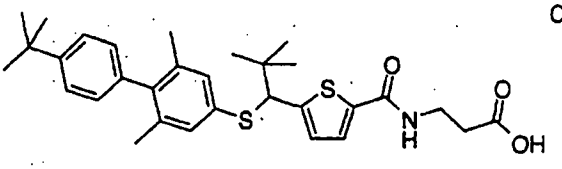


MS (ES): 538.2 $[M+H]^+$.

Example 164

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2

Chiral

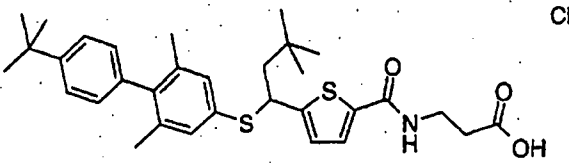


MS (ES): 538.2 $[M+H]^+$.

Example 165

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2

Chiral

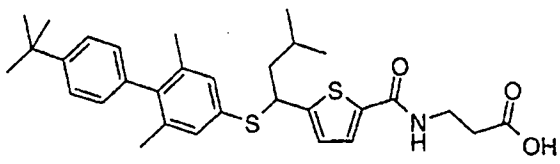


MS (ES): 552.2 $[M+H]^+$.

Example 166

197

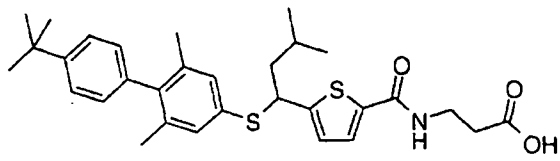
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



MS (ES): 538.3 $[M+H]^+$.

Example 167

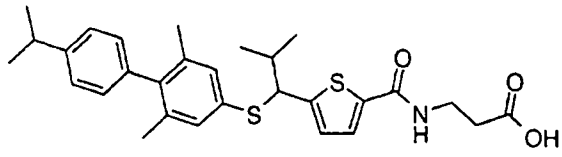
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



MS (ES): 538.3 $[M+H]^+$.

Example 168

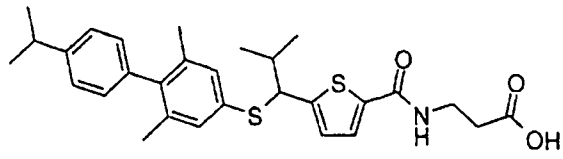
3-({5-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



MS (ES): 510.3 $[M+H]^+$.

Example 169

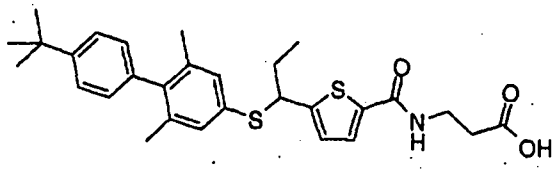
3-({5-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



MS (ES): 510.3 $[M+H]^+$.

Example 170

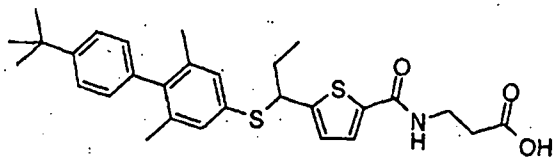
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



MS (ES): 510.3 $[M+H]^+$.

Example 171

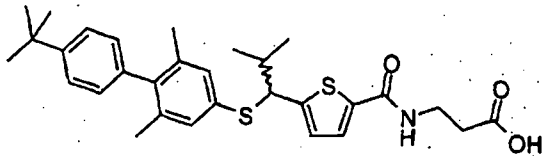
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



MS (ES): 510.3 $[M+H]^+$.

Example 172

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



Step A

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester

A solution of (R,S)-3-{[5-(1-hydroxy-2-methyl-propyl)-thiophene-2-carbonyl]-amino}-propionic acid methyl ester (355.8 mg, 1.25 mmol) and 4-bromo-3,5-dimethyl-benzenethiol (509 mg, 1.88 mmol) in 1,2-dichloroethane (5 mL) is treated with zinc iodide (399 mg, 1.25 mmol) and stirred overnight at rt. The reaction mixture is then partitioned between water and dichloromethane. The aqueous layer is back-extracted with dichloromethane, and the combined organic layers are dried, filtered, and concentrated. The resulting residue is applied to silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 70% to give (R,S)-3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-

phenylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (336 mg).

Step B

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester

To a solution of (R,S)-3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (244 mg, 0.504 mmol) in THF (5 ml) is added (4-tert-butyl)phenylboronic acid (269 mg, 1.512 mmol), potassium fluoride (73 mg, 1.512 mmol), palladium(II) acetate (23 mg, 0.101 mmol), and (oxydi-2,1-phenylene)bis-(diphenylphosphine) (109 mg, 0.202 mmol). The reaction mixture is heated to reflux overnight. After cooling to rt the reaction mixture is partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer is back-extracted with ethyl acetate, the combined organic layers are dried and concentrated, then loaded onto C_{18} and eluted using acetonitrile with a water gradient from 15% to 100% giving (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (83 mg).

Step C

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid

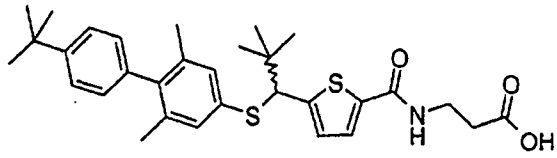
A solution of (R,S)-3-({5-[1-(4'-*tert*-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (77.7 mg, 0.144 mmol) in methanol (1.5 mL) is treated with 5N NaOH (0.144 mL) and shaken at rt overnight. The reaction is neutralized with 1N HCl (0.148 mL), and extracted into ethyl acetate (2x). The combined organic layers are dried and concentrated, giving the title compound (74.5 mg). MS (ES): 524.3 $[M+H]^+$.

The following compound is made in a substantially similar manner.

Example 173

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid

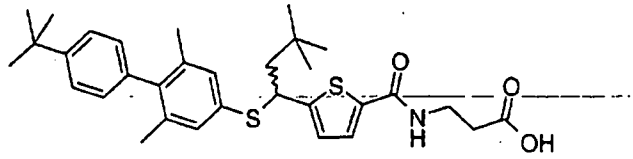
200



MS (ES): 538.3 $[M+H]^+$.

Example 174

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



Step A

(R,S)-5-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester

A solution of (R,S)-5-(1-hydroxy-3,3-dimethyl-butyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (766.7 mg, 2.99 mmol) and 4-bromo-3,5-dimethyl-benzenethiol (1.2 mg, 4.49 mmol) in 1,2-dichloroethane (12 mL) is treated with zinc iodide (951 mg, 2.99 mmol) and stirred overnight at rt. The reaction mixture is then partitioned between water and dichloromethane. The aqueous layer is back-extracted with dichloromethane, and the combined organic layers are dried, filtered, and concentrated. The resulting residue is applied to C_{18} and eluted using acetonitrile with a water gradient from 15% to 100% giving to give (R,S)-5-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (1.12 g).

Step B

(R,S)-5-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid

To a mixture of (R,S)-5-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (1.101 g, 2.42 mmol) in ethanol (24.2 mL) is added 5N NaOH (2.42 mL) at room temperature, and stirred overnight. The reaction mixture is acidified by 1N HCl (2.46 mL), extracted into ethyl acetate, dried and

concentrated, then dried under vacuum, giving (R,S)-5-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid (896.2 mg).

Step C

(R,S)-3-({5-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester

To a mixture of (R,S)-5-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carboxylic acid (886.5 mg, 2.07 mmol) in DMF (21 mL) is added 3-amino-propionic acid methyl ester hydrochloride(346 mg, 2.48 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (335 mg, 2.48 mmol), and diisopropylethylamine (0.724 mL, 4.14 mmol) at room temperature, and stirred 10 min. The mixture is then treated with N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (794 mg, 4.14 mmol), and stirred overnight. The reaction mixture is treated with 0.1N HCl and extracted into ethyl acetate twice. The combined organic layers are washed with brine, dried and concentrated, and dried under vacuum to give (R,S)-3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (885 mg).

Step D

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester

To a solution of (R,S)-3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (749.1 mg, 1.46 mmol) in THF (14.6 ml) is added (4-tert-butyl)phenylboronic acid (780 mg, 4.38 mmol), potassium fluoride (211 mg, 4.38 mmol), palladium(II) acetate (131 mg, 0.584 mmol), and (oxydi-2,1-phenylene)bis-(diphenylphosphine) (629 mg, 0.584 mmol). The reaction mixture is heated to reflux overnight. After cooling to rt, the reaction mixture is partitioned between ethyl acetate and water. The aqueous layer is back-extracted with ethyl acetate, the combined organic layers are dried and concentrated, then loaded onto C_{18} and eluted using acetonitrile with a water gradient from 15% to 100% giving (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (274.7 mg).

Step E

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid

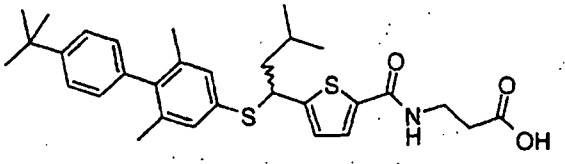
To a mixture of (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (31 mg, 0.055 mmol) in methanol (0.548 mL) is added 5N NaOH (0.055 mL) at room temperature, and stirred overnight. The reaction mixture is acidified by 1N HCl (0.056 mL), extracted into ethyl acetate, dried and concentrated, then dried under vacuum, giving the title compound (28.8 mg).

MS (ES): 552.2 $[M+H]^+$.

The following compounds are made in a substantially similar manner.

Example 175

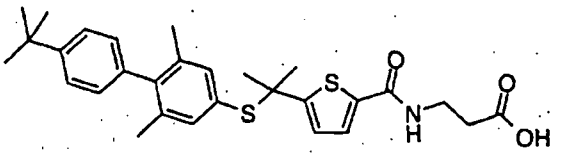
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



MS (ES): 538.3 $[M+H]^+$.

Example 176

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-1-methyl-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid

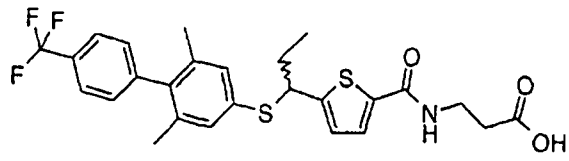


MS (ES): 510.4 $[M+H]^+$.

Example 177

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid

203



Step A

(R,S)-5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-propyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester

A solution of (R,S)-5-(1-hydroxy-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (467.6 mg, 2.18 mmol) and 4'-trifluoromethyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-thiol (923 mg, 3.27 mmol) in 1,2-dichloroethane (8.72 mL) is treated with zinc iodide (694 mg, 2.18 mmol) and stirred overnight at rt. The reaction mixture is then partitioned between water and dichloromethane. The aqueous layer is back-extracted with dichloromethane, and the combined organic layers are dried, filtered, and concentrated. The resulting residue is applied to silica gel and eluted using hexanes with an ethyl acetate gradient from 0% to 40% to give (R,S)-5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-propyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (846.8 mg).

Step B

(R,S)-5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-propyl]-thiophene-2-carboxylic acid

To a mixture of (R,S)-5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-propyl]-thiophene-2-carboxylic acid ethyl ester (114 mg, 0.238 mmol) in ethanol (2.4 mL) is added 5N NaOH (0.238 mL) at room temperature, and stirred overnight. The reaction mixture is acidified by 1N HCl (0.242 mL), extracted into ethyl acetate, dried and concentrated, then dried under vacuum, giving (R,S)-5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-propyl]-thiophene-2-carboxylic acid (107 mg).

Step C

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester

To a mixture of (R,S)-5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-propyl]-thiophene-2-carboxylic acid (107 mg, 0.237 mmol) in DMF (2.4 mL) is added 3-amino-propionic acid methyl ester hydrochloride(40 mg, 0.284 mmol), 1-hydroxybenzotriazole hydrate (38.4 mg, 0.284 mmol), and diisopropylethylamine (0.083

mL, 0.474 mmol) at room temperature, and stirred 10 min. The mixture is then treated with N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimide hydrochloride (91 mg, 0.284 mmol), and stirred overnight. The reaction mixture is treated with 0.1N HCl and extracted into ethyl acetate twice. The combined organic layers are washed with brine, dried and concentrated, and dried under vacuum to give (R,S)-3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (81 mg).

Step D

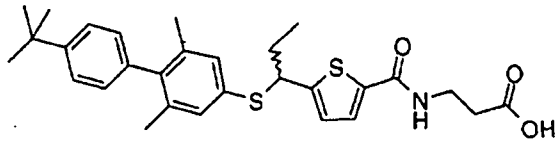
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid

To a mixture of (R,S)-3-({5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid methyl ester (86 mg, 0.161 mmol) in methanol (1.6 mL) is added 5N NaOH (0.162 mL) at room temperature, and stirred overnight. The reaction mixture is acidified by 1N HCl (0.166 mL), extracted into ethyl acetate, dried and concentrated, then dried under vacuum, giving the title compound (75 mg). MS (ES): 522.1 $[M+H]^+$.

The following compounds are made in a substantially similar manner.

Example 178

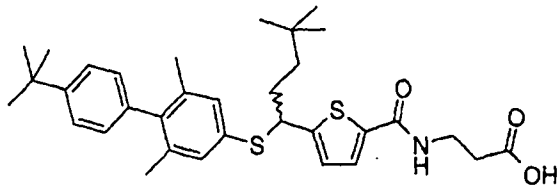
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



MS (ES): 510.2 $[M+H]^+$.

Example 179

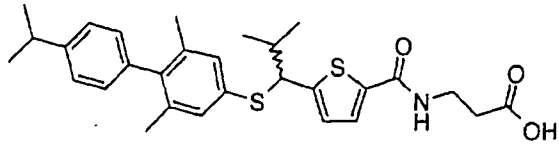
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-4,4-dimethyl-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



MS (ES): 566.2 $[M+H]^+$.

Example 180

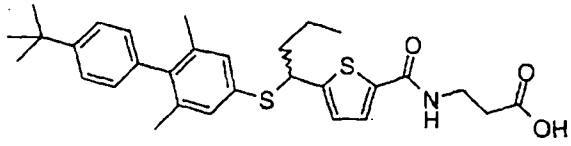
(R,S)-3-({5-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



MS (ES): 510.2 $[M+H]^+$.

Example 181

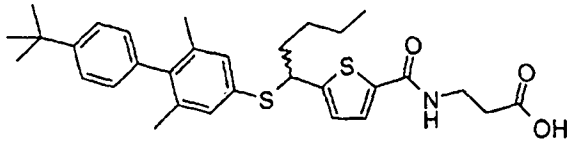
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid



MS (ES): 524.3 $[M+H]^+$.

Example 182

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid

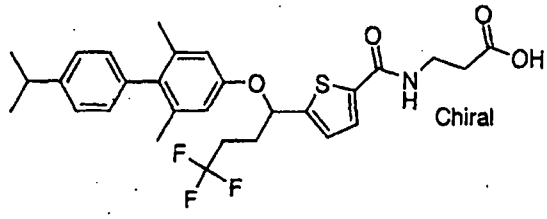


MS (ES): 538.3 $[M+H]^+$.

The following compounds are made in a substantially similar manner as in Example 177, Step D, from the appropriate methyl ester.

Example 183

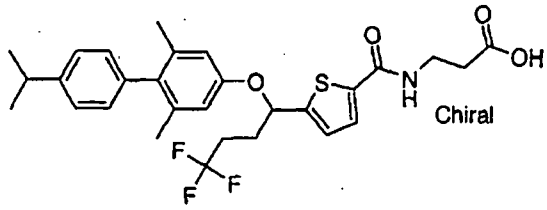
3-({5-[4,4,4-Trifluoro-1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



MS(ES): 548.3 $[M+H]^+$.

Example 184

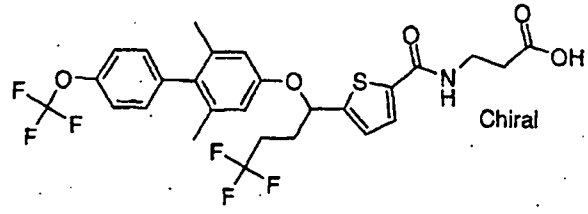
3-({5-[4,4,4-Trifluoro-1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



MS(ES): 548.3 $[M+H]^+$.

Example 185

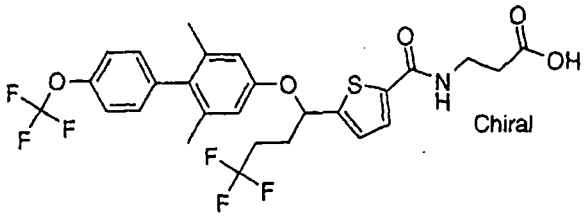
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



MS(ES): 590.2 $[M+H]^+$.

Example 186

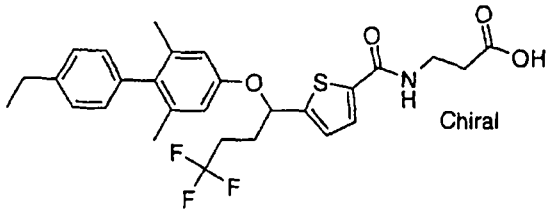
3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



MS(ES): 590.2 $[M+H]^+$.

Example 187

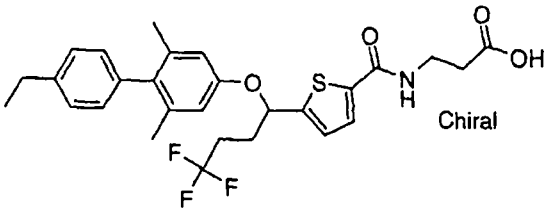
3-({5-[1-(4'-Ethyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



MS(ES): 534.2 $[M+H]^+$.

Example 188

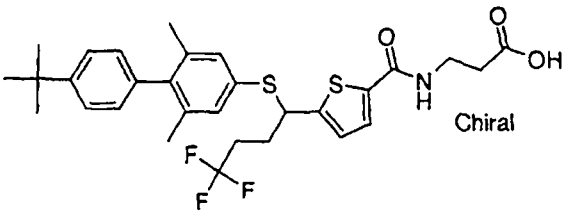
3-({5-[1-(4'-Ethyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



MS(ES): 534.2 $[M+H]^+$.

Example 189

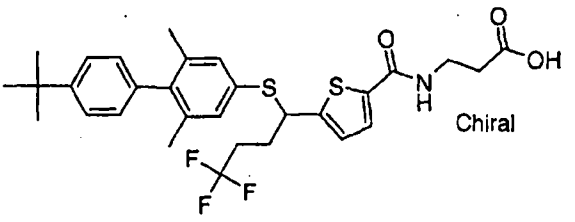
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1



MS(ES): 578.3 $[M+H]^+$.

Example 190

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2



MS(ES): 578.3 $[M+H]^+$.

The compound of Formulae I-IV 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 Formulae I-IV 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 (Formulae I-IV 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 pharmacological and therapeutic effects. 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.

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. Antagonism may be determined as the ability of the compounds to inhibit the amount of cAMP formed in the presence of 5 nM glucagon.

Glucagon Receptor (hGlucR) Binding Assay

The receptor binding assay uses 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 is 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).

Glucagon –Like – Peptide 1 (Glp1-R) Receptor Binding Assay

The receptor binding assay uses 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 is 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 is 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.

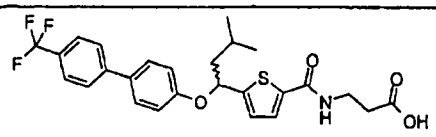
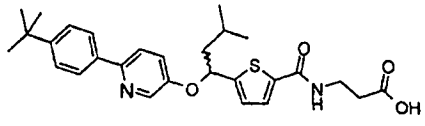
The functional assay is performed in 96 well, low-volume, white, poylstyrene Costar Plates (3688). The biotinylated cAMP/IBMX mixture, 0.02 mls, is placed into each well, followed by addition of 0.02 mls of glucagon dose response, cAMP standard curve, or compound/glucagon mixtures. The reaction is started 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)].

In general the compounds according to the invention have a Ki value of less than 50μM as determined by the Glucagon Receptor (hGlucR) Binding Assay disclosed herein. The examples provided have Ki values of less than 50μM. Preferably the compounds according to the invention have a Ki value of less than 5μM, and more 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 10 to 10000 fold higher binding affinity for the glucagon receptor than for the GLP-1 receptor.

The results are given below for the indicated compound.

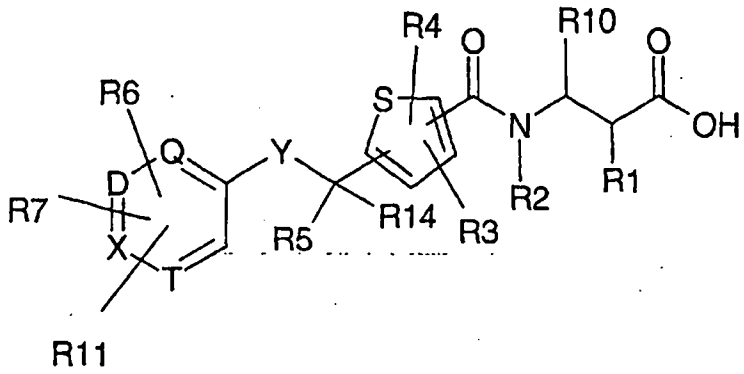
Table 2:

Example	Ki (nM)
	390
	296

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-, -S-, or $-O-CH_2-$;

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 -hydrogen, -OH, or -halogen;

R2 is –hydrogen, or -(C_1-C_3) alkyl;

R3 and R4 are independently at each occurrence - hydrogen, -halogen, -CN, -(C_1-C_7) alkoxy, -(C_1-C_7) alkyl, -(C_2-C_7) alkenyl;

R5 and R14 are independently -hydrogen, -(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl-(C_1-C_{12}) alkyl, -phenyl, -phenyl-phenyl-(C_1-C_{12})alkyl, -phenyl-(C_3-C_{12})cycloalkyl, -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, -heterocycloalkyl-(C_1-C_{12})alkyl, -

aryl-(C_2-C_{10})alkenyl, -heteroaryl-(C_2-C_{10})alkenyl, -(C_2-C_{12})alkynyl, -(C_8-C_{12})cycloalkynyl, -aryl-(C_2-C_{12})alkynyl, -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, -phenyl-(C_3-C_{12})cycloalkyl,-aryl, -aryl-(C_1-C_{12})alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl-(C_1-C_{12})alkyl, -heterocycloalkyl, -heterocycloalkyl-(C_1-C_{12})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_8-C_{12}) cycloalkynyl, -aryl-(C_2-C_{12})alkynyl, or -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 -$S(O)_2N(R12)_2$; wherein optionally R5 and R14 may form a four, five, or six membered ring with the atom to which they are attached, and the ring so formed may optionally include one or two double bonds, and optionally may be substituted with up to four halogens.

R6 and R7 are independently at each occurrence -hydrogen, -halogen, -hydroxy, -CN, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_2-C_7)alkenyl, -(C_1-C_7)alkyl, -aryl, -heteroaryl, -(C_3-C_7)cycloalkyl, -(C_3-C_7)heterocycloalkyl,

wherein -(C_2-C_7)alkenyl , -(C_1-C_7)alkyl, -(C_1-C_7) alkoxy, -aryl, -heteroaryl, -(C_3-C_7)cycloalkyl, -(C_3-C_7)heterocycloalkyl, 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)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, -C(O)NR12R12, -$NR12SO_2$R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, and -$S(O)_2N(R12)_2$;

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;

and 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 -hydrogen, -hydroxy, -CN, -nitro, -halo, -(C_1-C_7)alkyl, -CF_3, -(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, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, and -$S(O)_2N(R12)_2$;

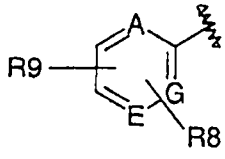
and wherein -(C_1-C_7)alkyl, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_3-C_7)cycloalkyl, -aryl, -aryl-(C_1-C_7)alkyl, -heteroaryl, -heteroaryl-(C_1-C_7)alkyl, -aryloxy, are each optionally substituted with from one to three substituents independently selected from the group consisting of -hydrogen, -hydroxy, -cyano, -nitro, -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, -C(O)NR12R12, -NR12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, and -$S(O)_2N(R12)_2$;

R10 is independently -hydrogen, -halogen, -(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_8-C_{12})cycloalkynyl, -aryl-(C_2-C_{12})alkynyl, -heteroaryl-(C_2-C_{12})alkynyl,

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_8-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, -(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 -$S(O)_2N(R12)_2$;

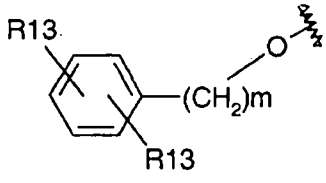
R11 is independently at each occurrence –hydrogen or



, wherein the zig-zag mark represents the point of attachment to the R11 position in formula I,

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; or



, wherein the zig-zag mark represents the point of attachment to the R11 position in formula I, wherein m is an integer of 0, 1, 2, or 3, and when m is 0 then (CH_2)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;

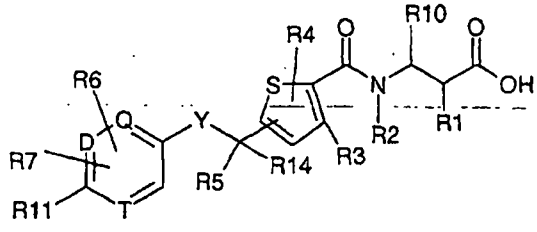
R12 is independently at each occurrence -hydrogen, -(C_1-C_7) alkyl,

R13 is independently at each occurrence -hydrogen, -halogen, -(C_1-C_7) alkyl, -CF_3, -OCF_3,

-(C_2-C_7)alkenyl

wherein -(C_1-C_7) alkyl, -(C_2-C_7)alkenyl are each optionally substituted once with substituents independently selected from the group consisting of -CF_3, -OCF_3.

2. A compound of claim 1 further represented by Formula Ia;



(Ia)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

Y is -O-, -S-, or –O-CH_2-;

Q, D, and T independently represent carbon or nitrogen, provided that no more than two of Q, D, and T are nitrogen;

R1 is -hydrogen, or -OH;

R2 is –hydrogen;

R3 and R4 are independently at each occurrence -hydrogen, or -halogen;

R5 and R14 are independently

-hydrogen, -(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl-(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_2-C_{12})alkenyl, -(C_3-C_{12})cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -heterocycloalkyl-(C_1-C_{12})alkyl, -(C_2-C_{12})alkynyl, or -(C_8-C_{12})cycloalkynyl;

wherein -(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl-(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_2-C_{12})alkenyl, -(C_3-C_{12})cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -heterocycloalkyl-(C_1-C_{12})alkyl, -(C_2-C_{12})alkynyl, or -(C_8-C_{12})cycloalkynyl are each optionally substituted with one to three halogens;

wherein optionally R5 and R14 may form a four, five, or six membered ring with the atom to which they are attached, and the ring so formed may optionally include one or two double bonds, and optionally may be substituted with up to three halogens.

R6 and R7 are independently

-hydrogen, -halogen, -hydroxy, -CN, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_2-C_7)alkenyl, -(C_1-C_7)alkyl, -(C_3-C_7)cycloalkyl, or -(C_3-C_7)heterocycloalkyl,

wherein -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_2-C_7)alkenyl, -(C_1-C_7)alkyl, -(C_3-C_7)cycloalkyl, or -(C_3-C_7)heterocycloalkyl, are each optionally substituted with one to three halogens;

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

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

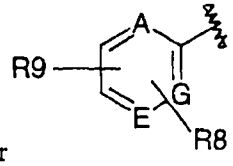
-hydrogen, -hydroxy, -CN, -nitro, -halo, -(C_1-C_7)alkyl, -CF_3, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_3-C_7)cycloalkyl, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O) R12, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, or -$S(O)_2N(R12)_2$;

wherein -(C_1-C_7)alkyl, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_3-C_7)cycloalkyl, are each optionally substituted with from one to three halogens;

R10 is independently -hydrogen;

R11 is independently at each occurrence

-hydrogen;



or , wherein the zig-zag mark represents the point of attachment to the R11 position in formula I;

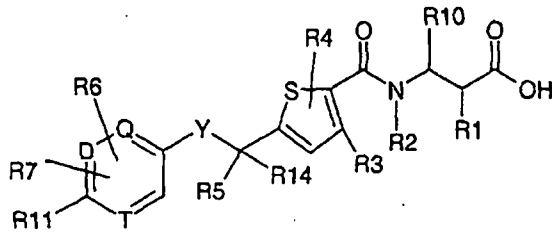
wherein A, G, and E independently represent carbon or nitrogen, provided that no more than two of A, G, and E are nitrogen;

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; and

222

R12 is independently at each occurrence –hydrogen or -(C_1-C_7) alkyl.

3. A compound of claim 1 further represented by Formula Ib;



(Ib)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

Y is -O-, -S-, or –O-CH_2-;

Q, D, and T independently represent carbon or nitrogen, provided that no more than two of Q, D, and T are nitrogen;

R1 is -hydrogen, or -OH;

R2 is –hydrogen;

R3 and R4 are -hydrogen;

R5 and R14 are independently

-hydrogen, -(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl-(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_2-C_{12})alkenyl, -(C_3-C_{12})cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -heterocycloalkyl-(C_1-C_{12})alkyl, -(C_2-C_{12})alkynyl, or -(C_8-C_{12})cycloalkynyl;

wherein -(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl, -(C_3-C_{12})cycloalkyl-(C_1-C_{12}) alkyl, -(C_2-C_{12})alkenyl, -(C_3-C_{12})cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -heterocycloalkyl-(C_1-C_{12})alkyl, -(C_2-C_{12})alkynyl, or -(C_8-C_{12})cycloalkynyl are each optionally substituted with one to three halogens;

wherein optionally R5 and R14 may form a four, five, or six membered ring with the atom to which they are attached, and the ring so formed may optionally include one or two double bonds, and optionally may be substituted with up to three halogens.

R6 and R7 are independently

-hydrogen, -halogen, -hydroxy, -CN, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_2-C_7)alkenyl, -(C_1-C_7)alkyl, -(C_3-C_7)cycloalkyl, or -(C_3-C_7)heterocycloalkyl,

wherein -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_2-C_7)alkenyl, -(C_1-C_7)alkyl, -(C_3-C_7)cycloalkyl, or -(C_3-C_7)heterocycloalkyl, are each optionally substituted with one to three halogens;

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 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

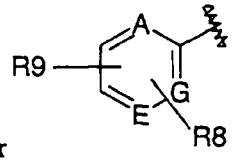
-hydrogen, -hydroxy, -CN, -nitro, -halo, -(C_1-C_7)alkyl, -CF_3, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_3-C_7)cycloalkyl, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O) R12, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, or -$S(O)_2N(R12)_2$;

wherein -(C_1-C_7)alkyl, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_3-C_7)cycloalkyl, are each optionally substituted with from one to three halogens;

R10 is independently -hydrogen;

R11 is independently at each occurrence

-hydrogen;



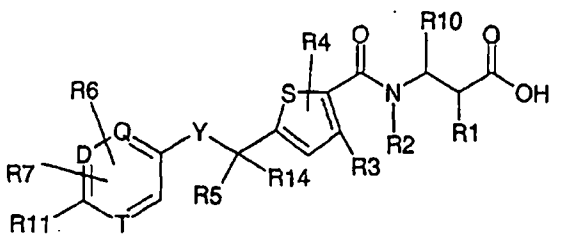
or , wherein the zig-zag mark represents the point of attachment to the R11 position in formula I;

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; and

R12 is independently at each occurrence –hydrogen or -(C_1-C_7) alkyl.

4. A compound of claim 1 further represented by Formula Ic;



(Ic)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

Y is -O-, -S-, or $-O-CH_2-$;

Q, D, and T are carbon;

R1 is -hydrogen;

R2 is –hydrogen;

R3 and R4 are -hydrogen;

R5 is hydrogen;

R14 is

$-(C_1-C_{12})$ alkyl, $-(C_3-C_{12})$cycloalkyl, $-(C_3-C_{12})$cycloalkyl-(C_1-C_{12}) alkyl, $-(C_2-C_{12})$alkenyl, $-(C_3-C_{12})$cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -heterocycloalkyl-(C_1-C_{12})alkyl, $-(C_2-C_{12})$alkynyl, or $-(C_8-C_{12})$cycloalkynyl;

wherein $-(C_1-C_{12})$ alkyl, $-(C_3-C_{12})$cycloalkyl, $-(C_3-C_{12})$cycloalkyl-(C_1-C_{12}) alkyl, $-(C_2-C_{12})$alkenyl, $-(C_3-C_{12})$cycloalkenyl, -heterocycloalkyl, -heterocycloalkyl-(C_1-C_{12})alkyl, $-(C_2-C_{12})$alkynyl, or $-(C_8-C_{12})$cycloalkynyl are each optionally substituted with one to three halogens;

R6 and R7 are independently

-hydrogen, -halogen, -hydroxy, -CN, $-(C_1-C_7)$alkoxy, $-(C_2-C_7)$alkenyl, $-(C_1-C_7)$alkyl, $-(C_3-C_7)$cycloalkyl, or $-(C_3-C_7)$heterocycloalkyl,

wherein $-(C_1-C_7)$alkoxy, $-(C_2-C_7)$alkenyl, $-(C_1-C_7)$alkyl, $-(C_3-C_7)$cycloalkyl, or $-(C_3-C_7)$heterocycloalkyl, are each optionally substituted with one to three halogens;

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

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;

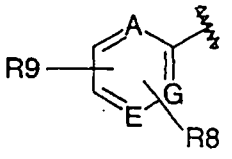
R8 and R9 are independently at each occurrence

-hydrogen, -hydroxy, -CN, -nitro, -halo, -(C_1-C_7)alkyl, -CF_3, -(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, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, or -$S(O)_2N(R12)_2$;

wherein -(C_1-C_7)alkyl, -(C_1-C_7)alkoxy, -(C_3-C_7)cycloalkyl, are each optionally substituted with from one to three halogens;

R10 is independently -hydrogen;

R11 is idependently at each occurance



, wherein the zig-zag mark represents the point of attachment to the R11 position in formula I;

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; and

R12 is independently at each occurance –hydrogen or -(C_1-C_7) alkyl.

5. The compound of any of claims 1-4 wherein D, X, Q and T are carbon.

6. The compound of any of claims 1-5 wherein A, G, and E are carbon.

7. A compound of claim 1, selected from the group consisting of:

(R,S)-3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-hexyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[Cyclohexyl-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-methyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[2,2-Dimethyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[3,3-Dimethyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[4-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[3,3-Dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-[(5-{3,3-Dimethyl-1-[6-(4-trifluoromethyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-butyl}-thiophene-2-carbonyl)-amino]-propionic acid;

(R,S)-3-[(5-{1-[6-(4-tert-Butyl-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-3,3-dimethyl-butyl}-thiophene-2-carbonyl)-amino]-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[2,2-Dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(2-Methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-{[5-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-thiophene-2-carbonyl]-amino}-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[3-Methyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)- butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[2,2-Dimethyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[2,2-Dimethyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[3,3-Dimethyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[3,3-Dimethyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[2,2-Dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[2,2-Dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[3,3-Dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[3,3-Dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[3,3-Dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[3,3-Dimethyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

(R,S)-3-({5-[2-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[2-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[2-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

(R,S)-3-({5-[3-Methyl-1-(4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-octyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-octyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(4'-Trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-octyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid. Isomer 1;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

(R,S)-3-({3-Chloro-5-[1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[2-Methyl-1-(2-methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(2-Methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(2-Methyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[2-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-1,1-dimethyl-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-ethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-propyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-Allyl-1-(2,6-dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-but-3-enyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-cyclopent-3-enyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-cyclopentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(3,5-Dimethyl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4-Bromo-3,5-dimethyl-phenylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-2'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-3'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-Ethyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[3-Methyl-1-(2,6,4'-trimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-pentyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-Cyclohexyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-Cyano-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-Dimethylamino-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-[(5-{1-[4-(5-Acetyl-thiophen-2-yl)-3,5-dimethyl-phenoxy]-3-methyl-butyl}-thiophene-2-carbonyl)-amino]-propionic acid;

(R,S)-3-[(5-{1-[4-(5-Cyano-thiophen-2-yl)-3,5-dimethyl-phenoxy]-3-methyl-butyl}-thiophene-2-carbonyl)-amino]-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(3,5-Dimethyl-4-thiophen-3-yl-phenoxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*R*-hydroxy-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*S*-hydroxy-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*S*-hydroxy-propionic acid;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2-methyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*R*-hydroxy-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*R*-hydroxy-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*S*-hydroxy-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*S*-hydroxy-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*R*-hydroxy-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*R*-hydroxy-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*S*-hydroxy-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-2*S*-hydroxy-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-1-ethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxymethyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-4-chloro-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

236

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

237

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;
3-({5-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;
3-({5-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2,2-dimethyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3,3-dimethyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-3-methyl-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;
3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-1-methyl-ethyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;
(R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;
(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

238

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-4,4-dimethyl-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-Isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-2-methyl-propyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

(R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-pentyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid;

3-({5-[4,4,4-Trifluoro-1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[4,4,4-Trifluoro-1-(4'-isopropyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(2,6-Dimethyl-4'-trifluoromethoxy-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(4'-Ethyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1;

3-({5-[1-(4'-Ethyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-yloxy)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 1; and

3-({5-[1-(4'-tert-Butyl-2,6-dimethyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-4,4,4-trifluoro-butyl]-thiophene-2-carbonyl}-amino)-propionic acid, Isomer 2;

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

8. A pharmaceutical composition which comprises a compound of any of claims 1-7 and a pharmaceutically acceptable carrier.

9. 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 any of claims 1-8.

10. 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 any of claims 1-8.

11. 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 1-8.

12. 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 8.

13. 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 1-8.

14. 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 8.

15. A compound of formula I, or a salt thereof, as claimed in any one of claims 1-7, for use in treating a diabetic or other glucagon related metabolic disorder.

16. The use of a compound of formula I, or a salt thereof, as claimed in any one of claims 1-8, for the manufacture of a medicament for treatment of a diabetic or other glucagon related metabolic disorder.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUCAGON, PREPARACIONES Y USOS TERAPEUTICOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta solicitud de patente reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos No. 60/65242 presentada en Febrero 11, 2005.

Esta invención se refiere a compuestos que son antagonistas de la acción de glucagón en el receptor de glucagón, o agonistas inversos del receptor de glucagón, y a composiciones farmacéuticas de los mismos, y a los usos de estos compuestos y composiciones en el tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención también se refiere a intermediarios y métodos para hacer los antagonistas de glucagón, agonistas inversos, y composiciones farmacéuticas de los mismos. Los compuestos actuales muestran una afinidad alta y enlace selectivo para el receptor de glucagón, y como tales son útiles en el tratamiento de trastornos con respuesta a la modulación de receptores de glucagón, tales como trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con glucagón, y los similares.

El glucagón es un agente hormonal clave que, en cooperación con la insulina, media la regulación homeostática de glucosa en la sangre. El glucagón principalmente actúa al

291

estimular ciertas células (entre estas importantes son células del hígado) para liberar glucosa cuando los niveles de glucosa en la sangre caen. La acción de glucagón se opone a aquella de la insulina, la cual estimula las células para tomar y almacenar glucosa siempre que se eleven los niveles de glucosa en la sangre. Tanto el glucagón como la insulina son hormonas de péptido. El glucagón nativo es un péptido de 29 aminoácidos y se produce en las células de isleta alfa del páncreas y la insulina se produce en las células de isleta beta. El glucagón ejerce su acción al enlazar a y activar su receptor, el cual es un miembro de la ramificación de glucagón-secretina de la familia del receptor acoplado de proteína G de transmembrana 7. El receptor funciona al activar el sistema de mensaje segundo de adenilil ciclasa resultando en un incremento en niveles cAMP. El receptor de glucagón, o variantes que se presentan naturalmente del receptor, pueden poseer actividad constitutiva intrínseca, in vitro así como in vivo (esto es, actividad en 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 pueden clasificarse como diabetes tipo 1, la forma dependiente de insulina, o diabetes tipo 2, la cual en carácter no depende de la insulina. Los sujetos con diabetes tipo 1 son hiperglicémicos e hipoinsulinémicos, y el

tratamiento convencional para esta forma de la enfermedad es proporcionar insulina. Sin embargo, en algunos pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2, los niveles de glucagón absolutos o relativamente elevados se han mostrado para contribuir al estado hiperglicémico. Tanto en animales de control saludables así como en modelos de animal de diabetes tipo 1 y tipo 2, la remoción del glucagón circulante con anticuerpos selectivos y específicos ha resultado en la reducción del nivel glicémico. Los ratones con una eliminación homocigótica del receptor de glucagón muestra un incremento en la tolerancia a la glucosa. También, la inhibición de la expresión del receptor de glucagón usando oligonucleótidos antisentido alivia el síndrome diabético en ratones db/db. Estos estudios sugieren que la supresión de glucagón o una acción que antagonice al glucagón puede ser útil para ajustar el tratamiento convencional de hiperglicemia en pacientes diabéticos. La acción de glucagón puede suprimirse al proporcionar un antagonista o un agonista inverso, esto es substancias que previenen o inhiben las respuestas mediadas por el receptor de glucagón, inducidos por glucagón o constitutivas.

Diversas publicaciones describen péptidos que se establecen para actuar como antagonistas de glucagón. Probablemente, el antagonista más caracterizado completamente es $DesHis^{1}[Glu^{9}]$-glucagón amida (Unson et al., Peptides 10,

243

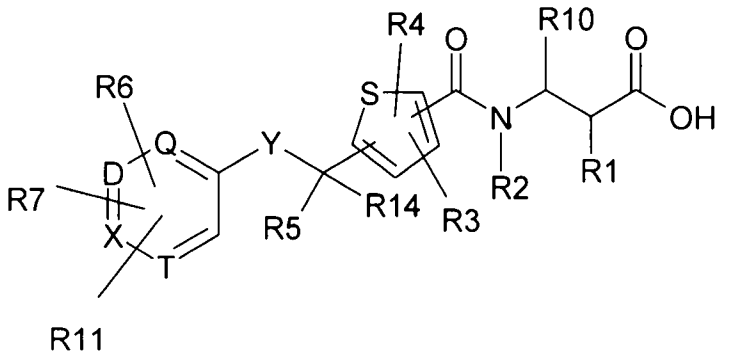
1171 (1989); Post et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 1662 (1993)). Otros antagonistas son DesHis[1], Phe[6][Glu[9]]-glucagón amida (Azizh et al., Bioorganic & Medicinal Chem. Lett. 16, 1849 (1995)) y NLeu[9],Ala[11,16]-glucagón amida (Unson et al., J. Biol. Chem. 269 (17), 12548 (1994)). Los antagonistas de péptido de hormonas de péptido son a menudo potentes, sin embargo no son generalmente conocidos para estar disponibles oralmente debido a la degradación de enzimas fisiológicas, y distribución pobre in vivo. Por lo tanto, los antagonistas que no son de péptidos disponibles oralmente de hormonas de péptido generalmente se prefieren.

Un número de publicaciones han aparecido en años recientes al reportar agentes no péptidos que actúan como el receptor de glucagón. A pesar del número de tratamientos para enfermedades que involucran glucagón, las terapias actuales sufren de una o más inadecuaciones, incluyendo eficacia pobre o incompleta, efectos colaterales inaceptables, y contraindicaciones para ciertas poblaciones de pacientes. De esta manera, resta una necesidad para tratamientos mejorados usando agentes farmacéuticos alternativos o mejorados que modulen la actividad del receptor de glucagón y tratar las enfermedades que pueden beneficiar a la modulación del receptor de glucagón. La presente invención proporciona tal contribución para la técnica basada en el hallazgo de clases novedosas de compuestos que tienen alta afinidad, actividad

inhibidora selectiva y potente en el receptor de glucagón. La presente invención es distinta en las estructuras particulares y sus actividades.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

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



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

Y es -O-, -S-, o $-O-CH_2-$;

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 -hidrógeno, -OH, o -halógeno;

R2 es -hidrógeno, o alquilo (C_1-C_3);

245

R3 y R4 son independientemente cada que se presenta-hidrógeno, -halógeno, -CN, alcoxi (C_1-C_7), alquilo (C_1-C_7), o alquenilo (C_2-C_7);

R5 y R14 son independientemente

-hidrógeno, -alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo (C_1-C_{12}), -fenil-cicloalquilo (C_3-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, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -aril-alquenilo (C_2-C_{10}), -heteroaril-alquenilo (C_2-C_{10}), -alquinilo (C_2-C_{12}), cicloalquinilo (C_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), o -heteroaril-alquinilo(C_2-C_{12}),

en donde -alquilo (C_1-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_{12}), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo (C_1-C_{12}), -fenil-cicloalquilo (C_3-C_{12}), -arilo, -aril-alquilo (C_1-C_{12}), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C_1-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -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_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), o -heteroaril-alquinilo (C_2-C_{12}) están cada uno opcionalmente substituidos con 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

246

(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, -$NR12SO_2R12$, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$;

en donde opcionalmente R5 y R14 pueden formar un anillo de cuatro, cinco, o seis miembros con el átomo para el cual son enlazados, y el anillo de esta manera formado opcionalmente puede incluir uno o dos enlaces dobles, y opcionalmente puede ser substituido con hasta cuatro halógenos.

R6 y R7 son independientemente

-hidrógeno, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7), -alquilo (C_1-C_7), -arilo, -heteroarilo, -cicloalquilo (C_3-C_7), o -heterocicloalquilo (C_3-C_7),

en donde -alquenilo (C_2-C_7) , -alquilo (C_1-C_7), -alcoxi (C_1-C_7), -arilo, -heteroarilo, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterocicloalquilo (C_3-C_7), están cada uno opcionalmente substituidos con 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, -$N(R12)_2$, -

$NR12C(O)R12$, $-C(O)NR12R12$, $-NR12SO_2R12$, $-SR12$, $-S(O)R12$, $-S(O)_2R12$, y $-S(O)_2N(R12)_2$;

con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a Q, y con la condición de que en donde X es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a X; y en donde R6 y R7 pueden opcionalmente formar un anillo de seis miembros con los átomos los cuales son enlazados, y el anillo de esta manera formado puede opcionalmente contener hasta dos oxígenos, y además el anillo de esta manera formado puede opcionalmente ser substituido con hasta cuatro halógenos;

R8 y R9 son independientemente cada que se presentan -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo (C_1-C_7), $-CF_3$, -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, $-C(O)R12$, $-COOR12$, $-OC(O)R12$, $-OS(O)_2R12$, $-N(R12)_2$, $-NR12C(O)R12$, $-N\ R12SO_2\ R12$, $-SR12$, $-S(O)R12$, $-S(O)_2\ R12$, o $-S(O)_2N(R12)_2$;

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, están cada uno opcionalmente substituidos con 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, -alcoxilo (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, -C(O)NR12R12, -$NR12SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$;

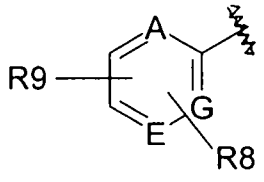
R10 es independientemente

-hidrógeno, -halógeno, -alquilo(C_1-C_{12}), -cicloalquilo, -aril, -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_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), o -heteroaril-alquinilo (C_2-C_{12}),

en donde -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_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), -heteroaril-alquinilo (C_2-C_{12}), están cada uno opcionalmente substituidos con 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, -alcoxilo (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), -ariloxi, -arilo, -aril-C_1-C_7 alquilo, -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)$_2$N(R12)$_2$;

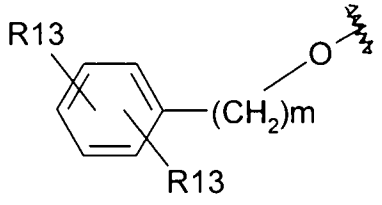
R11 es independientemente cada que se presenta -hidrógeno;



o , en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace a la posición R11 en la fórmula I,

en donde A, G, y E independientemente representan carbono o nitrógeno, con la condición de que no mas entonces dos de A, G, y E son nitrógeno;

con la condición sin embargo de que en donde A es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a A, y con la condición de que en donde G es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a G, y con la condición de que en donde E es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a E;



o , en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace a la posición R11 en la fórmula I, en donde m es un entero de 0, 1, 2, ó 3, y cuando m es 0 entonces (CH$_2$)m es un enlace,

250

con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, entonces R11 no se enlaza a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, entonces R11 no se enlaza a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, entonces R11 no se enlaza a Q, y con la condición de que en donde X es nitrógeno, entonces R11 no se enlaza a X;

R12 es independientemente cada que se presenta -hidrógeno o -alquilo (C_1-C_7);

R13 es independientemente cada que se presenta -hidrógeno, -halógeno, -alquilo (C_1-C_7), -CF_3, -OCF_3, o -alquenilo (C_2-C_7)

en donde -alquilo (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7) son cada uno opcionalmente sustituidos con substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -CF_3, -OCF_3.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

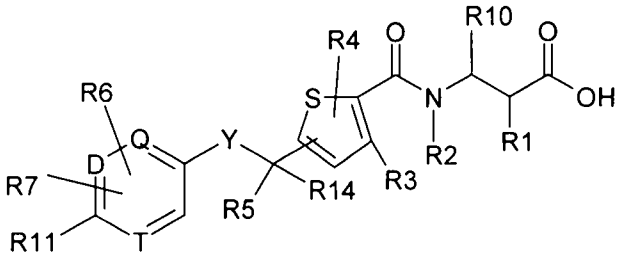
La presente invención se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas que son útiles como antagonistas receptores glucagón o agonistas inversos. En otro aspecto la presente invención se refiere a compuestos que son antagonistas selectivos o agonistas inversos del receptor de glucagón sobre el receptor GLP-1. En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos, composiciones

251

farmacéuticas, y métodos útiles en el tratamiento de diabetes y otros trastornos relacionados con el glucagón, y otros trastornos asociados con el receptor de glucagón. En otro aspecto la presente invención se refiere a un nuevo intermediario en la preparación de antagonistas receptores de glucagón de la invención.

En una modalidad, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula I como se describe a detalle en la presente. Aunque todos los compuestos de la presente invención son útiles, ciertamente los compuestos son particularmente interesantes y preferidos. La siguiente lista establece diversos grupos de compuestos preferidos. Se entenderá que cada una de las listas puede ser combinada con otros listados para crear grupos adicionales de modalidades preferidas como se indica en la presente.

En una modalidad preferida, la presente invención proporciona un compuesto estructuralmente representado por la Fórmula Ia:



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

252

Y es -O-, -S-, o $-O-CH_2-$;

Q, D, y T independientemente representan carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, D, y T son nitrógeno;

R1 es -hidrógeno, o -OH;

R2 es -hidrógeno;

R3 y R4 son independientemente cada que se presentan -hidrógeno, o -halógeno;

R5 y R14 son independientemente

-hidrógeno, alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -alquinilo (C_2-C_{12}), o cicloalquinilo (C_8-C_{12});

en donde -alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -alquinilo (C_2-C_{12}), o cicloalquinilo (C_8-C_{12}) están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

en donde opcionalmente R5 y R14 pueden formar un anillo de cuatro, cinco, o seis miembros con el átomo los cuales son enlazados, y el anillo de esta manera formado puede opcionalmente incluir uno o dos enlaces dobles, y opcionalmente puede ser substituido con hasta tres halógenos.

253

R6 y R7 son independientemente

-hidrógeno, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7), -alquilo (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), o -heterocicloalquilo (C_3-C_7),

en donde -alcoxi (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7), -alquilo (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), o -heterocicloalquilo (C_3-C_7), están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a Q, y

en donde R6 y R7 pueden opcionalmente formar un anillo de seis miembros con los átomos los cuales son enlazados, y el anillo de esta manera formado opcionalmente puede contener hasta dos oxígenos, y además el anillo que se forma de esta manera puede opcionalmente ser substituido con hasta cuatro halógenos;

R8 y R9 son independientemente cada que se presentan

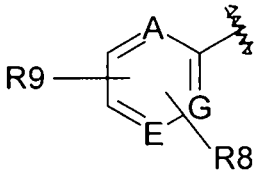
-hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo (C_1-C_7), -CF_3, -alcoxi (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O) R12, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, o -$S(O)_2N(R12)_2$;

259

en donde -alquilo (C_1-C_7), -alcoxi (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

R10 es independientemente -hidrógeno;

R11 es independientemente cada que se presenta -hidrógeno;



o , en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace a la posición R11 en la fórmula I;

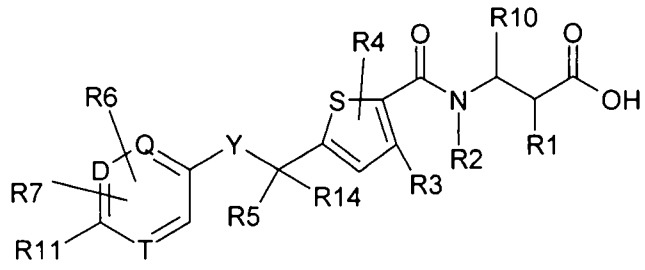
en donde A, G, y E independientemente representan carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G, y E son nitrógeno;

con la condición sin embargo de que en donde A es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a A, y con la condición de que en donde G es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a G, y con la condición de que en donde E es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a E; y

R12 es independientemente cada que se presenta -hidrógeno o -alquilo (C_1-C_7).

En otra modalidad preferida, la presente invención se refiere a compuesto estructuralmente representado por la Fórmula Ib:

255



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

Y es -O-, -S-, o $-O-CH_2-$;

Q, D, y T independientemente representan carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, D, y T son nitrógeno;

R1 es -hidrógeno, u -OH;

R2 es -hidrógeno;

R3 y R4 son -hidrógeno;

R5 y R14 son independientemente

-hidrógeno, -alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -alquinilo (C_2-C_{12}), o cicloalquinilo (C_8-C_{12});

en donde -alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -alquinilo (C_2-C_{12}), o -cicloalquinilo (C_8-C_{12}) están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

256

en donde opcionalmente R5 y R14 pueden formar un anillo de cuatro, cinco, o seis miembros con el átomo los cuales son enlazados, y el anillo de esta manera formado opcionalmente puede incluir uno o dos enlaces dobles, y opcionalmente puede ser substituido con hasta tres halógenos.

R6 y R7 son independientemente

-hidrógeno, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7), -alquilo (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), o -heterocicloalquilo (C_3-C_7),

en donde -alcoxi (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7), -alquilo (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), o -heterocicloalquilo (C_3-C_7), están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a Q, y en donde R6 y R7 pueden opcionalmente formar un anillo de seis miembros con los átomos los cuales son enlazados, y el anillo de esta manera formado opcionalmente puede contener hasta dos oxígenos, y además el anillo de esta manera formado puede opcionalmente ser substituido con hasta cuatro halógenos;

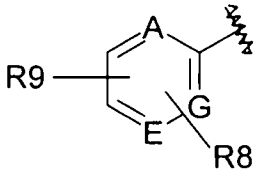
R8 y R9 son independientemente cada que se presentan

-hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo (C_1-C_7), $-CF_3$, -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, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, $-S(O)_2$ R12, o $-S(O)_2N(R12)_2$;

en donde -alquilo (C_1-C_7), -alcoxi (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

R10 es independientemente -hidrógeno;

R11 es independientemente cada que se presenta -hidrógeno;



o , en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace a la posición R11 en la fórmula I;

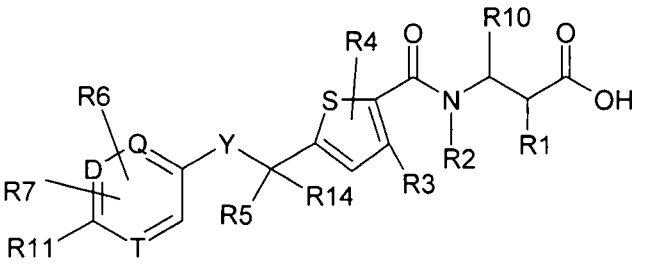
en donde A, G, y E independientemente representan carbono o nitrógeno, de tal manera que no más de dos de A, G, y E son nitrógeno;

con la condición sin embargo de que en donde A es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a A, y con la condición de que en donde G es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a G, y con la condición de que en donde E es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a E; y

258

R12 es independientemente cada que se presenta-hidrógeno o -alquilo (C_1-C_7).

En otra modalidad preferida, la presente invención se refiere a un compuesto estructuralmente representado por la Fórmula Ic;



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

Y es -O-, -S-, o -O-CH_2-;

Q, D, y T son carbono;

R1 es -hidrógeno;

R2 es -hidrógeno;

R3 y R4 son -hidrógeno;

R5 es hidrógeno;

R14 es

-alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -alquinilo (C_2-C_{12}), o -cicloalquinilo (C_8-C_{12});

259

en donde -alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -alquinilo (C_2-C_{12}), o -cicloalquinilo (C_8-C_{12}) están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

R6 y R7 son independientemente

-hidrógeno, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7), -alquilo (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7) o -heterocicloalquilo (C_3-C_7),

en donde -alcoxi (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7), -alquilo (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7) o -heterocicloalquilo (C_3-C_7), están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a Q, y en donde R6 y R7 pueden opcionalmente formar un anillo de seis miembros con los átomos los cuales son enlazados, y el anillo de esta manera formado opcionalmente puede contener hasta dos oxígenos, y además el anillo de esta manera formado puede opcionalmente ser substituido con hasta cuatro halógenos;

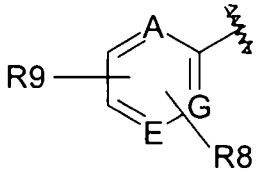
260

R8 y R9 son independientemente cada que se presentan -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo (C_1-C_7), -CF_3, -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, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, o -$S(O)_2N(R12)_2$;

en donde -alquilo (C_1-C_7), -alcoxi (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

R10 es independientemente -hidrógeno;

R11 es independientemente cada que se presenta



, en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace a la posición R11 en la fórmula I;

en donde A, G, y E independientemente representan carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G, y E son nitrógeno;

con la condición sin embargo de que en donde A es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a A, y con la condición de que en donde G es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a G, y con la condición de que en donde E es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a E; y

R12 es independientemente cada que se presenta -hidrógeno o -alquilo (C_1-C_7).

261

Otras modalidades de la invención se proporcionan en donde cada una de las modalidades descritas en la presente arriba es además limitada como se describe en las siguientes preferencias. Especialmente, cada una de las preferencias abajo es independientemente combinada con cada una de las modalidades de arriba, y la combinación particular provee otra modalidad en la cual la variable indicada en la preferencia es limitada de acuerdo a la preferencia.

Preferiblemente Y es -O-. Preferiblemente Y es -S-. Preferiblemente Y es $-O-CH_2-$. Preferiblemente Q, D, X, y T independientemente representan carbono. Preferiblemente X es carbono y R11 es enlazada a X. Preferiblemente uno de estos es nitrógeno. Preferiblemente T es nitrógeno. Preferiblemente dos de Q, D, y T son nitrógeno.

Preferiblemente R1 es -hidrógeno, o -OH. Preferiblemente R1 es -hidrógeno. Preferiblemente R1 es -OH. Preferiblemente R2 es -hidrógeno. Preferiblemente R3 y R4 son -hidrógeno. Preferiblemente R3 halógeno y R4 es -hidrógeno.

Preferiblemente R5 es -alquilo (C_1-C_8) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R5 es etilo, propilo, isopropilo, butilo, tertbutilo, 3-metil-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, o 4,4,4-trifluorobutilo. Preferiblemente R5 es isopropilo, butilo, tertbutilo, 3-metil-butilo, pentilo,

3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-trifluoropropilo, o 4,4,4-trifluorobutilo. Preferiblemente R5 es isopropilo, 3-metil-butilo, trifluoropropilo, o 4,4,4-trifluorobutilo.

Preferiblemente R5 es -cicloalquilo (C_3-C_7). Preferiblemente R5 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. Preferiblemente R5 es ciclopropilo. Preferiblemente R5 es ciclobutilo. Preferiblemente R5 es ciclopentilo. Preferiblemente R5 es ciclohexilo.

Preferiblemente R5 es -alquilo (C_1-C_6) -cicloalquilo (C_3-C_7). Preferiblemente R5 es -alquilo (C_1-C_3) -cicloalquilo (C_3-C_6). Preferiblemente R5 es -alquilo (C_1-C_3) -ciclopropilo. Preferiblemente R5 es -alquilo (C_1-C_3)-ciclobutilo. Preferiblemente R5 es -alquilo (C_1-C_3) -ciclopentilo. Preferiblemente R5 es -alquilo (C_1-C_3) -ciclohexilo.

Preferiblemente R5 es -cicloalquilo (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R5 es -ciclopropil-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R5 es -ciclobutil-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R5 es -ciclopentil-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos).

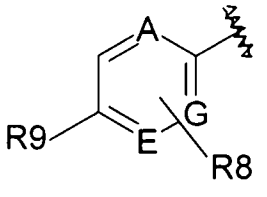
263

Preferiblemente R5 es -ciclohexil-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos).

Preferiblemente R6 es -H, -halógeno, -hidroxi, hidroximetil, o -alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R6 es -H, -halógeno, o -alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R6 es -H, -halógeno, o -CH_3. Preferiblemente R6 es -H. Preferiblemente R6 es fluor, cloro, o bromo. Preferiblemente R6 es -CH_3.

Preferiblemente R7 es -H, -halógeno, -hidroxi, hidroximetil, o -alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R7 es -H, -halógeno, o -alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R7 es -H, -halógeno, o -CH_3. Preferiblemente R7 es -H. Preferiblemente R7 es fluor, cloro, o bromo. Preferiblemente R7 es -CH_3.

Preferiblemente R6 y R7 son -H. Preferiblemente R6 es halógeno y R7 es -H. Preferiblemente R6 es -H y R7 es -CH_3. Preferiblemente R6 y R7 son -CH_3. Preferiblemente R6 y R7 son -CH_3 y se enlazan a D y T respectivamente.

Preferiblemente R11 es 

, en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace a la posición R11 en la fórmula I; en donde A, G, y E son carbono.

264

Preferiblemente R8 es -halógeno, -alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), o -alcoxi (C_1-C_6). Preferiblemente R8 es -H o -halógeno. Preferiblemente R8 es -H. Preferiblemente R9 es -alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tertbutilo, trifluorometil, 3-metil-butilo, pentilo, hexilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-trifluoropropilo, o 4-trifluorobutilo. Preferiblemente R9 es isopropilo, tertbutilo, o trifluorometilo. Preferiblemente R8 es -H, y R9 es isopropilo, tertbutilo, o trifluorometilo.

Preferiblemente R14 es -alquilo (C_1-C_8) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R14 es etilo, propilo, isopropilo, butilo, tertbutilo, 3-metil-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, o 4,4,4-trifluorobutilo. Preferiblemente R14 es isopropilo, butilo, tertbutilo, 3-metil-butilo, pentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-trifluoropropilo, o 4,4,4-trifluorobutilo. Preferiblemente R14 es isopropilo, 3-metil-butilo, trifluoropropilo, o 4,4,4-trifluorobutilo.

Preferiblemente R14 es -cicloalquilo (C3-C7). Preferiblemente R14 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. Preferiblemente R14 es ciclopropilo. Preferiblemente R14 es

265

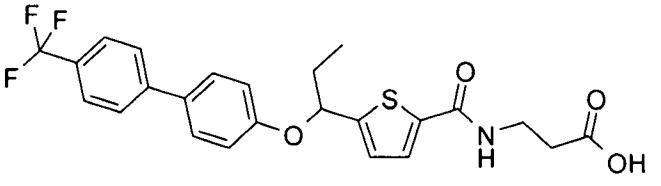
ciclobutilo. Preferiblemente R14 es ciclopentilo. Preferiblemente R14 es ciclohexilo.

Preferiblemente R14 es -alquilo (C_1-C_6)-cicloalquilo (C3-C7). Preferiblemente R14 es -alquilo (C_1-C_3)-cicloalquilo (C_3-C_6). Preferiblemente R14 es -alquilo (C_1-C_3)-ciclopropilo. Preferiblemente R14 es -alquilo (C_1-C_3)-ciclobutilo. Preferiblemente R14 es -alquilo (C_1-C_3)-ciclopentilo. Preferiblemente R14 es -alquilo (C_1-C_3)-ciclohexilo.

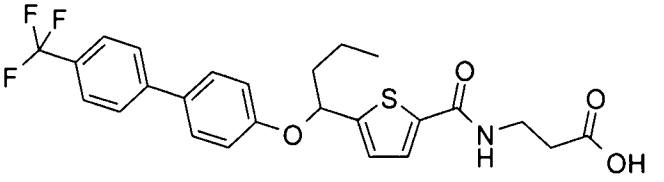
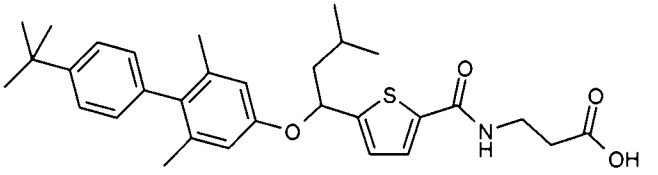
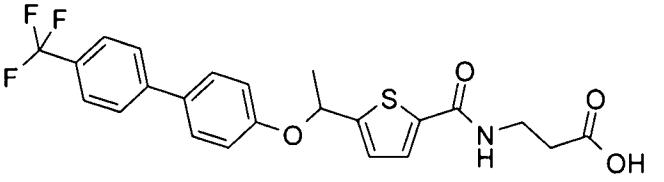
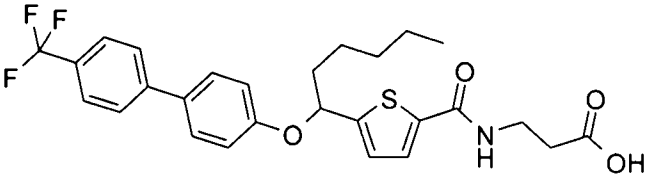
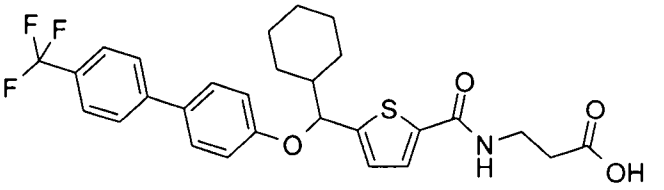
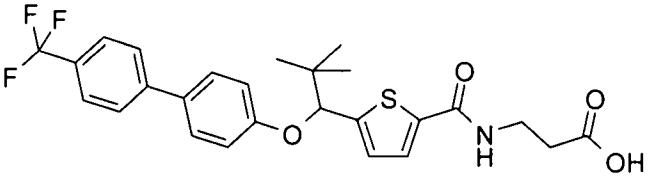
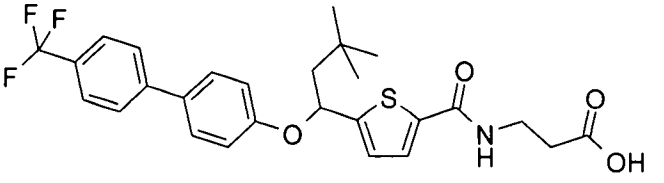
Preferiblemente R14 es -cicloalquilo (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R14 es -ciclopropil-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R14 es -ciclobutil-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R14 es -ciclopentil-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R14 es -ciclohexil-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos).

Las modalidades de la invención incluyen compuestos representados por la fórmula X1 hasta X126 en la Tabla 1, y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

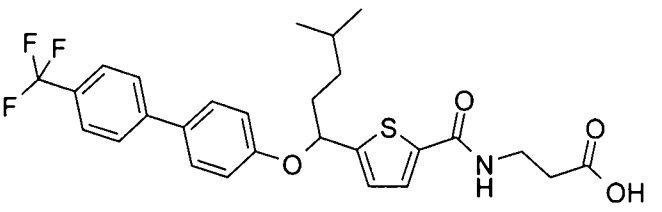
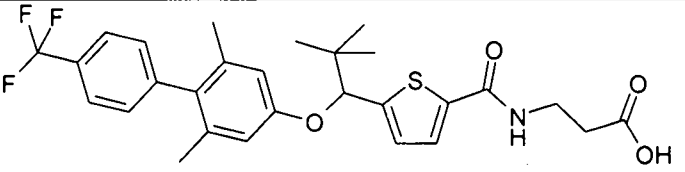
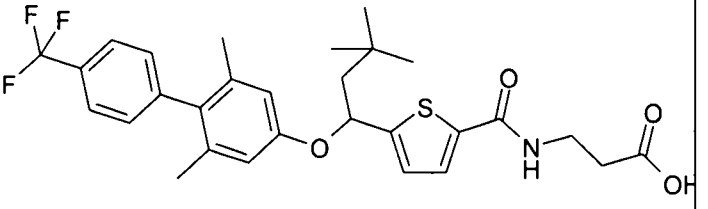
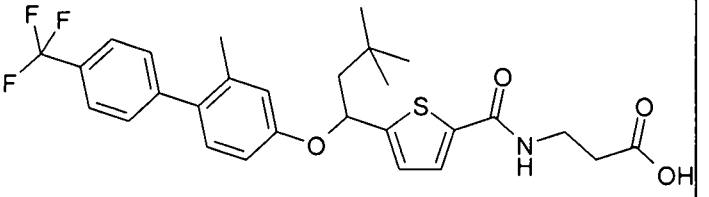
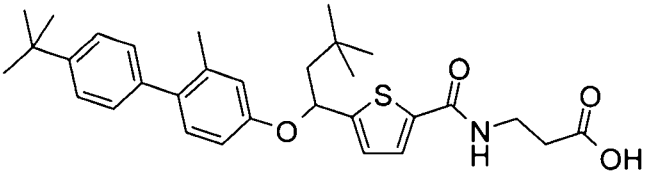
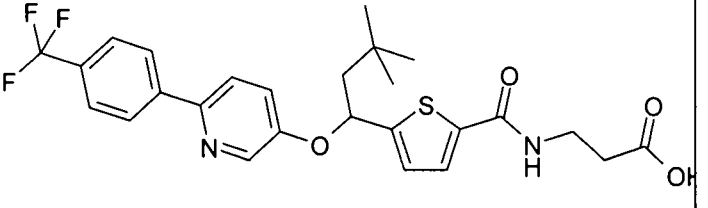
Tabla 1:

Fórmula	**Estructura**
X1	

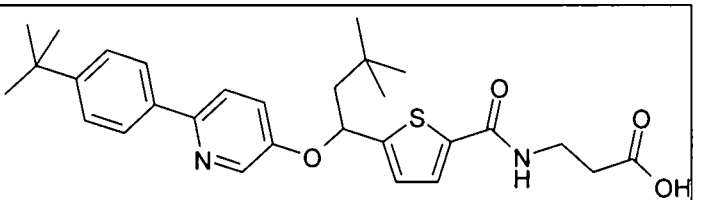
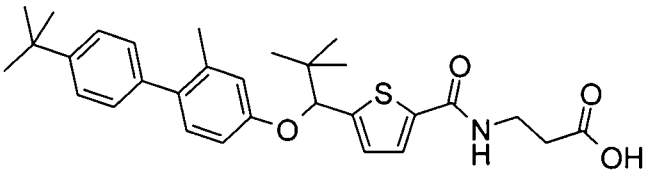
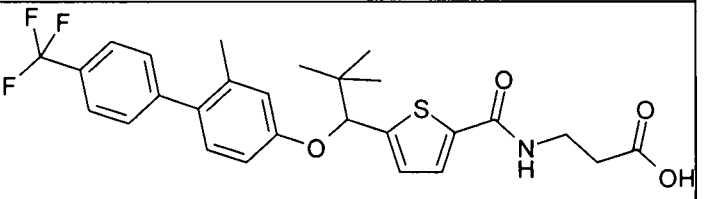
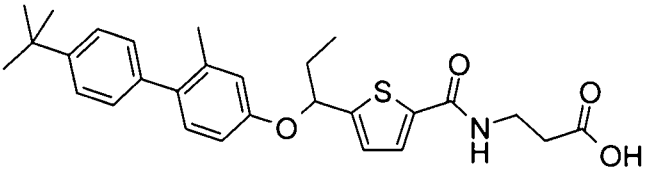
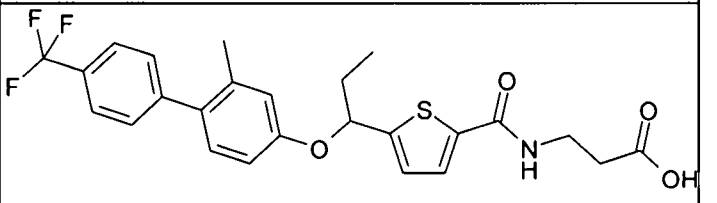
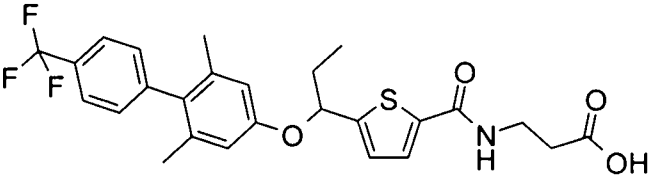
266

X2	
X3	
X4	
X5	
X6	
X7	
X8	

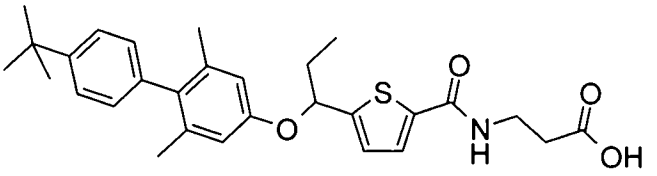
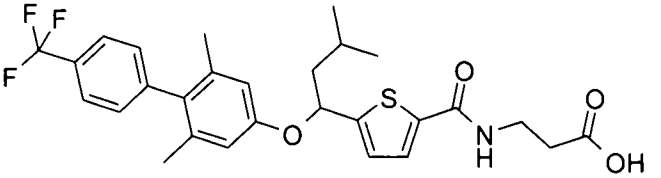
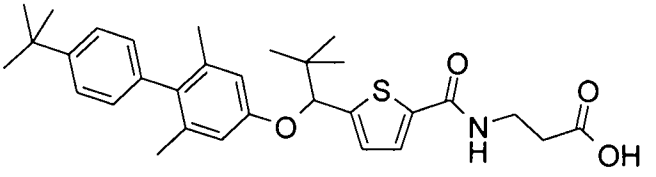
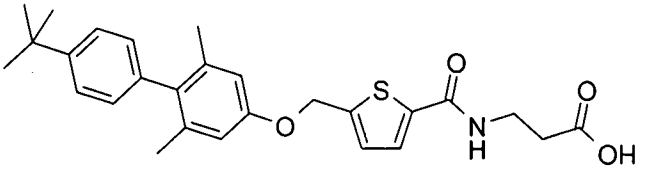
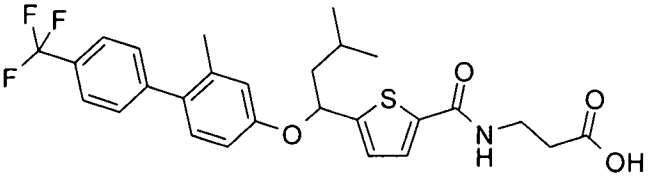
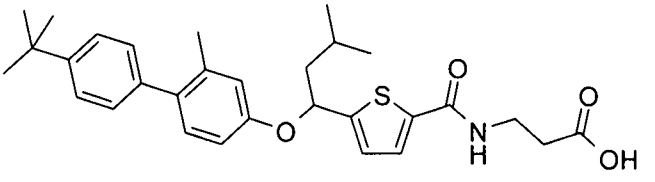
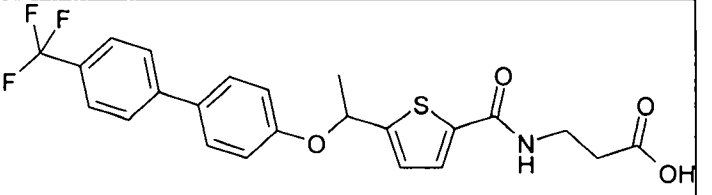
267

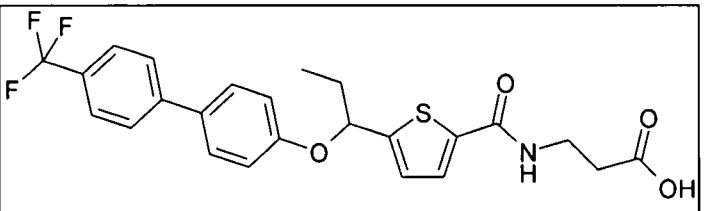
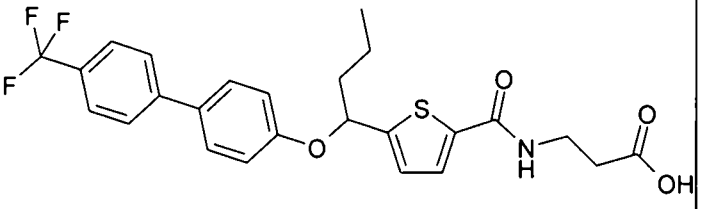
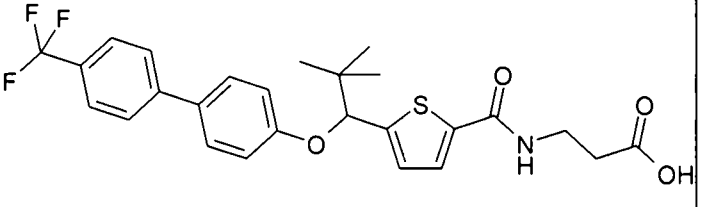
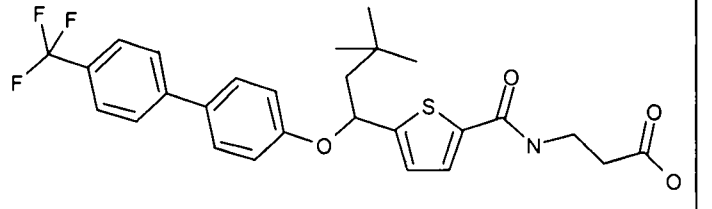
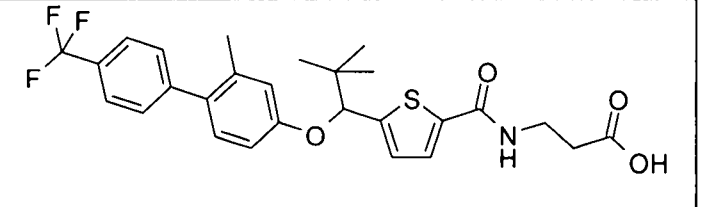
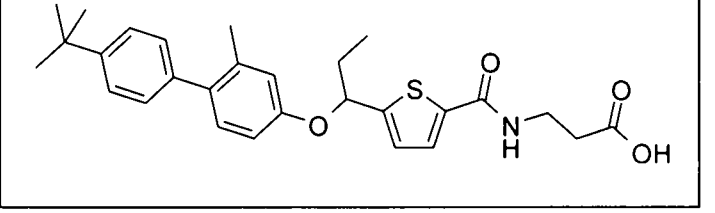
X9	
X10	
X11	
X12	
X13	
X14	

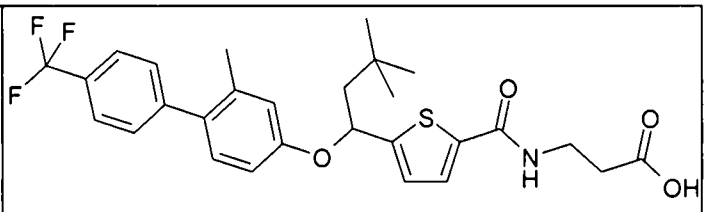
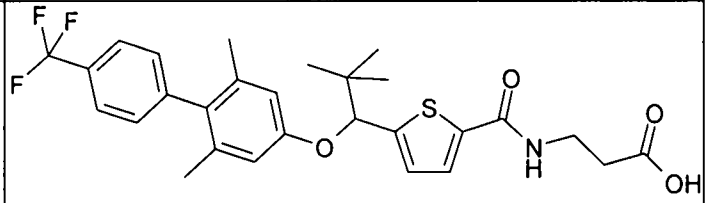
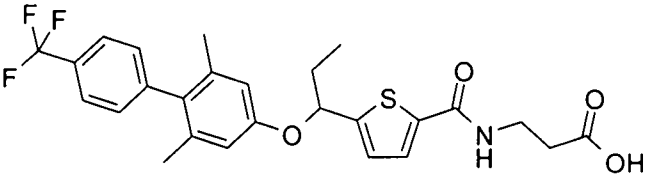
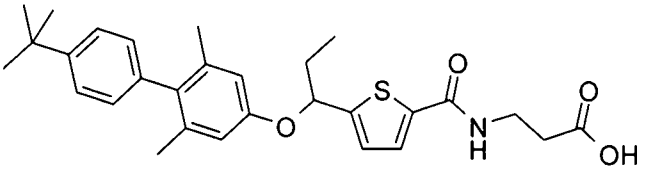
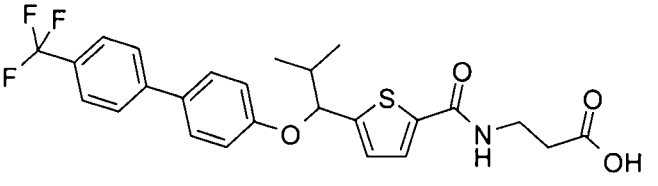
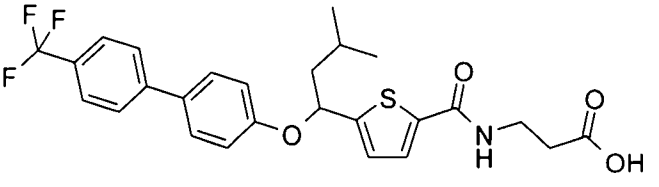
260

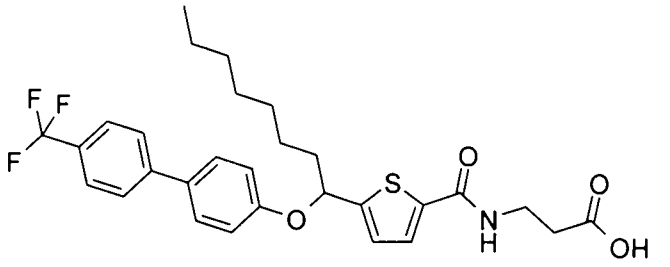
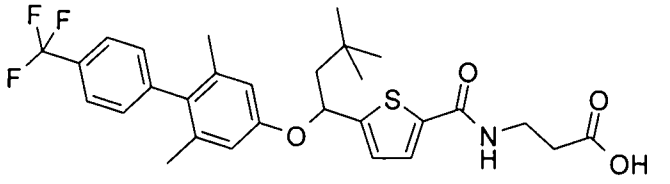
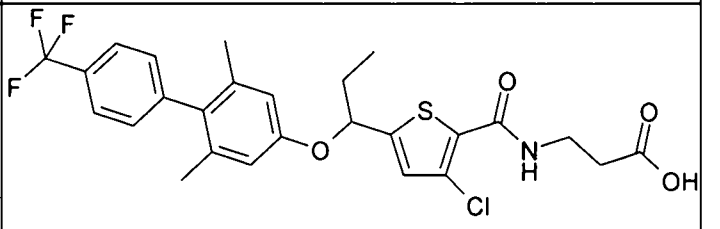
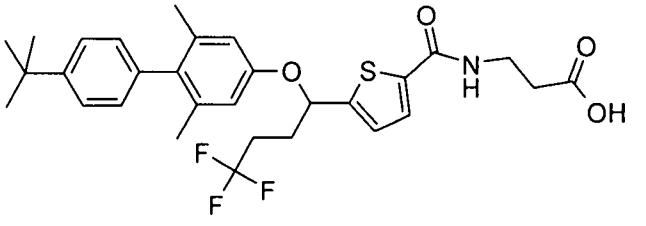
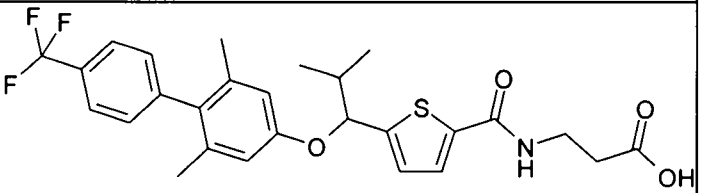
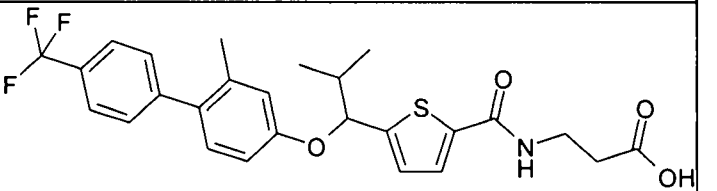
X15	
X16	
X17	
X18	
X19	
X20	

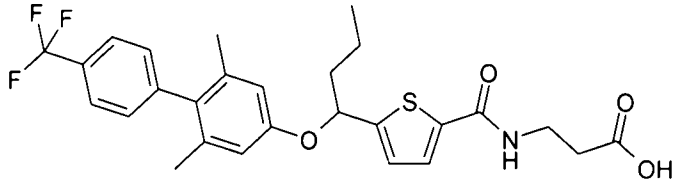
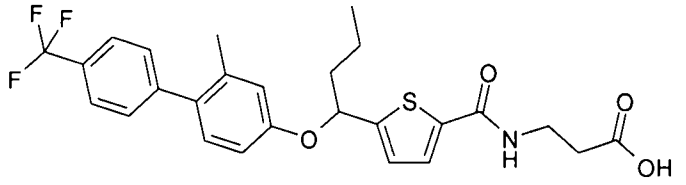
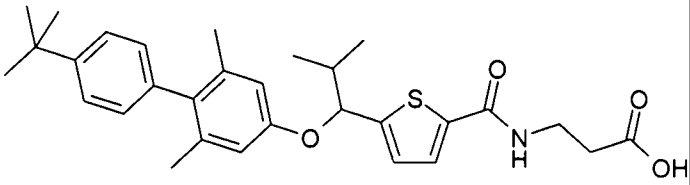
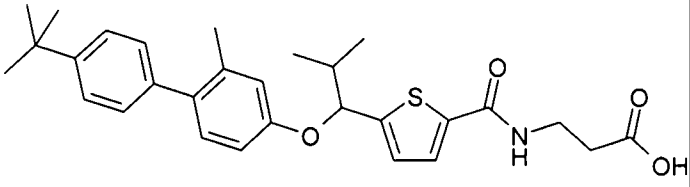
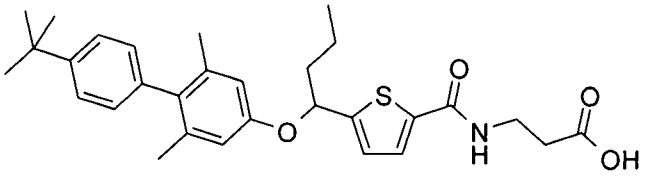
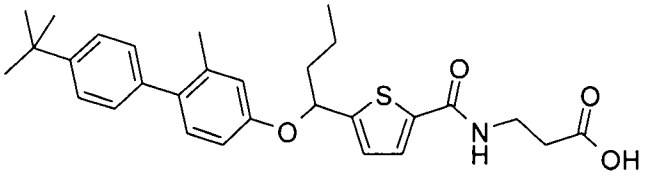
269

X21	
X22	
X23	
X24	
X25	
X26	
X27	

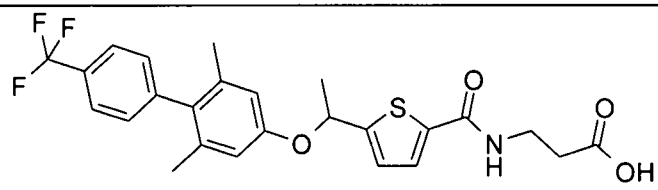
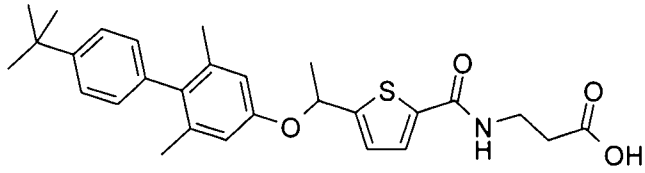
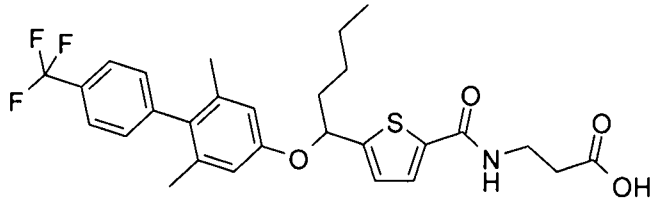
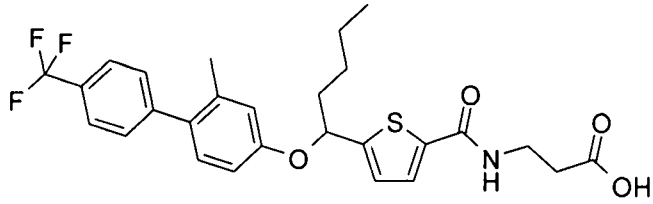
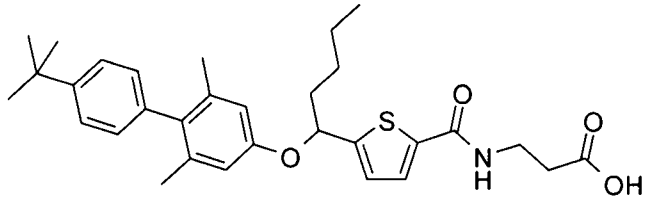
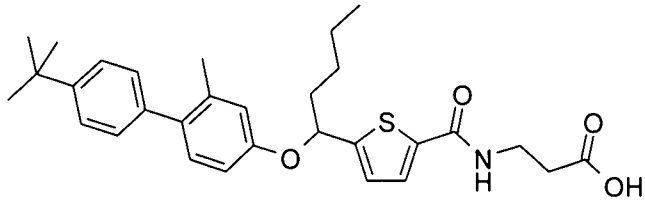
X28	
X29	
X30	
X31	
X32	
X33	

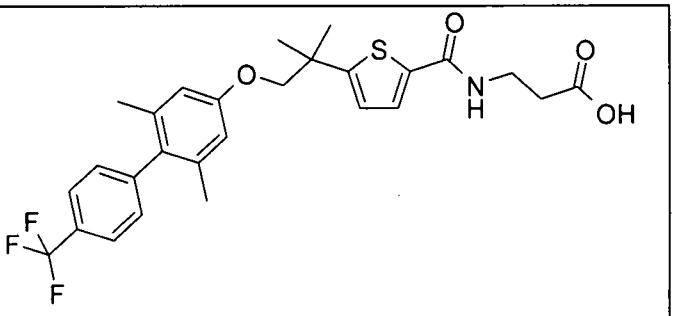
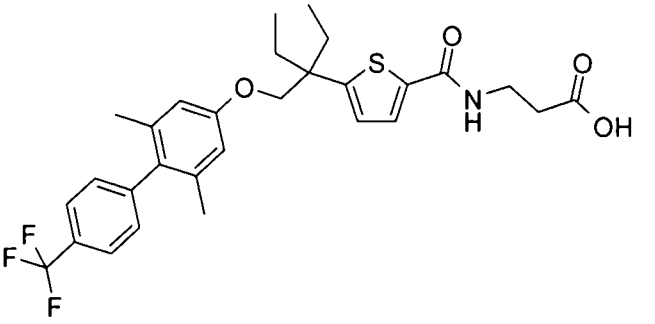
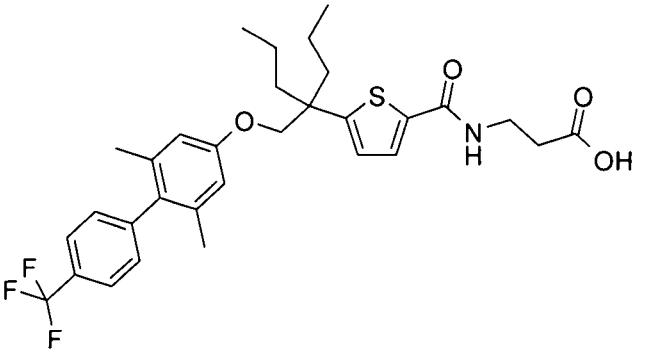
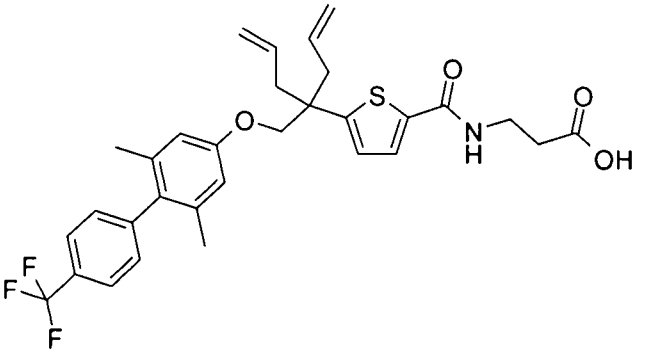
X34	
X35	
X36	
X37	
X38	
X39	

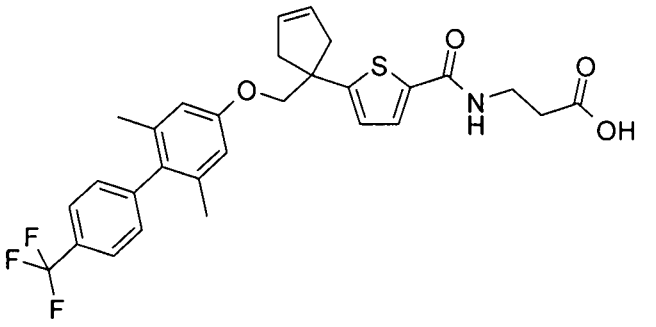
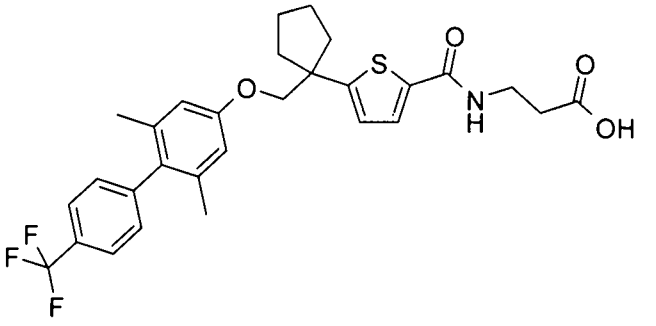
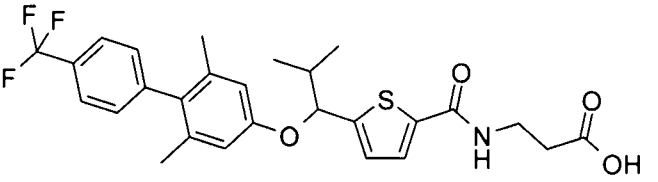
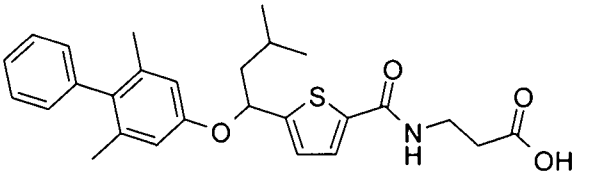
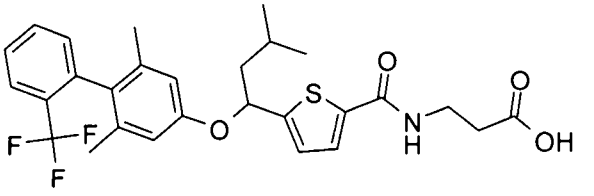
X40	
X41	
X42	
X43	
X44	
X45	

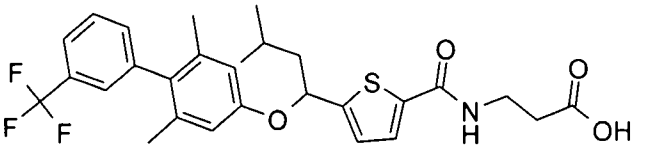
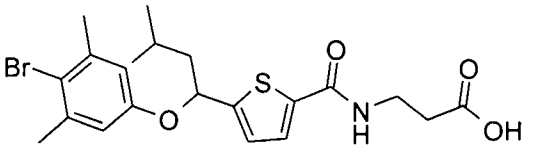
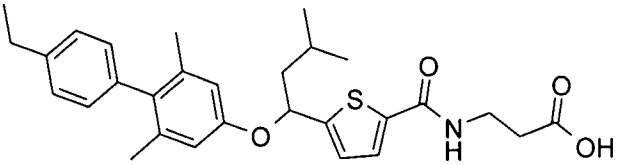
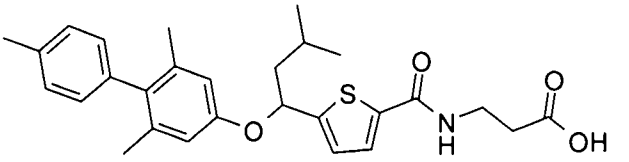
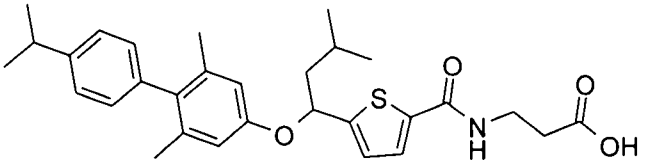
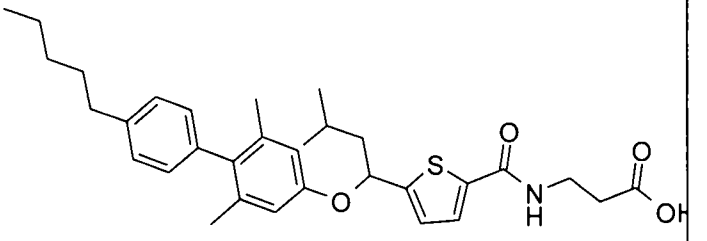
X46	
X47	
X48	
X49	
X50	
X51	

274

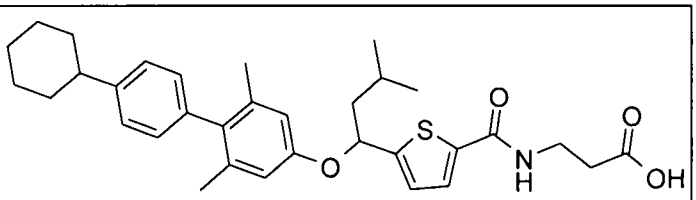
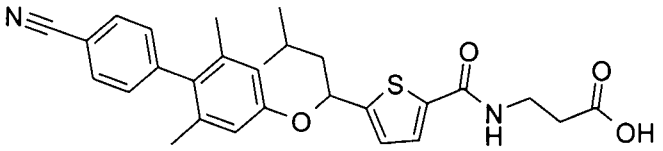
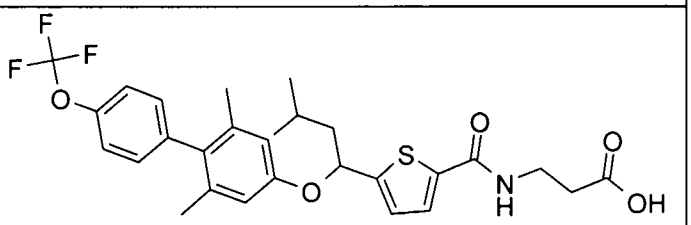
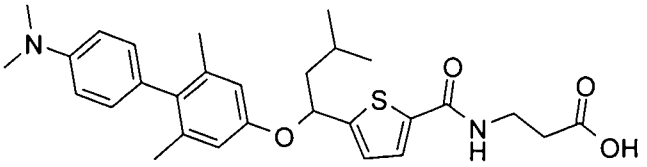
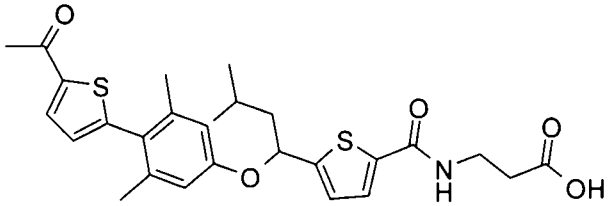
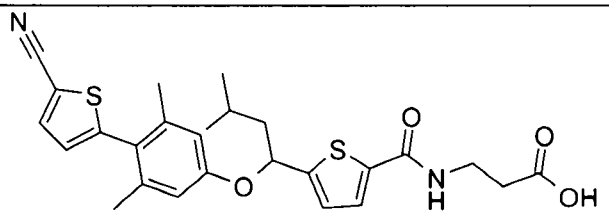
X52	
X53	
X54	
X55	
X56	
X57	

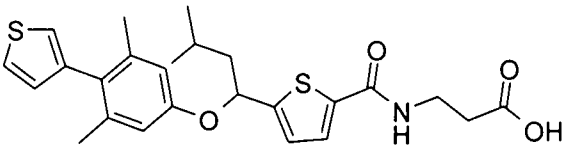
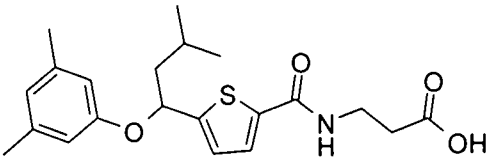
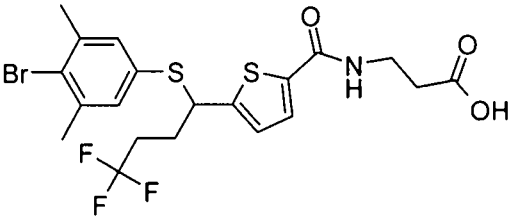
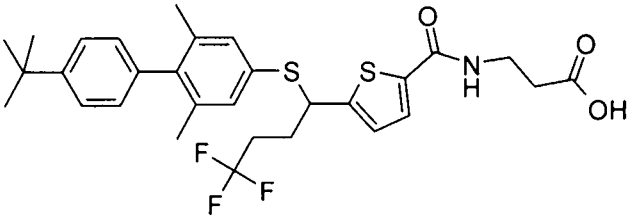
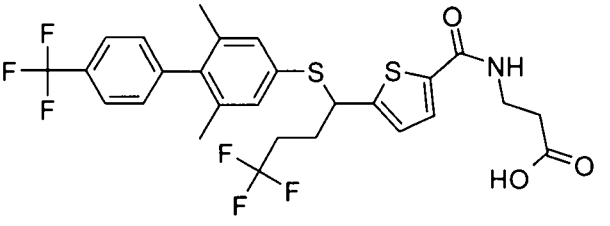
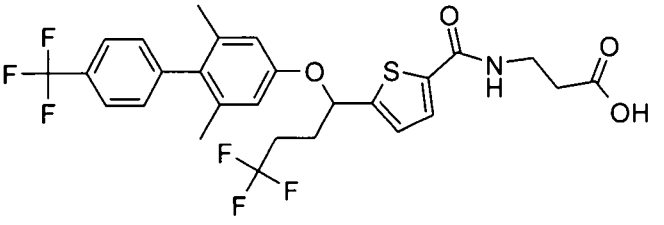
X58	
X59	
X60	
X61	

X62	
X63	
X64	
X65	
X66	

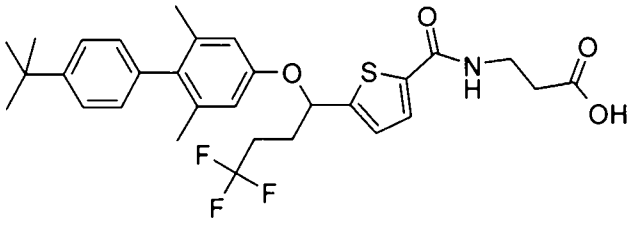
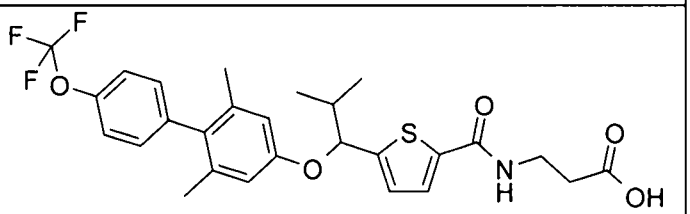
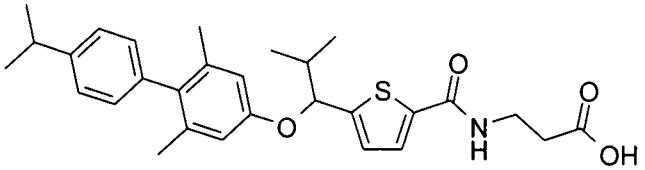
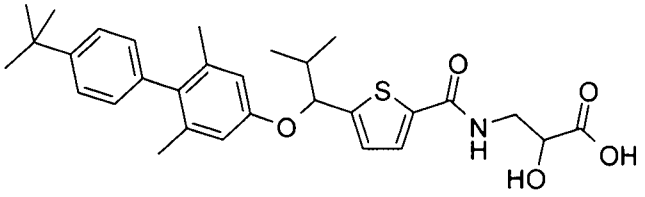
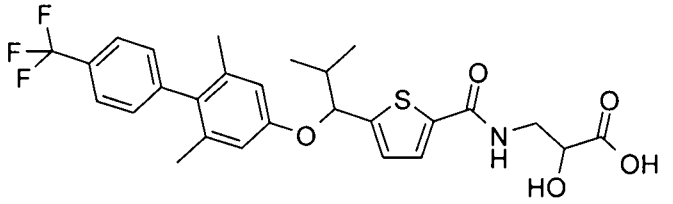
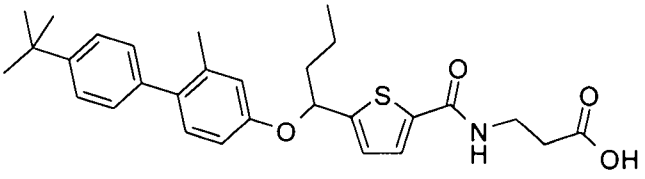
X67	
X68	
X69	
X70	
X71	
X72	

278

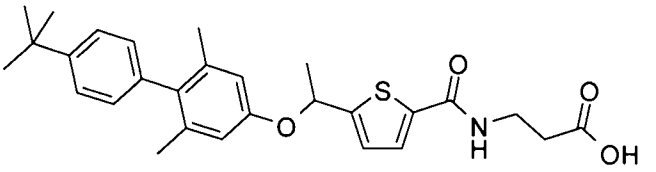
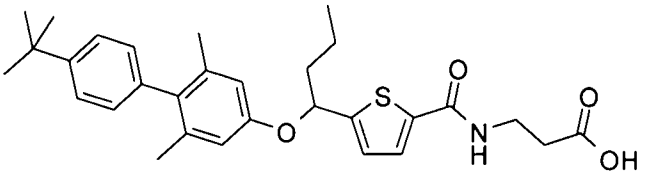
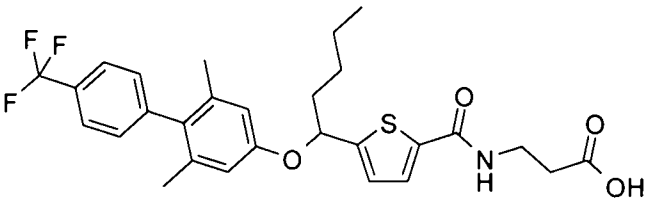
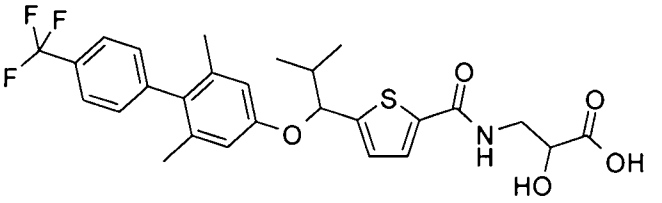
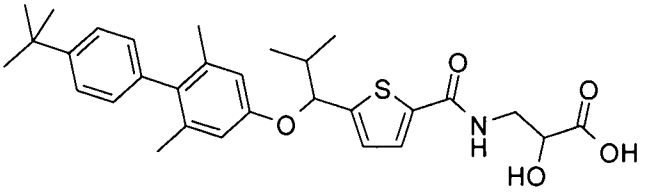
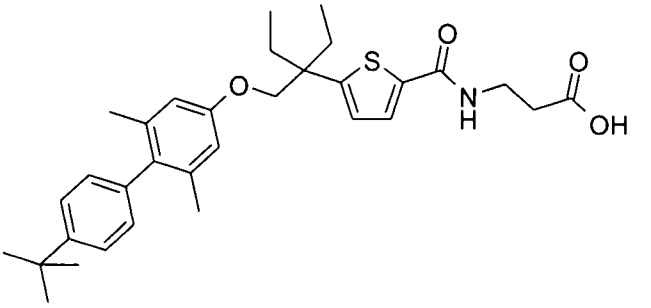
X73	
X74	
X75	
X76	
X77	
X78	

X79	
X80	
X81	
X82	
X83	
X84	

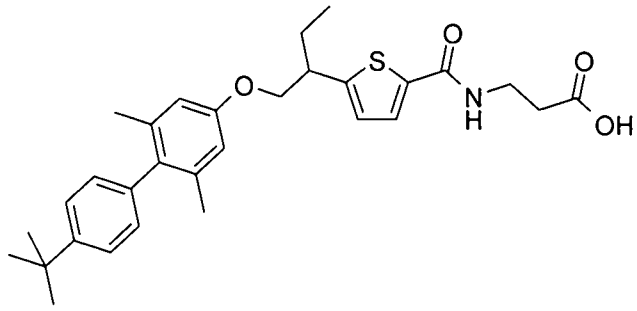
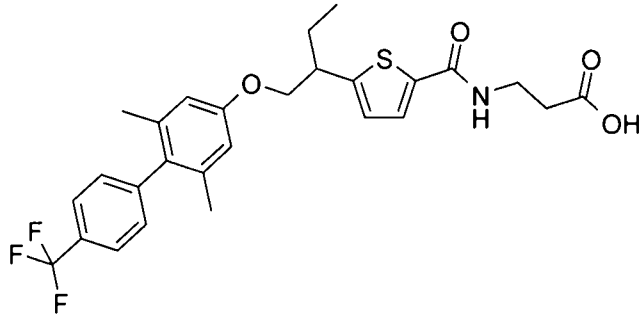
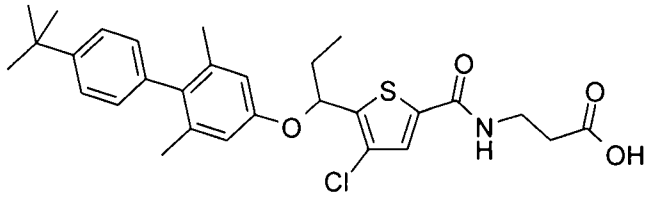
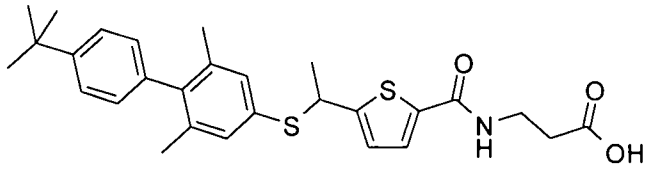
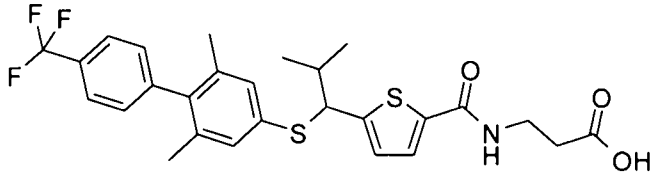
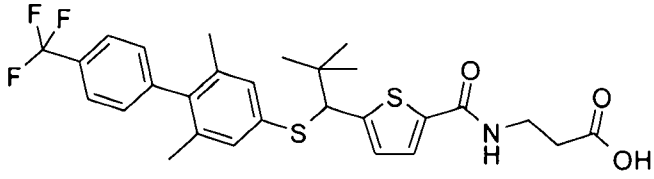
280

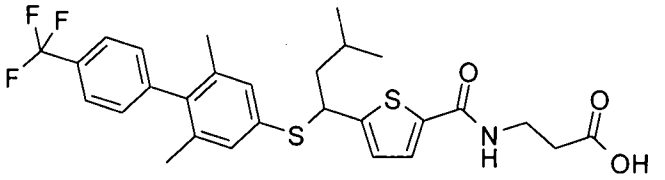
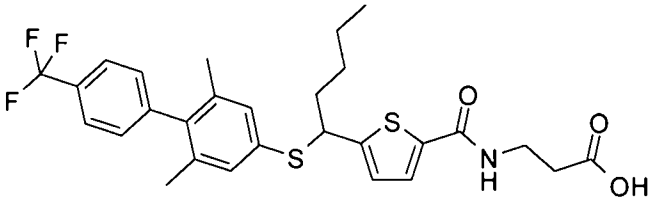
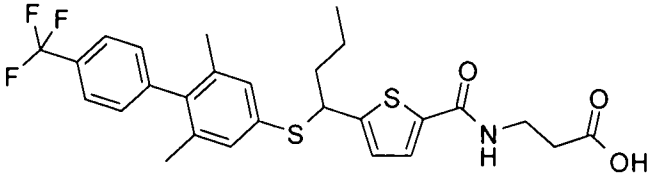
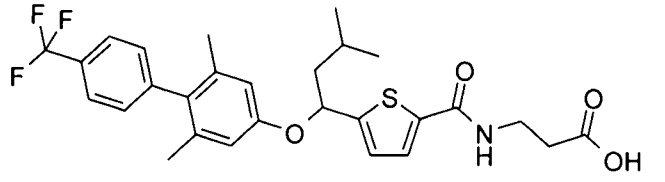
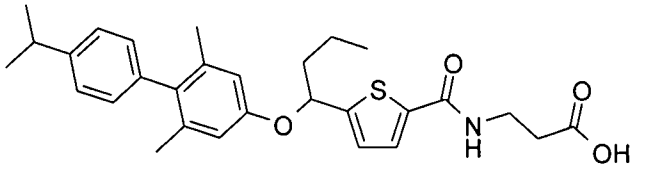
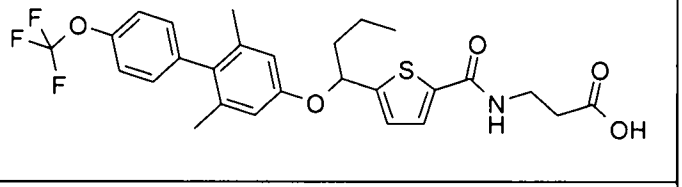
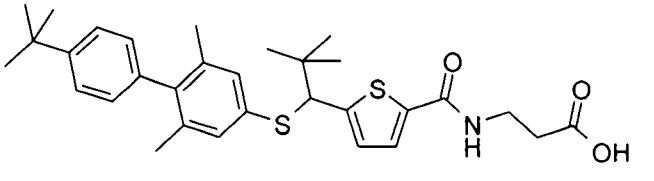
X85	
X86	
X87	
X88	
X89	
X90	

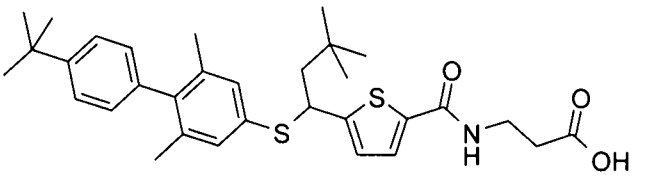
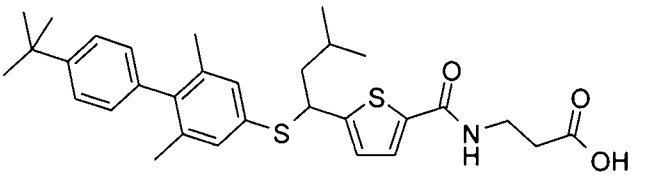
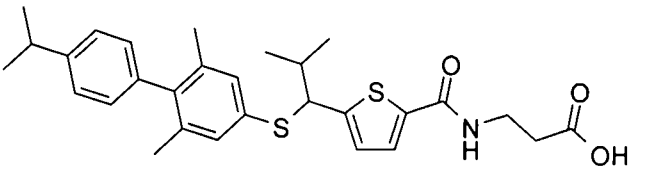
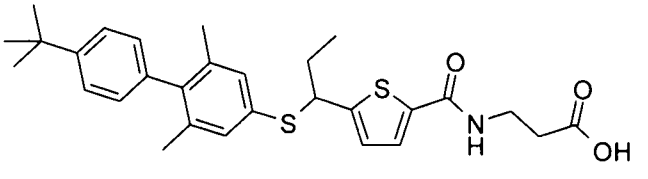
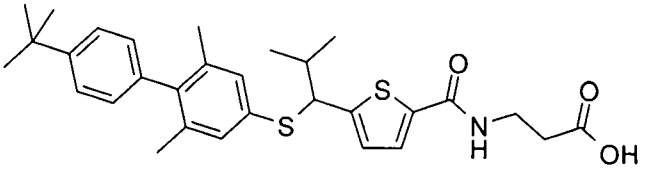
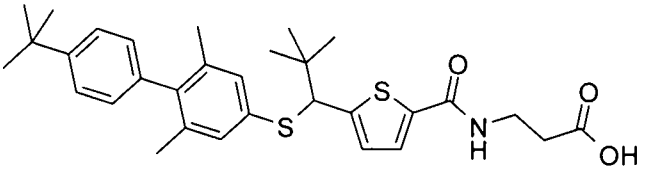
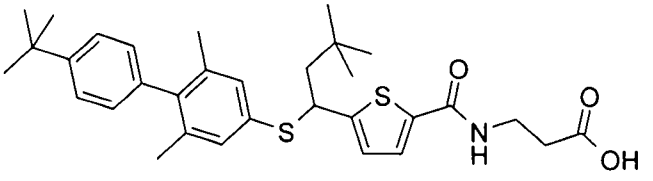
281

X91	
X92	
X93	
X94	
X95	
X96	

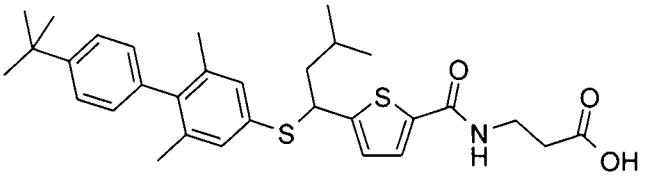
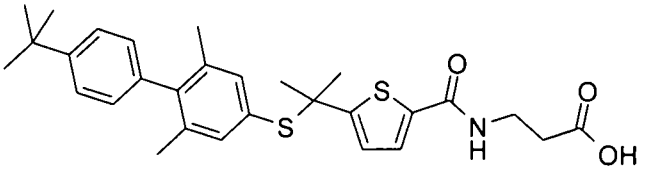
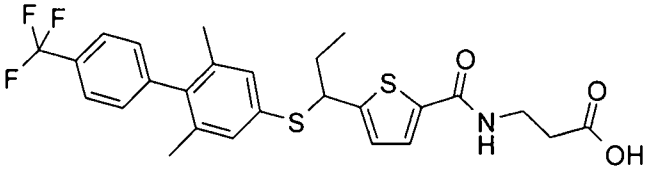
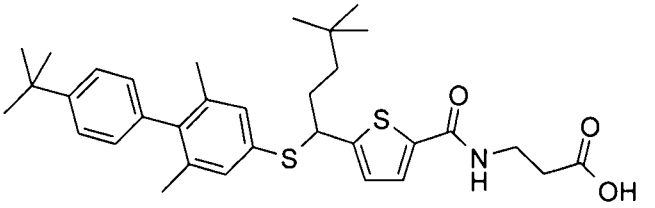
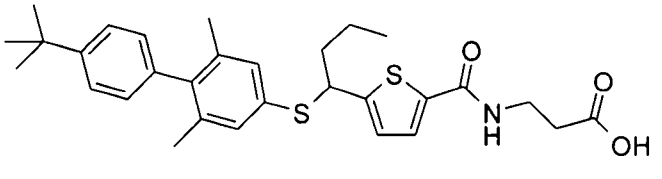
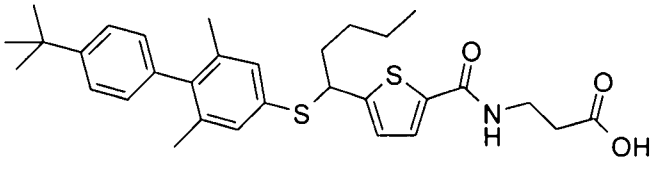
282

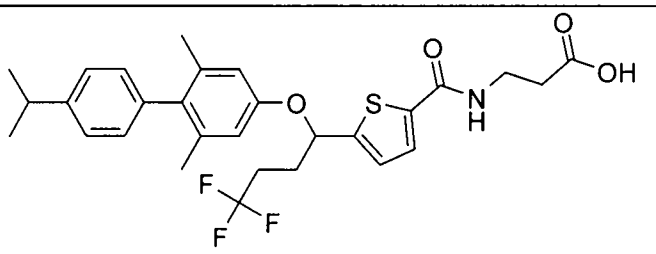
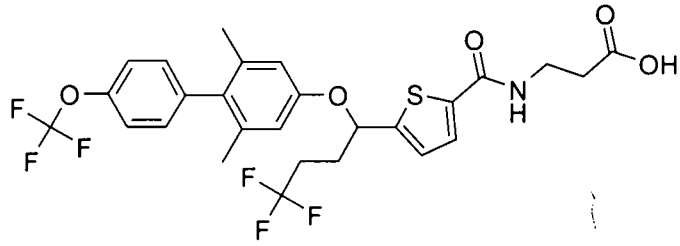
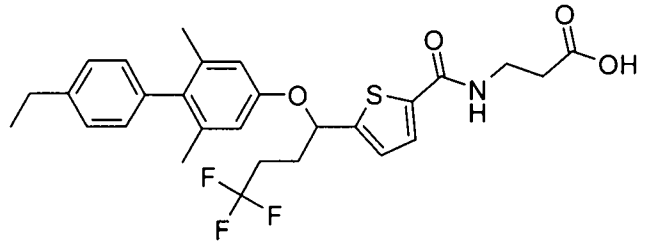
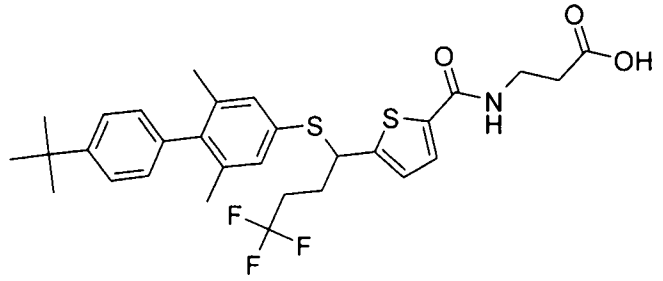
X97	
X98	
X99	
X100	
X101	
X102	

X103	
X104	
X105	
X106	
X107	
X108	
X109	

X110	
X111	
X112	
X113	
X114	
X115	
X116	

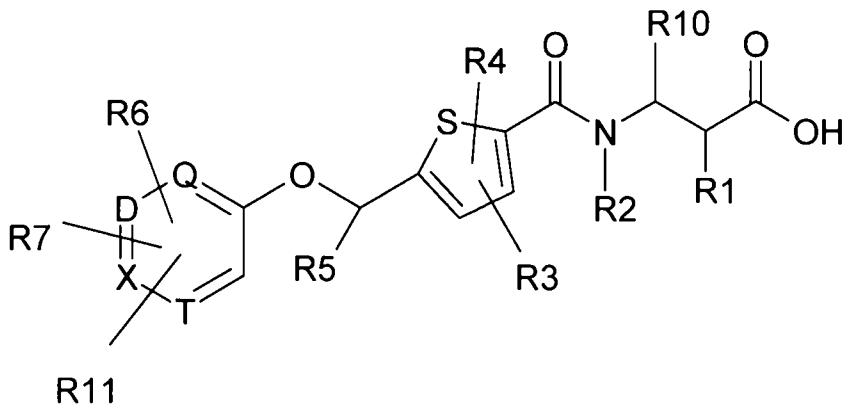
285

X117	
X118	
X119	
X120	
X121	
X122	

X123	
X124	
X125	
X126	

El siguiente listado establece varios grupos de compuestos preferidos. Se entenderá que cada uno de los listados puede ser combinado con otros listados para crear grupos adicionales de modalidades preferidas. Otras modalidades son,

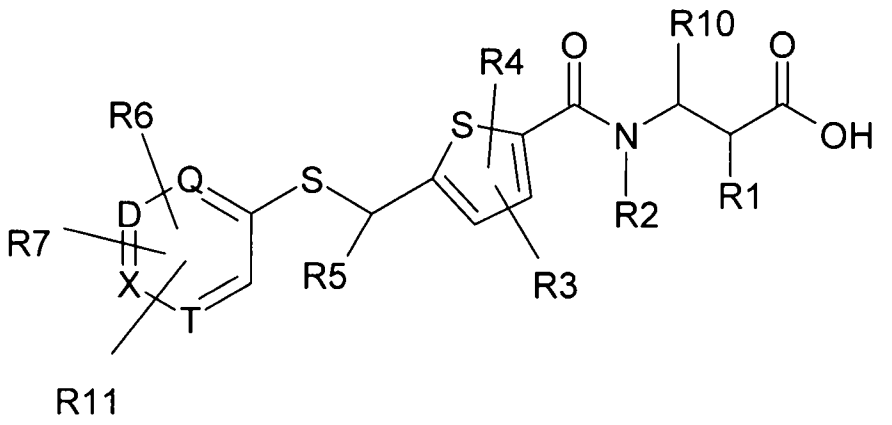
1. Un compuesto de fórmula (II)



(II);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde Q, D, X, T y R1-R14 se definen como se describe en la presente

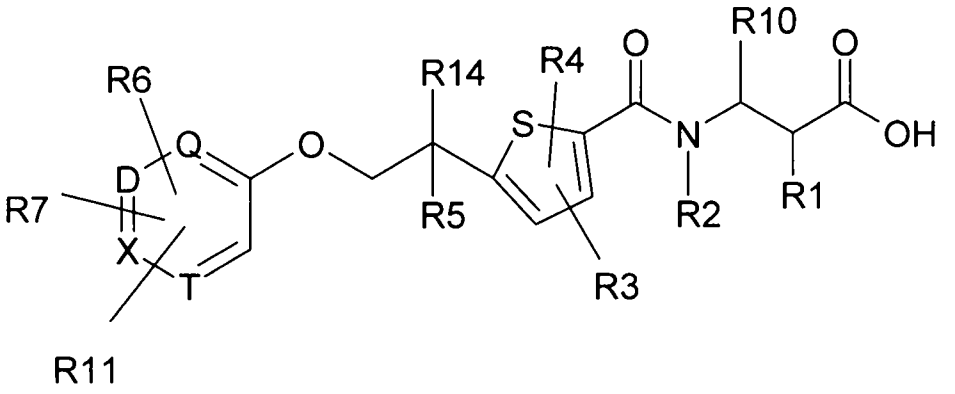
2. Un compuesto de la fórmula (III)



(III);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde Q, D, X, T y R1-R14 se definen como se describe en la presente

3. Un compuesto de la fórmula (IV)



(IV);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde Q, D, X, T y R1-R14 se definen como se describe en la presente

Otras modalidades incluyen compuestos de la fórmula I-IV como sigue;

4. en donde Y es -O-.

5. en donde Y es -S-.

6. en donde Y es $-O-CH_2-$.

7. en donde R1 es -hidrógeno, -OH, o -halógeno.

8. en donde R1 es hidrógeno.

9. en donde R1 es -OH.

10. en donde R1 es halógeno.

11. en donde R2 es -hidrógeno, o alquilo (C_1-C_3).

12. en donde R2 es hidrógeno.

13. en donde R2 es alquilo (C_1-C_3).

289

14. en donde R3 es -hidrógeno, -halógeno, -CN, alcoxi (C_1-C_7), alquilo (C_1-C_7), o alquenilo (C_2-C_7).

15. en donde R3 es -hidrógeno o -halógeno.

16 en donde R4 es -hidrógeno, -halógeno, -CN, alcoxi (C_1-C_7), alquilo (C_1-C_7), o alquenilo (C_2-C_7).

17. en donde R4 es -hidrógeno o -halógeno.

18. en donde R5 y R14 son independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), fenilo, -fenil-fenil-alquilo (C_1-C_{12}), -fenil-cicloalquilo (C_3-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, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -aril-alquenilo (C_2-C_{10}), -heteroaril-alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{12}), cicloalquinilo (C_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), -heteroaril-alquinilo (C_2-C_{12}), en donde alquilo (C_1-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_{12}), fenilo, -fenil-fenil-alquilo (C_1-C_{12}), -fenil-cicloalquilo (C_3-C_{12}), -arilo, -aril-alquilo (C_1-C_{12}), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C_1-C_{12}), heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), 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_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), o -heteroaril-alquinilo (C_2-C_{12}) son cada uno opcionalmente substutidos desde uno a tres

290

substituyentes cada uno independientemente seleccionados del grupo que consisite 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 -$S(O)_2N(R12)_2$;

19. en donde R5 y R14 son independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_{12}), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo (C_1-C_{12}), -fenil-cicloalquilo (C_3-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, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), aril-alquenilo (C_2-C_{10}), -heteroaril-alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{12}), cicloalquinilo (C_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), o -heteroaril-alquinilo (C_2-C_{12}) en donde opcionalmente R5 y R14 puedeN formar un anillo de cuatro, cinco o seis miembros con el átomo al cual se enlazan, y el anillo así formado puede opcionalmente incluir uno o dos enlaces dobles, y opcionalmente puede ser sustituido con hasta cuatro halógenos.

20. en donde R5 y R14 son independientemente alquilo (C_1-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_{12}), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo (C_1-C_{12}), -fenil-cicloalquilo (C_3-C_{12}), alquenilo (C_2-C_{12}), cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -

291

heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), alquinilo (C_2-C_{12}), o cicloalquinilo (C_8-C_{12}) en donde opcionalmente R5 y R14 puede formar un anillo de cuatro, cinco, o seis miembros con el átomo al cual son enlazados, y el anillo así formado puede opcionalmente incluir uno o dos enlaces dobles, y opcionalmente puede ser sustituido con hasta cuatro halógenos.

21. en donde R5 y R14 son independientemente alquilo (C_1-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_{12}), alquenilo (C_2-C_{12}), cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), alquinilo (C_2-C_{12}), o cicloalquinilo (C_8-C_{12}) en donde opcionalmente R5 y R14 pueden formar un anillo de cuatro, cinco, o seis miembros con el átomo al cual son enlazados, y el anillo así formado puede opcionalmente incluir uno o dos enlaces dobles, y opcionalmente puede ser sustituido con hasta cuatro halógenos.

22. en donde R6 y R7 son independientemente cada que se presentan -hidrógeno, -halógeno, -hidroxi, -CN, alcoxi (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7), alquilo (C_1-C_7), -arilo, -heteroarilo, cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), en donde alquenilo (C_2-C_7), alquilo (C_1-C_7), alcoxi-(C_1-C_7), -arilo, -heteroarilo, cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), son cada uno opcionalmente sustituidos con desde uno hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo

292

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, $-OS(O)_2R12$, $-N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -C(O)NR12R12, $-NR12SO_2R12$, -SR12, -S(O)R12, $-S(O)_2R12$, y $-S(O)_2N(R12)_2$; con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, y luego R6 o R7 no se enlazan a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, y luego R6 o R7 no se enlazan a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, luego R6 o R7 no se enlazan a Q, y con la condición de que en donde X es nitrógeno, luego R6 o R7 no se enlazan a X; y en donde R6 y R7 pueden formar un anillo de seis miembros con los átomos a los cuales se enlazan, y el anillo así formado puede opcionalmente incluir uno o dos oxígenos, y además el anillo así formado opcionalmente puede ser sustituido con hasta cuatro halógenos.

23. en donde R6 y R7 son independientemente cada que se presentaN -halógeno, -hidroxi, -CN, alcoxi (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7), alquilo (C_1-C_7), -arilo, -heteroarilo, cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), en donde alquenilo (C_2-C_7), alquilo (C_1-C_7), alcoxi (C_1-C_7), -arilo, -heteroarilo, cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), son cada uno opcionalmente substituidos desde uno hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consisite de -

293

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), -heterocicloalquilo, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -C(O)NR12R12, -$NR12SO_2$R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$; con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, luego R6 o R7 no se enlazan a D, y con la condición de que T es nitrógeno, luego R6 o R7 no se enlazan a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, luego R6 o R7 no se enlazan a Q, y con la condición de que en donde X es nitrógeno, luego R6 o R7 no son enlazados X; y en donde R6 y R7 pueden opcionalmente formar un anillo de seis miembros con los átomos a los cuales son enlazados, y el anillo así formado puede opcionalmente contener hasta dos oxígenos, y además el anillo así formado opcionalmente puede ser sustituido con hasta cuatro halógenos.

24. en donde R6 y R7 son independientemente cada que se presentan -hidrógeno, -halógeno, -hidroxi, -CN, alcoxi (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7), alquilo (C_1-C_7), en donde alquenilo (C_2-C_7), alquilo (C_1-C_7), alcoxi (C_1-C_7), -arilo, -heteroarilo, cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, luego R6 o R7 no se enlazan a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, luego R6 o R7 no se enlazan a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, luego R6 o R7 no se

enlazan a Q, y con la condición de que en donde X es nitrógeno, y luego R6 o R7 no se enlazan a X.

25. en donde R8 y R9 son independientemente cada que se presentan -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, -N R12SO_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 sustituidos con desde uno hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, alquilo (C_1-C_7), alquilo (C_1-C_7)-COOR12, alcoxilo (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, -C(O)NR12R12, -NR12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$.

26. en donde R8 y R9 son independientemente cada que se presentan -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, alquilo (C_1-C_7), 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, -N R12SO_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),

son cada uno opcionalmente substituidos con desde uno hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, alquilo (C_1-C_7), alquilo (C_1-C_7) -COOR12, 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, -C(O)NR12R12, -$NR12SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$.

27. en donde R8 y R9 son independientemente cada que se presentan -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, alquilo (C_1-C_7), -CF_3, 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, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$.

28. en donde R10 es independientemente -hidrógeno, -halógeno, 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_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), -heteroaril-alquinilo (C_2-C_{12}), y en donde 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_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), -

-206

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUCAGON, PREPARACIONES Y USOS TERAPEUTICOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta solicitud de patente reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos No. 60/65249 presentada en Febrero 11, 2005.

Esta invención se refiere a compuestos que son antagonistas de la acción de glucagón en el receptor de glucagón, o agonistas inversos del receptor de glucagón, y a composiciones farmacéuticas de los mismos, y a los usos de estos compuestos y composiciones en el tratamiento del cuerpo humano o animal. La invención también se refiere a intermediarios y métodos para hacer los antagonistas de glucagón, agonistas inversos, y composiciones farmacéuticas de los mismos. Los compuestos actuales muestran una afinidad alta y enlace selectivo para el receptor de glucagón, y como tales son útiles en el tratamiento de trastornos con respuesta a la modulación de receptores de glucagón, tales como trastornos diabéticos y otros trastornos metabólicos relacionados con glucagón, y los similares.

El glucagón es un agente hormonal clave que, en cooperación con la insulina, media la regulación homeostática de glucosa en la sangre. El glucagón principalmente actúa al

estimular ciertas células (entre estas importantes son células del hígado) para liberar glucosa cuando los niveles de glucosa en la sangre caen. La acción de glucagón se opone a aquella de la insulina, la cual estimula las células para tomar y almacenar glucosa siempre que se eleven los niveles de glucosa en la sangre. Tanto el glucagón como la insulina son hormonas de péptido. El glucagón nativo es un péptido de 29 aminoácidos y se produce en las células de isleta alfa del páncreas y la insulina se produce en las células de isleta beta. El glucagón ejerce su acción al enlazar a y activar su receptor, el cual es un miembro de la ramificación de glucagón-secretina de la familia del receptor acoplado de proteína G de transmembrana 7. El receptor funciona al activar el sistema de mensaje segundo de adenilil ciclasa resultando en un incremento en niveles cAMP. El receptor de glucagón, o variantes que se presentan naturalmente del receptor, pueden poseer actividad constitutiva intrínseca, in vitro así como in vivo (esto es, actividad en 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 pueden clasificarse como diabetes tipo 1, la forma dependiente de insulina, o diabetes tipo 2, la cual en carácter no depende de la insulina. Los sujetos con diabetes tipo 1 son hiperglicémicos e hipoinsulinémicos, y el

298

tratamiento convencional para esta forma de la enfermedad es proporcionar insulina. Sin embargo, en algunos pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2, los niveles de glucagón absolutos o relativamente elevados se han mostrado para contribuir al estado hiperglicémico. Tanto en animales de control saludables así como en modelos de animal de diabetes tipo 1 y tipo 2, la remoción del glucagón circulante con anticuerpos selectivos y específicos ha resultado en la reducción del nivel glicémico. Los ratones con una eliminación homocigótica del receptor de glucagón muestra un incremento en la tolerancia a la glucosa. También, la inhibición de la expresión del receptor de glucagón usando oligonucleótidos antisentido alivia el síndrome diabético en ratones db/db. Estos estudios sugieren que la supresión de glucagón o una acción que antagonice al glucagón puede ser útil para ajustar el tratamiento convencional de hiperglicemia en pacientes diabéticos. La acción de glucagón puede suprimirse al proporcionar un antagonista o un agonista inverso, esto es substancias que previenen o inhiben las respuestas mediadas por el receptor de glucagón, inducidos por glucagón o constitutivas.

Diversas publicaciones describen péptidos que se establecen para actuar como antagonistas de glucagón. Probablemente, el antagonista más caracterizado completamente es $DesHis^{1}[Glu^{9}]$-glucagón amida (Unson et al., Peptides 10,

299

1171 (1989); Post et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 1662 (1993)). Otros antagonistas son DesHis[1], Phe[6][Glu[9]]-glucagón amida (Azizh et al., Bioorganic & Medicinal Chem. Lett. 16, 1849 (1995)) y NLeu[9],Ala[11,16]-glucagón amida (Unson et al., J. Biol. Chem. 269 (17), 12548 (1994)). Los antagonistas de péptido de hormonas de péptido son a menudo potentes, sin embargo no son generalmente conocidos para estar disponibles oralmente debido a la degradación de enzimas fisiológicas, y distribución pobre in vivo. Por lo tanto, los antagonistas que no son de péptidos disponibles oralmente de hormonas de péptido generalmente se prefieren.

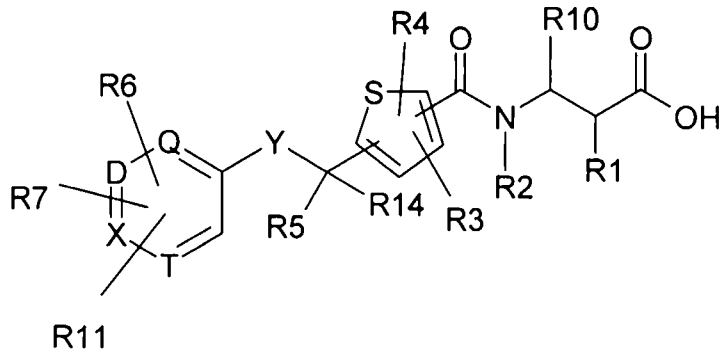
Un número de publicaciones han aparecido en años recientes al reportar agentes no péptidos que actúan como el receptor de glucagón. A pesar del número de tratamientos para enfermedades que involucran glucagón, las terapias actuales sufren de una o más inadecuaciones, incluyendo eficacia pobre o incompleta, efectos colaterales inaceptables, y contraindicaciones para ciertas poblaciones de pacientes. De esta manera, resta una necesidad para tratamientos mejorados usando agentes farmacéuticos alternativos o mejorados que modulen la actividad del receptor de glucagón y tratar las enfermedades que pueden beneficiar a la modulación del receptor de glucagón. La presente invención proporciona tal contribución para la técnica basada en el hallazgo de clases novedosas de compuestos que tienen alta afinidad, actividad

300

inhibidora selectiva y potente en el receptor de glucagón. La presente invención es distinta en las estructuras particulares y sus actividades.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

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



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

Y es -O-, -S-, o $-O-CH_2-$;

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 -hidrógeno, -OH, o -halógeno;

R2 es -hidrógeno, o alquilo (C_1-C_3);

301

R3 y R4 son independientemente cada que se presenta- hidrógeno, -halógeno, -CN, alcoxi (C_1-C_7), alquilo (C_1-C_7), o alquenilo (C_2-C_7);

R5 y R14 son independientemente

-hidrógeno, -alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo (C_1-C_{12}), -fenil-cicloalquilo (C_3-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, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -aril-alquenilo (C_2-C_{10}), -heteroaril-alquenilo (C_2-C_{10}), -alquinilo (C_2-C_{12}), cicloalquinilo (C_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), o -heteroaril-alquinilo(C_2-C_{12}),

en donde -alquilo (C_1-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_{12}), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo (C_1-C_{12}), -fenil-cicloalquilo (C_3-C_{12}), -arilo, -aril-alquilo (C_1-C_{12}), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C_1-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -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_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), o -heteroaril-alquinilo (C_2-C_{12}) están cada uno opcionalmente substituidos con 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

302

(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 -$S(O)_2N(R12)_2$;

en donde opcionalmente R5 y R14 pueden formar un anillo de cuatro, cinco, o seis miembros con el átomo para el cual son enlazados, y el anillo de esta manera formado opcionalmente puede incluir uno o dos enlaces dobles, y opcionalmente puede ser substituido con hasta cuatro halógenos.

R6 y R7 son independientemente

-hidrógeno, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7), -alquilo (C_1-C_7), -arilo, -heteroarilo, -cicloalquilo (C_3-C_7), o -heterocicloalquilo (C_3-C_7),

en donde -alquenilo (C_2-C_7) , -alquilo (C_1-C_7), -alcoxi (C_1-C_7), -arilo, -heteroarilo, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterocicloalquilo (C_3-C_7), están cada uno opcionalmente substituidos con 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, -$N(R12)_2$, -

303

$NR12C(O)R12$, $-C(O)NR12R12$, $-NR12SO_2R12$, $-SR12$, $-S(O)R12$, $-S(O)_2R12$, y $-S(O)_2N(R12)_2$;

con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a Q, y con la condición de que en donde X es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a X; y en donde R6 y R7 pueden opcionalmente formar un anillo de seis miembros con los átomos los cuales son enlazados, y el anillo de esta manera formado puede opcionalmente contener hasta dos oxígenos, y además el anillo de esta manera formado puede opcionalmente ser substituido con hasta cuatro halógenos;

R8 y R9 son independientemente cada que se presentan -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo (C_1-C_7), $-CF_3$, -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, $-C(O)R12$, $-COOR12$, $-OC(O)R12$, $-OS(O)_2R12$, $-N(R12)_2$, $-NR12C(O)R12$, $-N\ R12SO_2\ R12$, $-SR12$, $-S(O)R12$, $-S(O)_2\ R12$, o $-S(O)_2N(R12)_2$;

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, están cada uno opcionalmente substituidos con 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, -alcoxilo (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, -C(O)NR12R12, -$NR12SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$;

R10 es independientemente

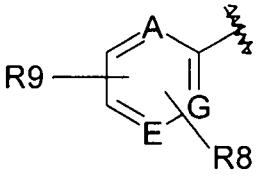
-hidrógeno, -halógeno, -alquilo(C_1-C_{12}), -cicloalquilo, -aril, -aril-alquilo (C_1-C_7), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_{12}), -cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -aril-alquenilo (C_2-C_{10}), -heteroaril-alquenilo (C_2-C_{10}), -alquinilo (C_2-C_{12}), cicloalquinilo (C_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), o -heteroaril-alquinilo (C_2-C_{12}),

en donde -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_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), -heteroaril-alquinilo (C_2-C_{12}), están cada uno opcionalmente substituidos con 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, -alcoxilo (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), -ariloxi, -arilo, -aril-C_1-C_7 alquilo, -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 -$S(O)_2N(R12)_2$;

R11 es independientemente cada que se presenta

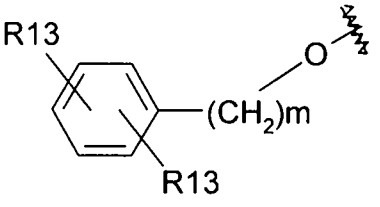
-hidrógeno;



o , en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace a la posición R11 en la fórmula I,

en donde A, G, y E independientemente representan carbono o nitrógeno, con la condición de que no mas entonces dos de A, G, y E son nitrógeno;

con la condición sin embargo de que en donde A es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a A, y con la condición de que en donde G es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a G, y con la condición de que en donde E es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a E;



o , en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace a la posición R11 en la fórmula I, en donde m es un entero de 0, 1, 2, ó 3, y cuando m es 0 entonces (CH_2)m es un enlace,

306

con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, entonces R11 no se enlaza a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, entonces R11 no se enlaza a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, entonces R11 no se enlaza a Q, y con la condición de que en donde X es nitrógeno, entonces R11 no se enlaza a X;

R12 es independientemente cada que se presenta - hidrógeno o -alquilo (C_1-C_7);

R13 es independientemente cada que se presenta - hidrógeno, -halógeno, -alquilo (C_1-C_7), -CF_3, -OCF_3, o - alquenilo (C_2-C_7)

en donde -alquilo (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7) son cada uno opcionalmente sustituidos con substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de - CF_3, -OCF_3.

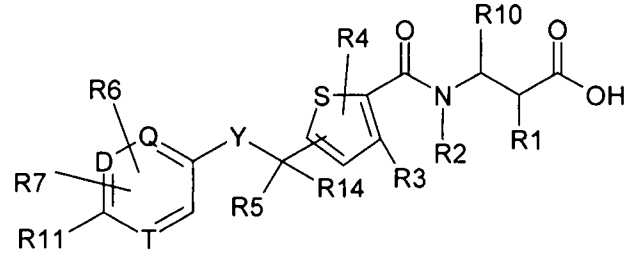
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones farmacéuticas que son útiles como antagonistas receptores glucagón o agonistas inversos. En otro aspecto la presente invención se refiere a compuestos que son antagonistas selectivos o agonistas inversos del receptor de glucagón sobre el receptor GLP-1. En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a compuestos, composiciones

farmacéuticas, y métodos útiles en el tratamiento de diabetes y otros trastornos relacionados con el glucagón, y otros trastornos asociados con el receptor de glucagón. En otro aspecto la presente invención se refiere a un nuevo intermediario en la preparación de antagonistas receptores de glucagón de la invención.

En una modalidad, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula I como se describe a detalle en la presente. Aunque todos los compuestos de la presente invención son útiles, ciertamente los compuestos son particularmente interesantes y preferidos. La siguiente lista establece diversos grupos de compuestos preferidos. Se entenderá que cada una de las listas puede ser combinada con otros listados para crear grupos adicionales de modalidades preferidas como se indica en la presente.

En una modalidad preferida, la presente invención proporciona un compuesto estructuralmente representado por la Fórmula Ia:



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

308

Y es -O-, -S-, o $-O-CH_2-$;

Q, D, y T independientemente representan carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, D, y T son nitrógeno;

R1 es -hidrógeno, o -OH;

R2 es -hidrógeno;

R3 y R4 son independientemente cada que se presentan -hidrógeno, o -halógeno;

R5 y R14 son independientemente

-hidrógeno, alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -alquinilo (C_2-C_{12}), o cicloalquinilo (C_8-C_{12});

en donde -alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -alquinilo (C_2-C_{12}), o cicloalquinilo (C_8-C_{12}) están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

en donde opcionalmente R5 y R14 pueden formar un anillo de cuatro, cinco, o seis miembros con el átomo los cuales son enlazados, y el anillo de esta manera formado puede opcionalmente incluir uno o dos enlaces dobles, y opcionalmente puede ser substituido con hasta tres halógenos.

R6 y R7 son independientemente

-hidrógeno, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7), -alquilo (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), o -heterocicloalquilo (C_3-C_7),

en donde -alcoxi (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7), -alquilo (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), o -heterocicloalquilo (C_3-C_7), están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a Q, y

en donde R6 y R7 pueden opcionalmente formar un anillo de seis miembros con los átomos los cuales son enlazados, y el anillo de esta manera formado opcionalmente puede contener hasta dos oxígenos, y además el anillo que se forma de esta manera puede opcionalmente ser substituido con hasta cuatro halógenos;

R8 y R9 son independientemente cada que se presentan

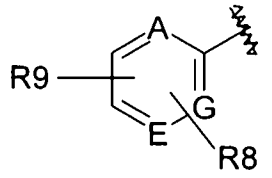
-hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo (C_1-C_7), -CF_3, -alcoxi (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O) R12, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, o -$S(O)_2N(R12)_2$;

310

en donde -alquilo (C_1-C_7), -alcoxi (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

R10 es independientemente -hidrógeno;

R11 es independientemente cada que se presenta -hidrógeno;



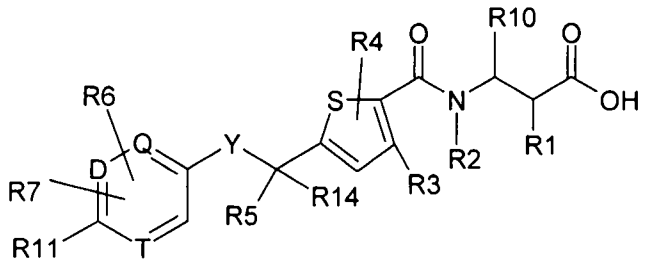
o , en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace a la posición R11 en la fórmula I;

en donde A, G, y E independientemente representan carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G, y E son nitrógeno;

con la condición sin embargo de que en donde A es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a A, y con la condición de que en donde G es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a G, y con la condición de que en donde E es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a E; y

R12 es independientemente cada que se presenta -hidrógeno o -alquilo (C_1-C_7).

En otra modalidad preferida, la presente invención se refiere a compuesto estructuralmente representado por la Fórmula Ib:



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

Y es -O-, -S-, o $-O-CH_2-$;

Q, D, y T independientemente representan carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, D, y T son nitrógeno;

R1 es -hidrógeno, u -OH;

R2 es -hidrógeno;

R3 y R4 son -hidrógeno;

R5 y R14 son independientemente

-hidrógeno, -alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -alquinilo (C_2-C_{12}), o cicloalquinilo (C_8-C_{12});

en donde -alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -alquinilo (C_2-C_{12}), o -cicloalquinilo (C_8-C_{12}) están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

en donde opcionalmente R5 y R14 pueden formar un anillo de cuatro, cinco, o seis miembros con el átomo los cuales son enlazados, y el anillo de esta manera formado opcionalmente puede incluir uno o dos enlaces dobles, y opcionalmente puede ser substituido con hasta tres halógenos.

R6 y R7 son independientemente

-hidrógeno, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7), -alquilo (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), o -heterocicloalquilo (C_3-C_7),

en donde -alcoxi (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7), -alquilo (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), o -heterocicloalquilo (C_3-C_7), están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a Q, y en donde R6 y R7 pueden opcionalmente formar un anillo de seis miembros con los átomos los cuales son enlazados, y el anillo de esta manera formado opcionalmente puede contener hasta dos oxígenos, y además el anillo de esta manera formado puede opcionalmente ser substituido con hasta cuatro halógenos;

R8 y R9 son independientemente cada que se presentan

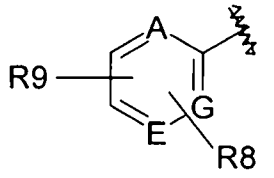
313

-hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo (C_1-C_7), $-CF_3$, -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, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, $-S(O)_2$ R12, o $-S(O)_2N(R12)_2$;

en donde -alquilo (C_1-C_7), -alcoxi (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

R10 es independientemente -hidrógeno;

R11 es independientemente cada que se presenta -hidrógeno;



o , en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace a la posición R11 en la fórmula I;

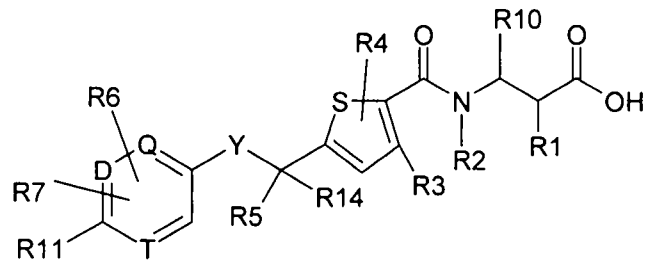
en donde A, G, y E independientemente representan carbono o nitrógeno, de tal manera que no más de dos de A, G, y E son nitrógeno;

con la condición sin embargo de que en donde A es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a A, y con la condición de que en donde G es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a G, y con la condición de que en donde E es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a E; y

319

R12 es independientemente cada que se presenta-hidrógeno o -alquilo (C_1-C_7).

En otra modalidad preferida, la presente invención se refiere a un compuesto estructuralmente representado por la Fórmula Ic;



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

Y es -O-, -S-, o -O-CH_2-;

Q, D, y T son carbono;

R1 es -hidrógeno;

R2 es -hidrógeno;

R3 y R4 son -hidrógeno;

R5 es hidrógeno;

R14 es

-alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -alquinilo (C_2-C_{12}), o -cicloalquinilo (C_8-C_{12});

en donde -alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -alquinilo (C_2-C_{12}), o -cicloalquinilo (C_8-C_{12}) están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

R6 y R7 son independientemente

-hidrógeno, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7), -alquilo (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7) o -heterocicloalquilo (C_3-C_7),

en donde -alcoxi (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7), -alquilo (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7) o -heterocicloalquilo (C_3-C_7), están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a Q, y en donde R6 y R7 pueden opcionalmente formar un anillo de seis miembros con los átomos los cuales son enlazados, y el anillo de esta manera formado opcionalmente puede contener hasta dos oxígenos, y además el anillo de esta manera formado puede opcionalmente ser substituido con hasta cuatro halógenos;

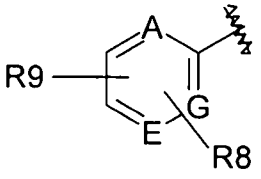
316

R8 y R9 son independientemente cada que se presentan -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo (C_1-C_7), -CF_3, -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, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, o -$S(O)_2N(R12)_2$;

en donde -alquilo (C_1-C_7), -alcoxi (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

R10 es independientemente -hidrógeno;

R11 es independientemente cada que se presenta



, en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace a la posición R11 en la fórmula I;

en donde A, G, y E independientemente representan carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G, y E son nitrógeno;

con la condición sin embargo de que en donde A es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a A, y con la condición de que en donde G es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a G, y con la condición de que en donde E es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a E; y

R12 es independientemente cada que se presenta -hidrógeno o -alquilo (C_1-C_7).

Otras modalidades de la invención se proporcionan en donde cada una de las modalidades descritas en la presente arriba es además limitada como se describe en las siguientes preferencias. Especialmente, cada una de las preferencias abajo es independientemente combinada con cada una de las modalidades de arriba, y la combinación particular provee otra modalidad en la cual la variable indicada en la preferencia es limitada de acuerdo a la preferencia.

Preferiblemente Y es -O-. Preferiblemente Y es -S-. Preferiblemente Y es $-O-CH_2-$. Preferiblemente Q, D, X, y T independientemente representan carbono. Preferiblemente X es carbono y R11 es enlazada a X. Preferiblemente uno de estos es nitrógeno. Preferiblemente T es nitrógeno. Preferiblemente dos de Q, D, y T son nitrógeno.

Preferiblemente R1 es -hidrógeno, o -OH. Preferiblemente R1 es -hidrógeno. Preferiblemente R1 es -OH. Preferiblemente R2 es -hidrógeno. Preferiblemente R3 y R4 son -hidrógeno. Preferiblemente R3 halógeno y R4 es -hidrógeno.

Preferiblemente R5 es -alquilo (C_1-C_8) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R5 es etilo, propilo, isopropilo, butilo, tertbutilo, 3-metil-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, o 4,4,4-trifluorobutilo. Preferiblemente R5 es isopropilo, butilo, tertbutilo, 3-metil-butilo, pentilo,

3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-trifluoropropilo, o 4,4,4-trifluorobutilo. Preferiblemente R5 es isopropilo, 3-metil-butilo, trifluoropropilo, o 4,4,4-trifluorobutilo.

Preferiblemente R5 es -cicloalquilo (C_3-C_7). Preferiblemente R5 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. Preferiblemente R5 es ciclopropilo. Preferiblemente R5 es ciclobutilo. Preferiblemente R5 es ciclopentilo. Preferiblemente R5 es ciclohexilo.

Preferiblemente R5 es -alquilo (C_1-C_6) -cicloalquilo (C_3-C_7). Preferiblemente R5 es -alquilo (C_1-C_3) -cicloalquilo (C_3-C_6). Preferiblemente R5 es -alquilo (C_1-C_3) -ciclopropilo. Preferiblemente R5 es -alquilo (C_1-C_3)-ciclobutilo. Preferiblemente R5 es -alquilo (C_1-C_3) -ciclopentilo. Preferiblemente R5 es -alquilo (C_1-C_3) -ciclohexilo.

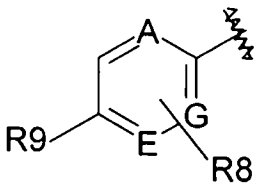
Preferiblemente R5 es -cicloalquilo (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R5 es -ciclopropil-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R5 es -ciclobutil-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R5 es -ciclopentil-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos).

Preferiblemente R5 es -ciclohexil-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos).

Preferiblemente R6 es -H, -halógeno, -hidroxi, hidroximetil, o -alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R6 es -H, -halógeno, o -alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R6 es -H, -halógeno, o -CH_3. Preferiblemente R6 es -H. Preferiblemente R6 es fluor, cloro, o bromo. Preferiblemente R6 es -CH_3.

Preferiblemente R7 es -H, -halógeno, -hidroxi, hidroximetil, o -alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R7 es -H, -halógeno, o -alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R7 es -H, -halógeno, o -CH_3. Preferiblemente R7 es -H. Preferiblemente R7 es fluor, cloro, o bromo. Preferiblemente R7 es -CH_3.

Preferiblemente R6 y R7 son -H. Preferiblemente R6 es halógeno y R7 es -H. Preferiblemente R6 es -H y R7 es -CH_3. Preferiblemente R6 y R7 son -CH_3. Preferiblemente R6 y R7 son -CH_3 y se enlazan a D y T respectivamente.

Preferiblemente R11 es 

, en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace a la posición R11 en la fórmula I; en donde A, G, y E son carbono.

320

Preferiblemente R8 es -halógeno, -alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos), o -alcoxi (C_1-C_6). Preferiblemente R8 es -H o -halógeno. Preferiblemente R8 es -H. Preferiblemente R9 es -alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R9 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, tertbutilo, trifluorometil, 3-metil-butilo, pentilo, hexilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-trifluoropropilo, o 4-trifluorobutilo. Preferiblemente R9 es isopropilo, tertbutilo, o trifluorometilo. Preferiblemente R8 es -H, y R9 es isopropilo, tertbutilo, o trifluorometilo.

Preferiblemente R14 es -alquilo (C_1-C_8) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R14 es etilo, propilo, isopropilo, butilo, tertbutilo, 3-metil-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, o 4,4,4-trifluorobutilo. Preferiblemente R14 es isopropilo, butilo, tertbutilo, 3-metil-butilo, pentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-metilpropilo, 4-metilpentilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-trifluoropropilo, o 4,4,4-trifluorobutilo. Preferiblemente R14 es isopropilo, 3-metil-butilo, trifluoropropilo, o 4,4,4-trifluorobutilo.

Preferiblemente R14 es -cicloalquilo (C3-C7). Preferiblemente R14 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. Preferiblemente R14 es ciclopropilo. Preferiblemente R14 es

321

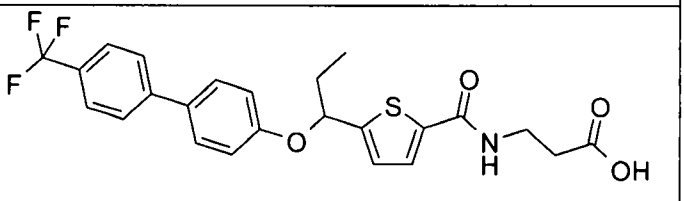
ciclobutilo. Preferiblemente R14 es ciclopentilo. Preferiblemente R14 es ciclohexilo.

Preferiblemente R14 es -alquilo (C_1-C_6)-cicloalquilo (C3-C7). Preferiblemente R14 es -alquilo (C_1-C_3)-cicloalquilo (C_3-C_6). Preferiblemente R14 es -alquilo (C_1-C_3)-ciclopropilo. Preferiblemente R14 es -alquilo (C_1-C_3)-ciclobutilo. Preferiblemente R14 es -alquilo (C_1-C_3)-ciclopentilo. Preferiblemente R14 es -alquilo (C_1-C_3)-ciclohexilo.

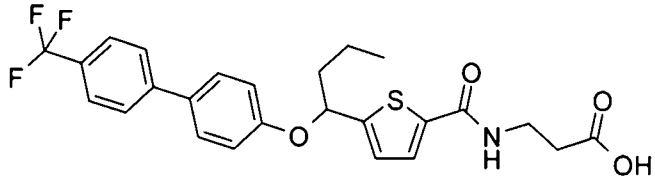
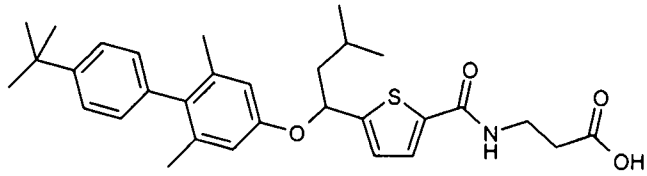
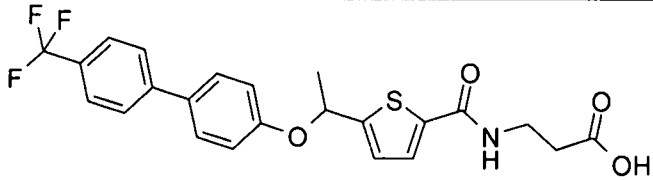
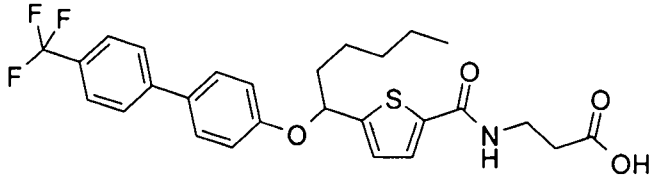
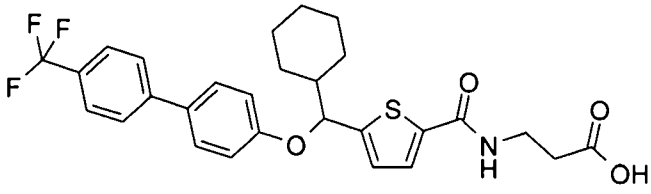
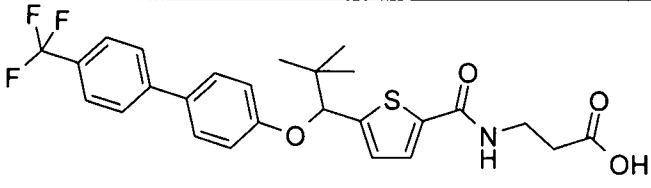
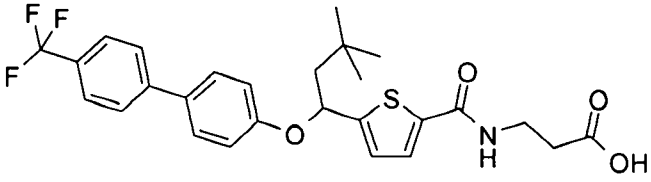
Preferiblemente R14 es -cicloalquilo (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R14 es -ciclopropil-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R14 es -ciclobutil-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R14 es -ciclopentil-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos). Preferiblemente R14 es -ciclohexil-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente substituido con 1 hasta 3 halógenos).

Las modalidades de la invención incluyen compuestos representados por la fórmula X1 hasta X126 en la Tabla 1, y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

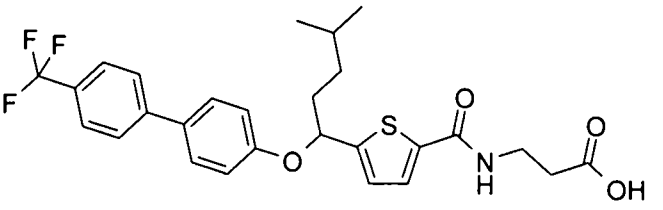
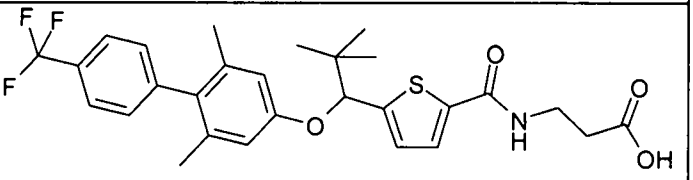
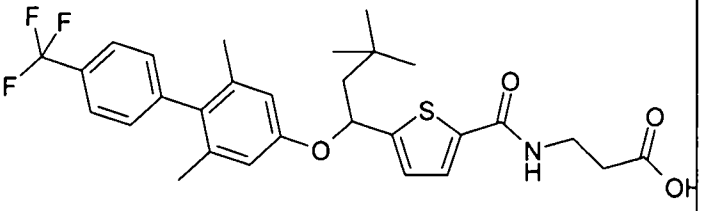
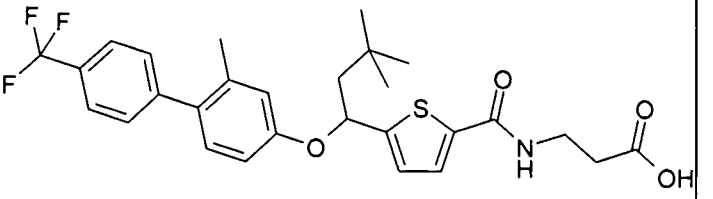
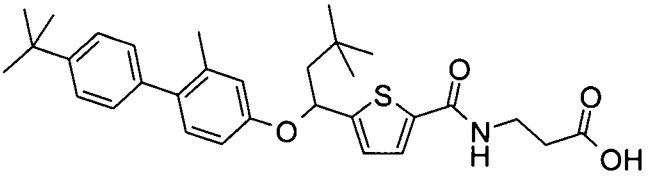
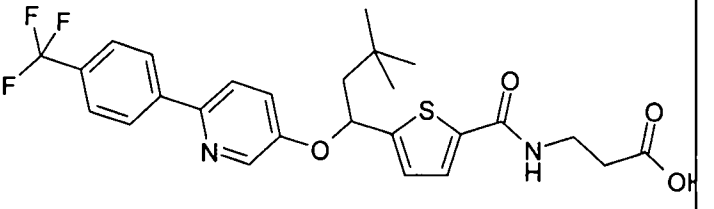
Tabla 1:

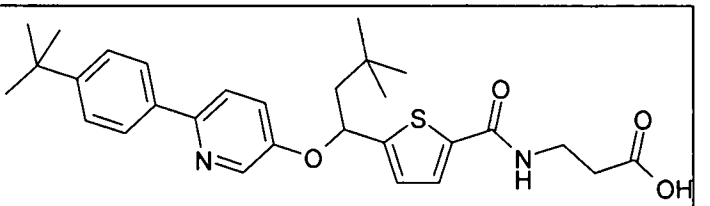
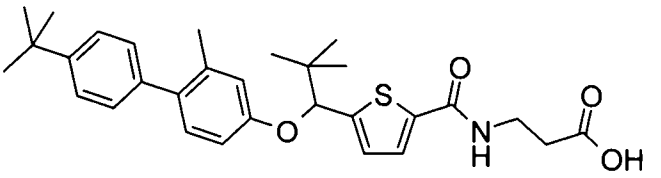
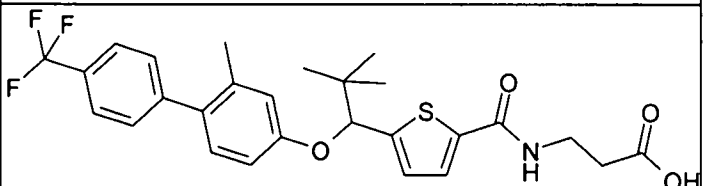
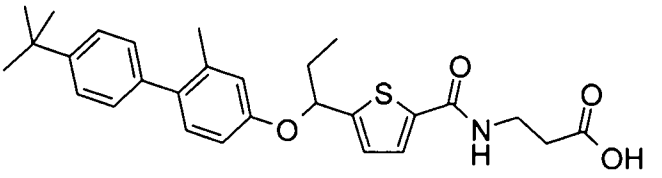
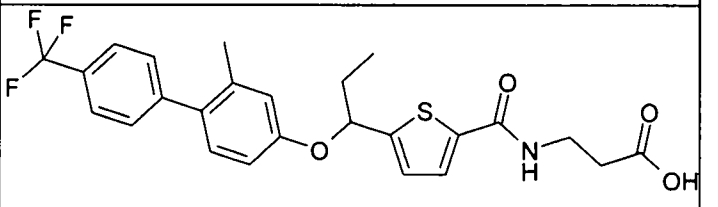
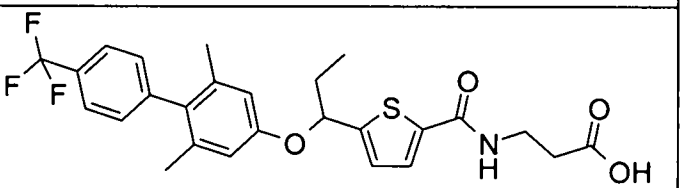
Fórmula	**Estructura**
X1	

322

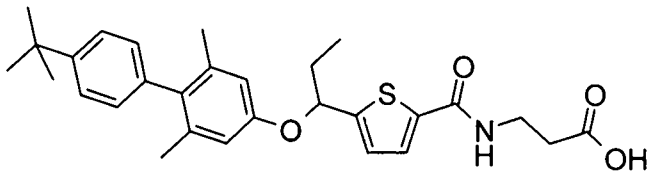
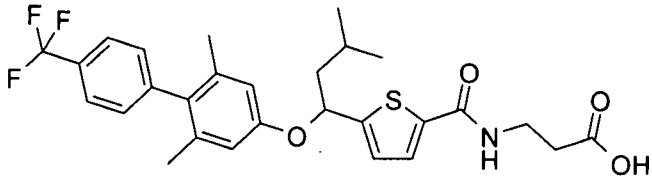
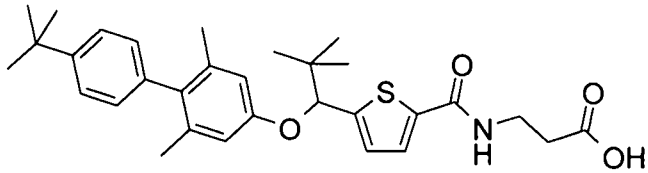
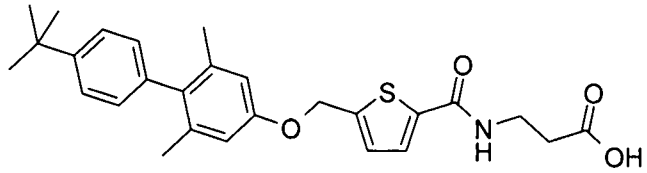
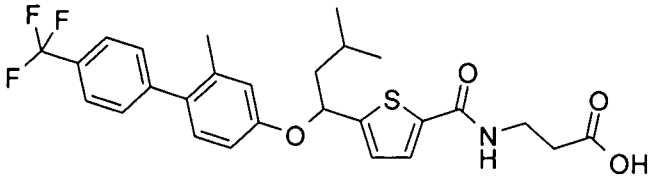
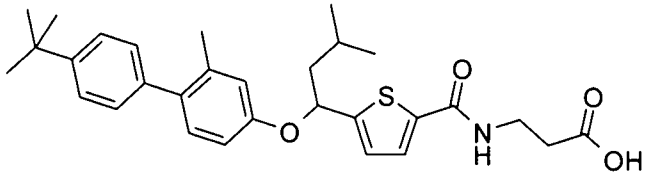
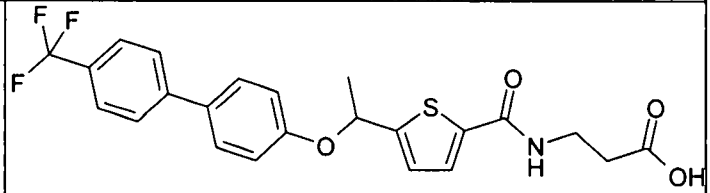
X2	
X3	
X4	
X5	
X6	
X7	
X8	

323

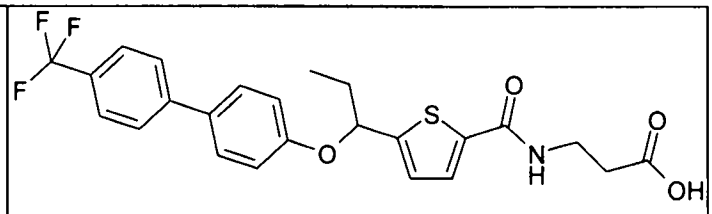
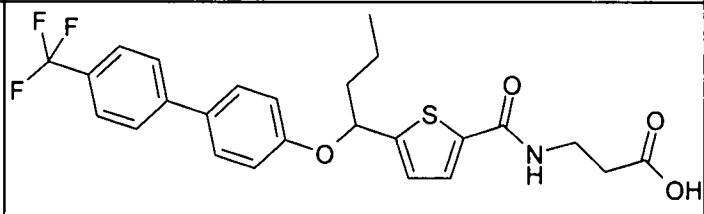
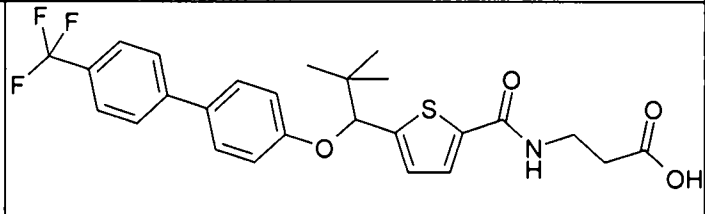
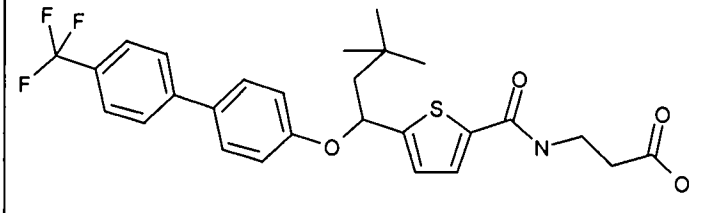
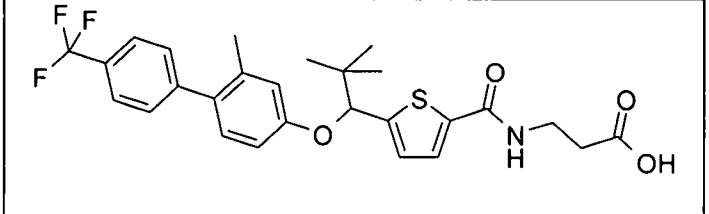
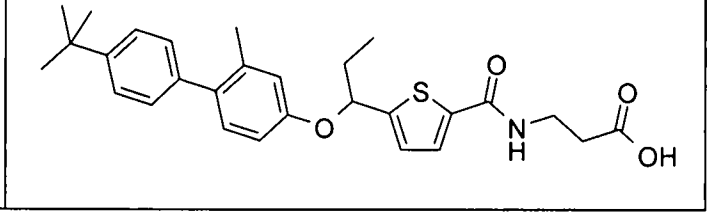
X9	
X10	
X11	
X12	
X13	
X14	

X15	
X16	
X17	
X18	
X19	
X20	

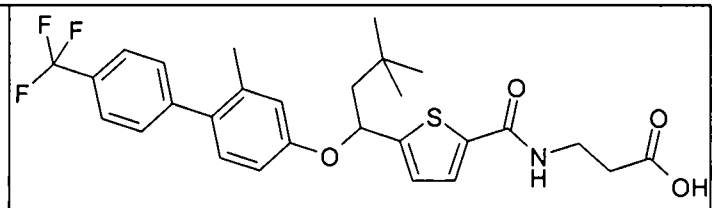
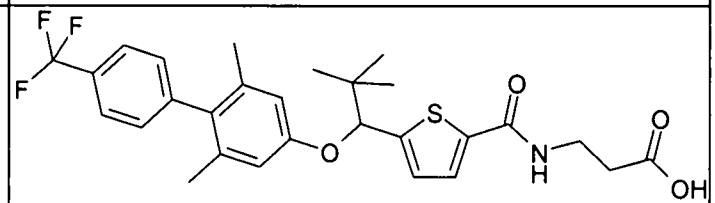
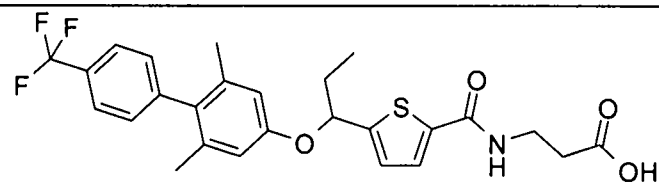
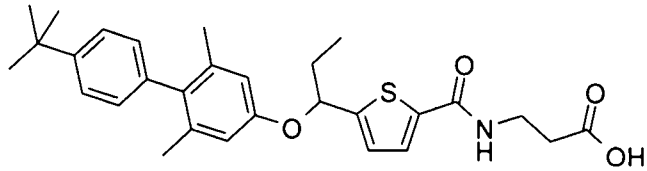
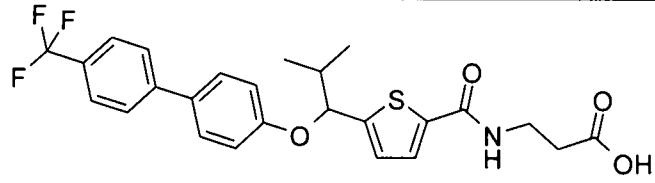
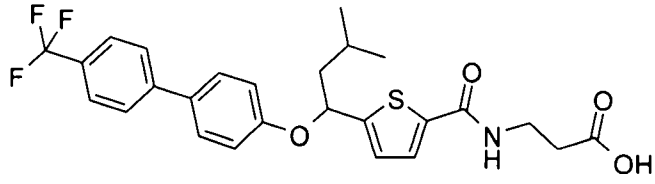
325

X21	
X22	
X23	
X24	
X25	
X26	
X27	

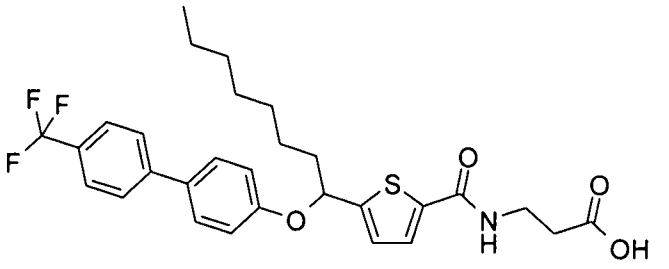
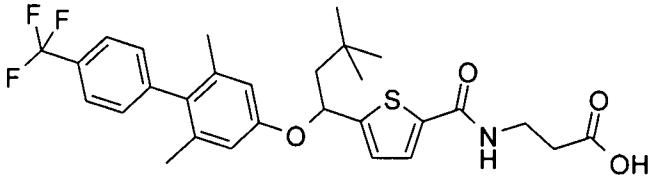
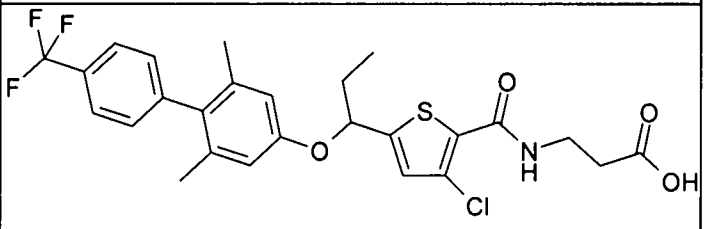
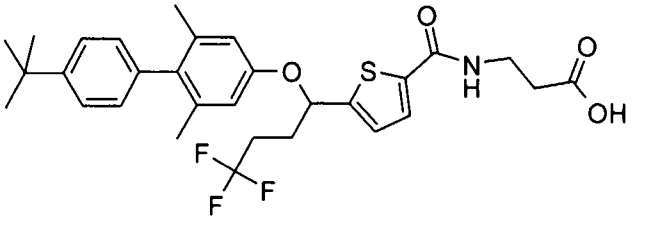
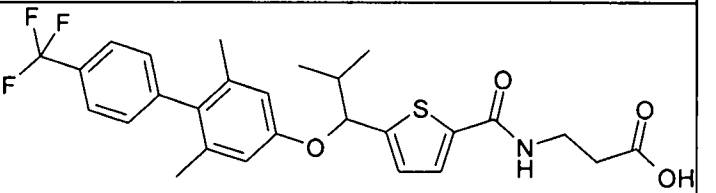
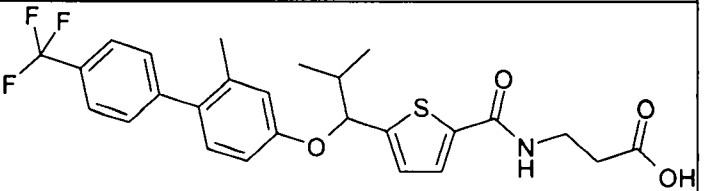
326

X28	
X29	
X30	
X31	
X32	
X33	

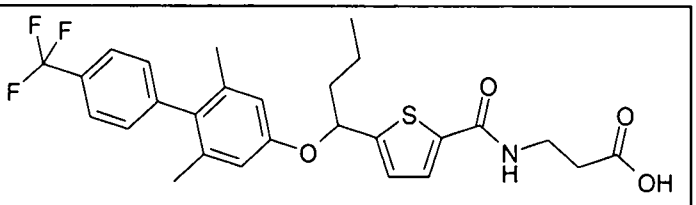
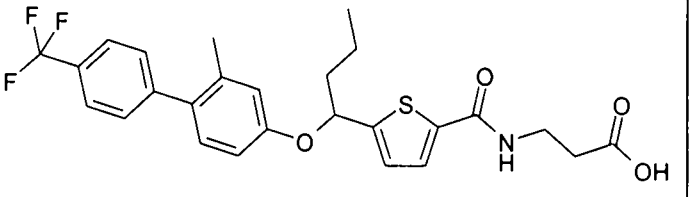
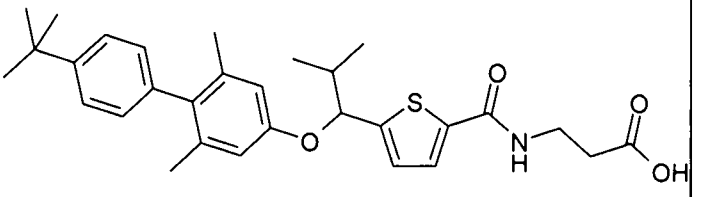
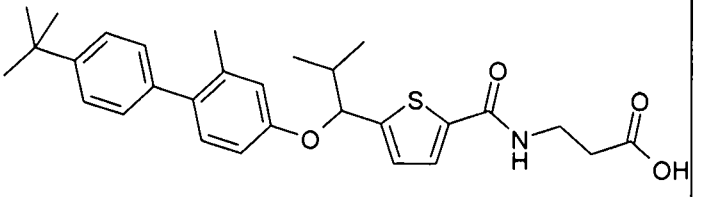
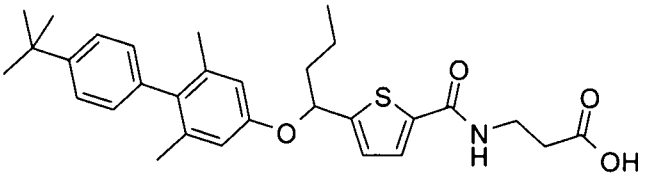
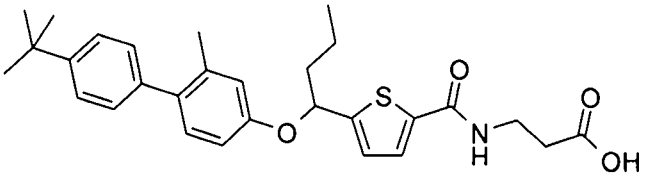
32DT

X34	
X35	
X36	
X37	
X38	
X39	

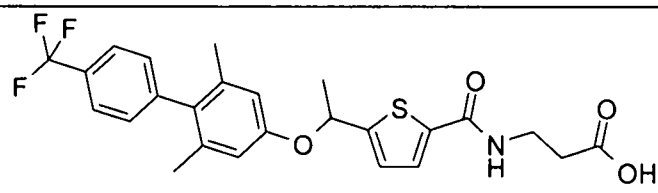
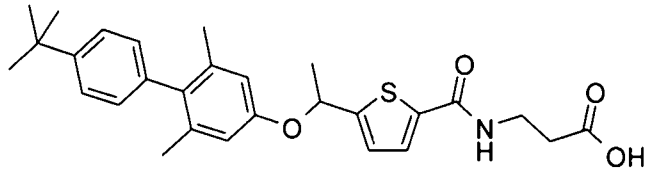
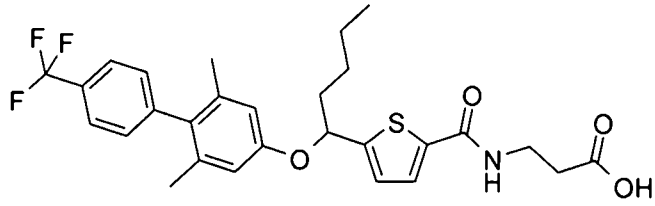
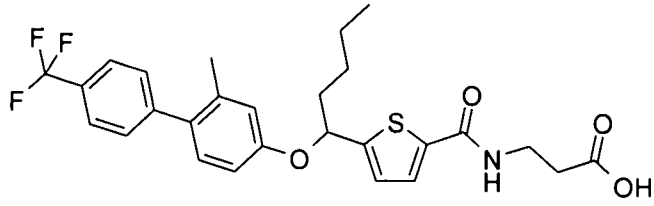
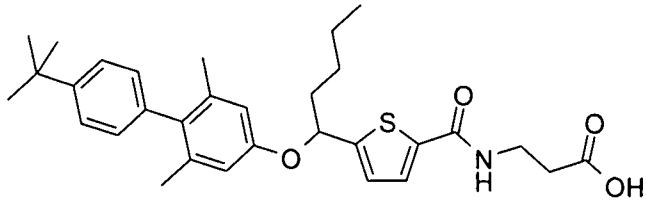
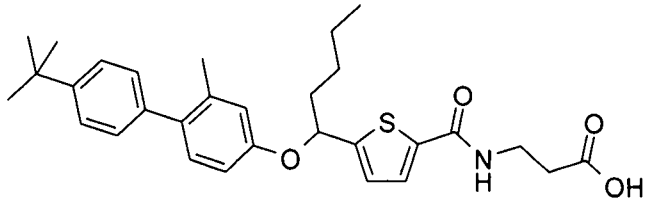
328

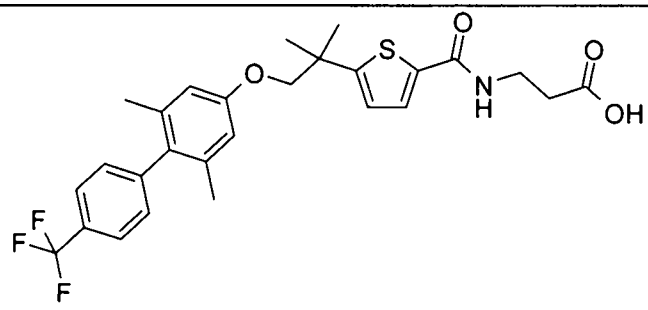
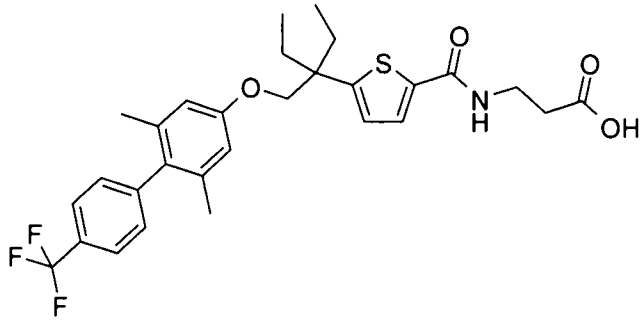
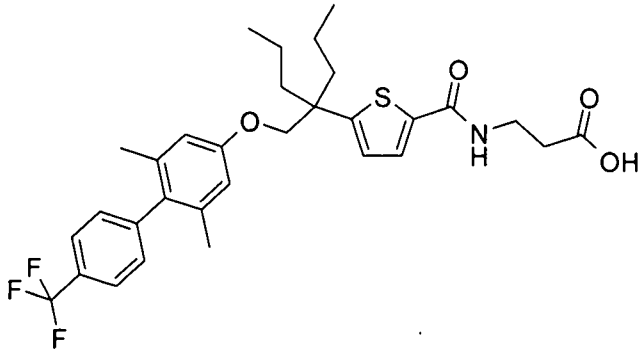
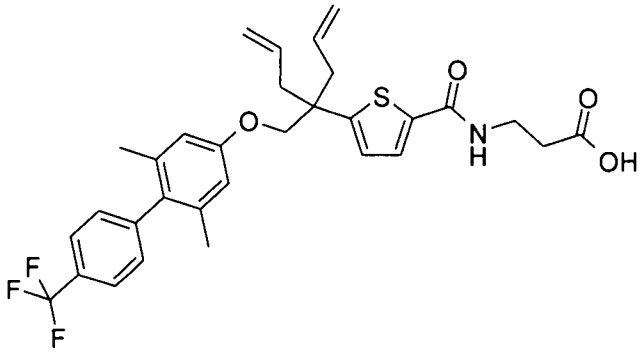
X40	
X41	
X42	
X43	
X44	
X45	

329

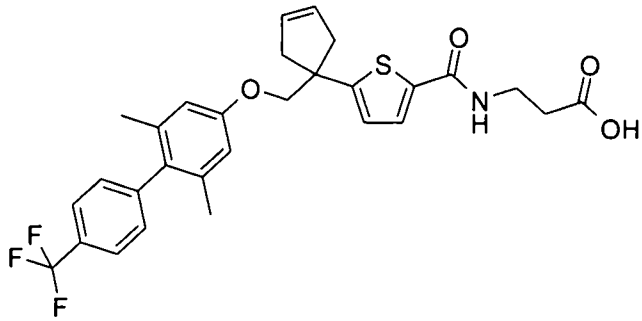
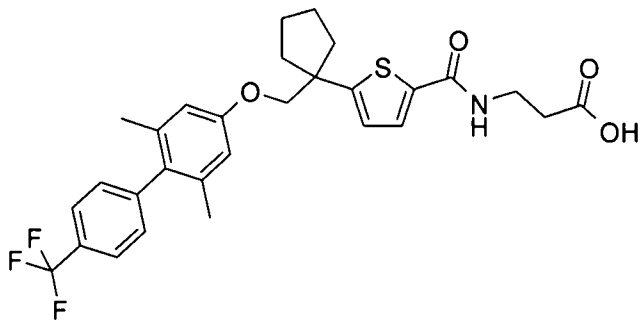
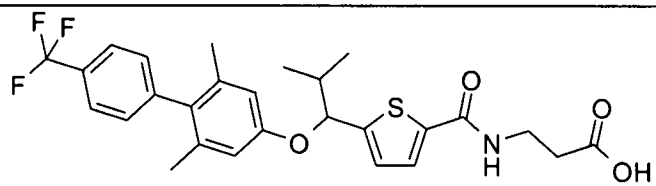
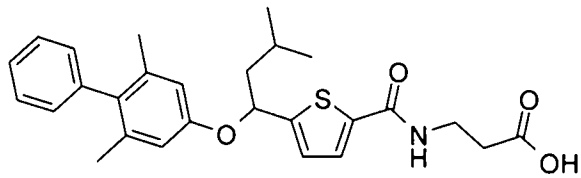
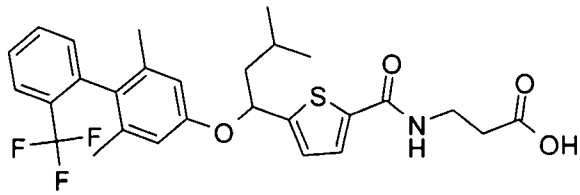
X46	
X47	
X48	
X49	
X50	
X51	

330

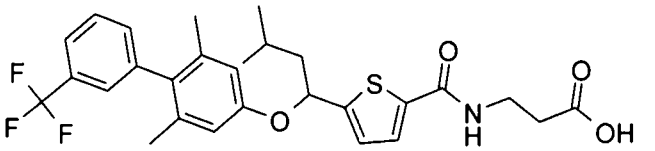
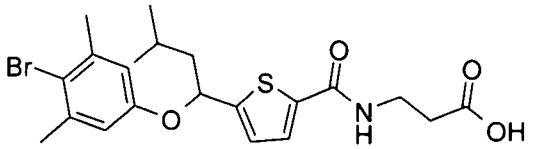
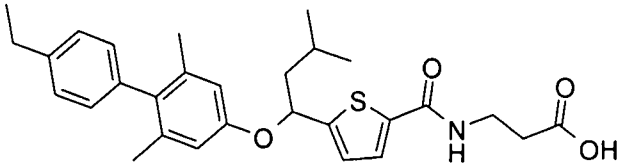
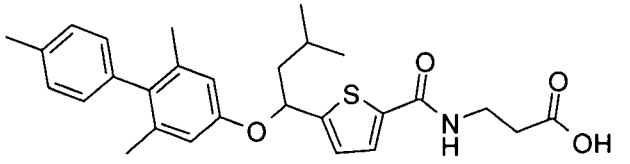
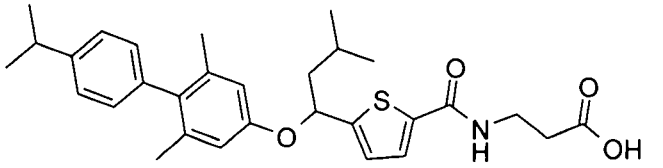
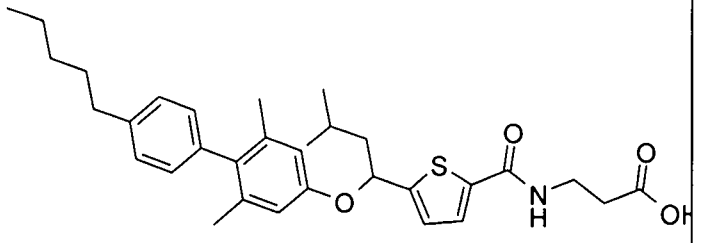
X52	
X53	
X54	
X55	
X56	
X57	

X58	
X59	
X60	
X61	

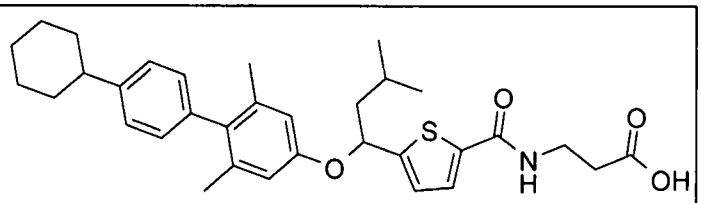
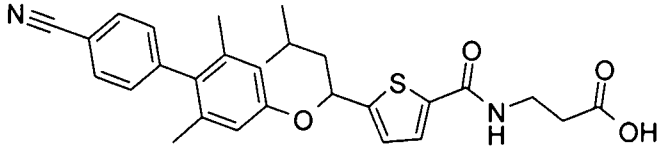
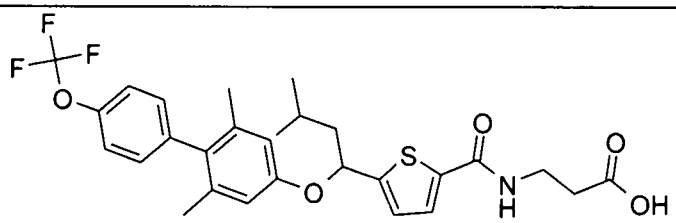
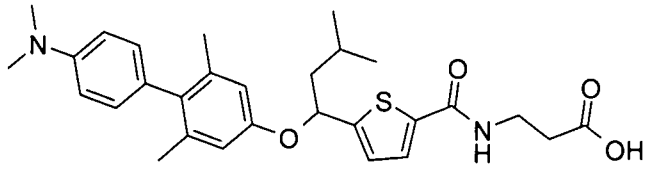
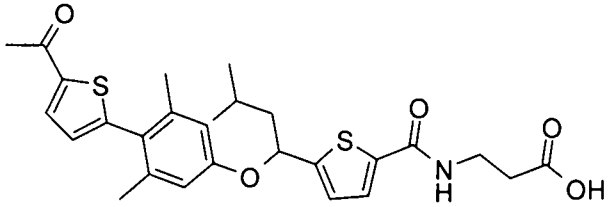
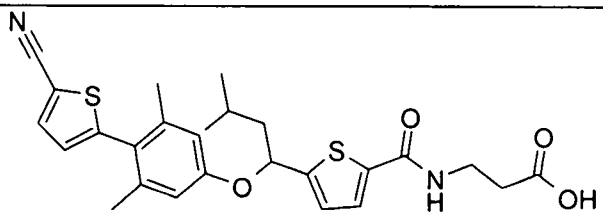
332

X62	
X63	
X64	
X65	
X66	

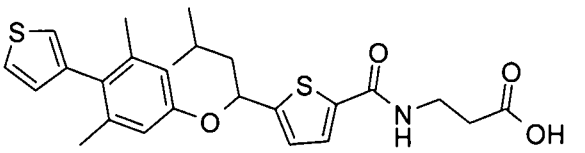
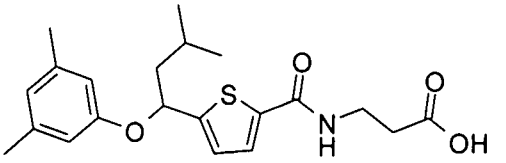
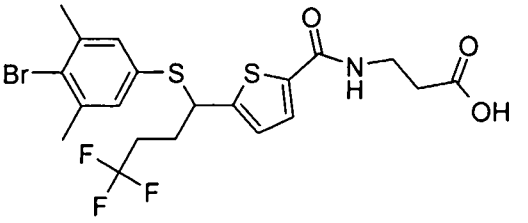
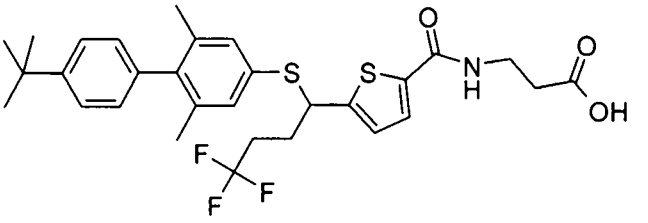
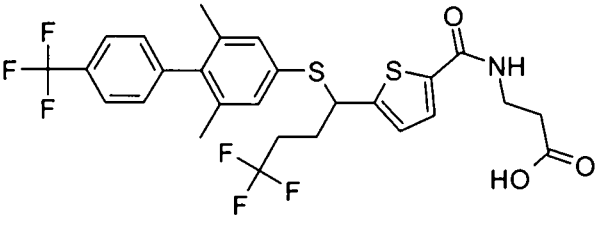
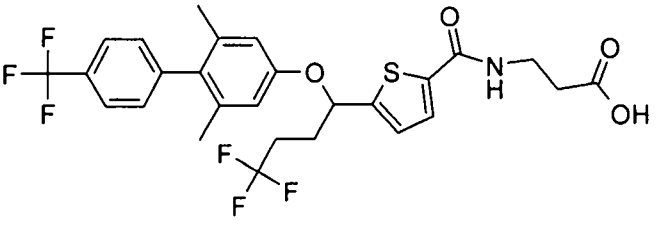
337

X67	
X68	
X69	
X70	
X71	
X72	

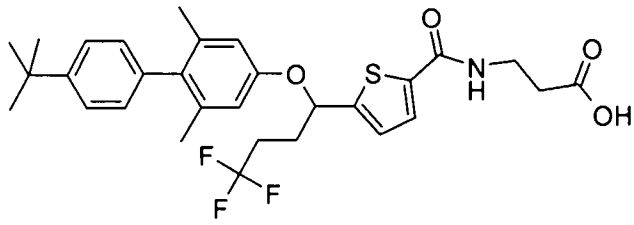
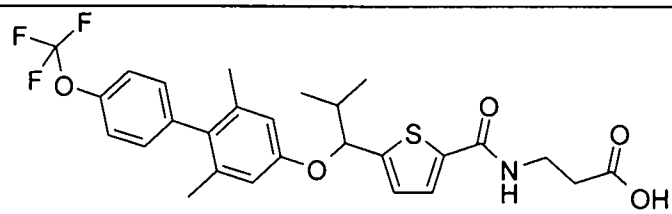
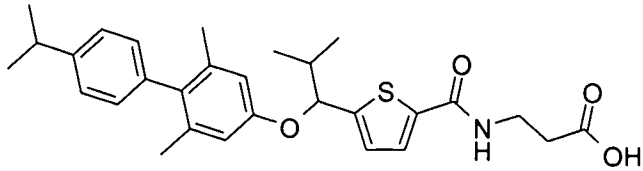
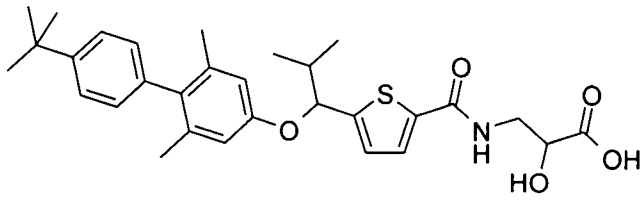
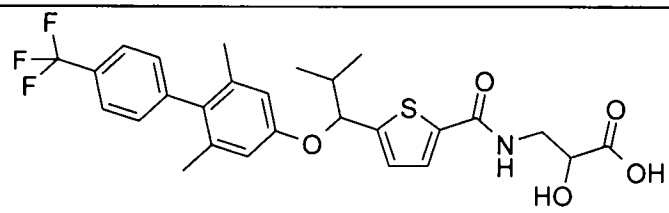
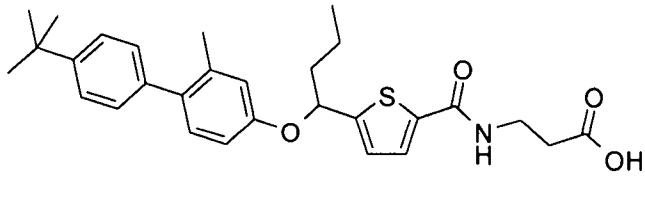
334

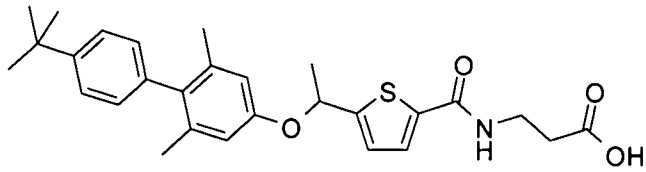
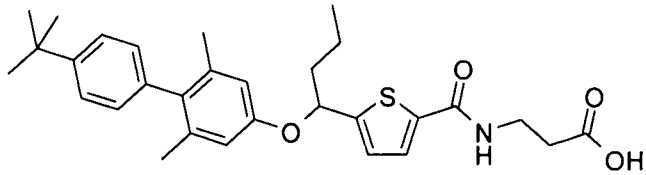
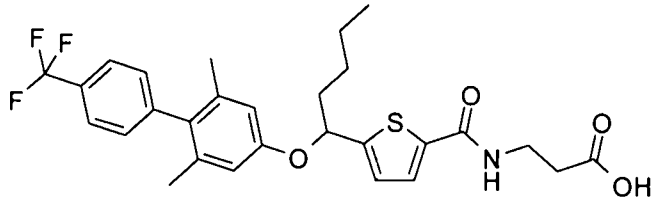
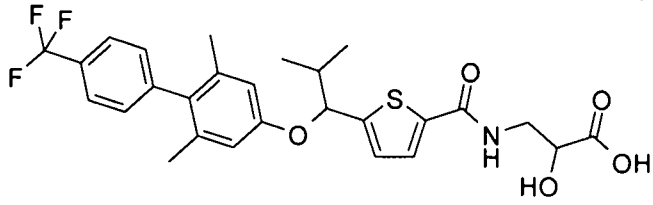
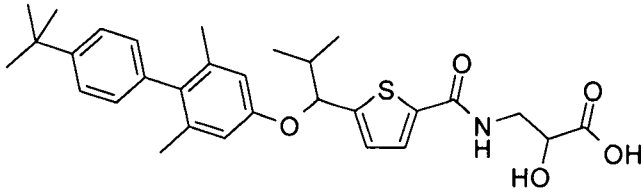
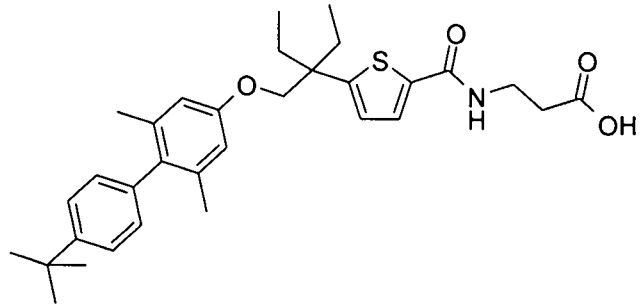
X73	
X74	
X75	
X76	
X77	
X78	

335

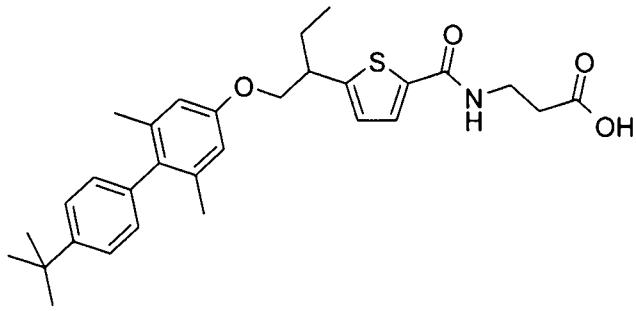
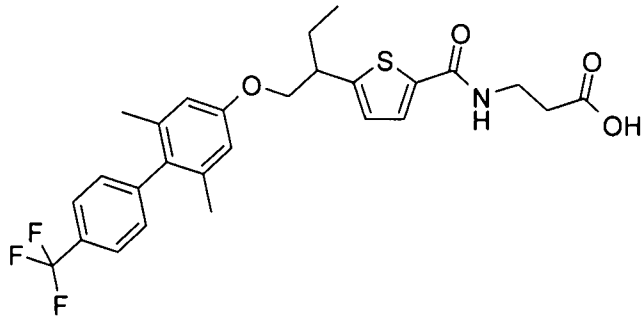
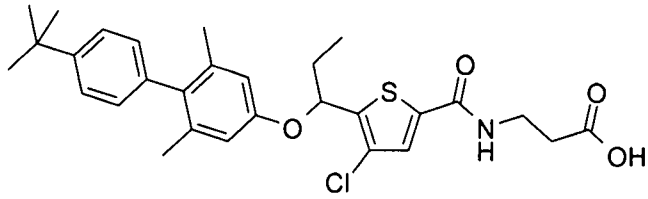
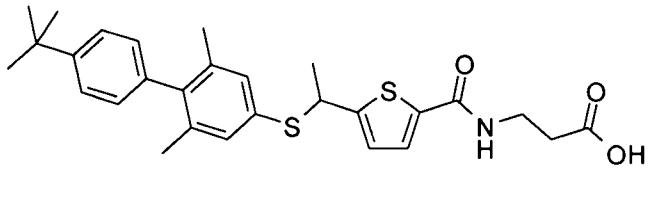
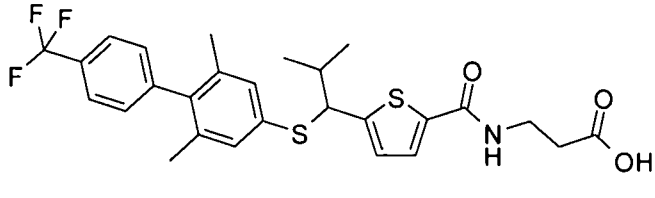
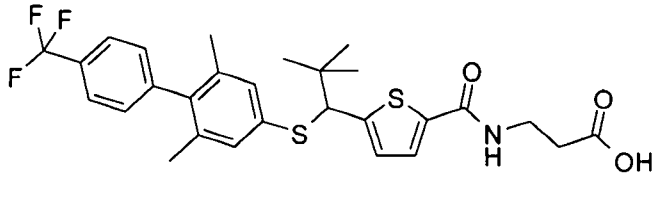
X79	
X80	
X81	
X82	
X83	
X84	

336

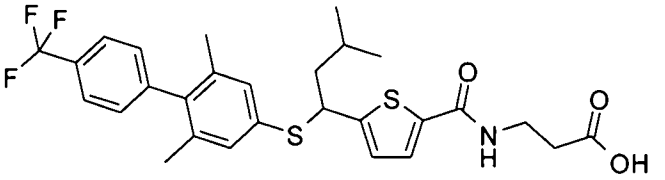
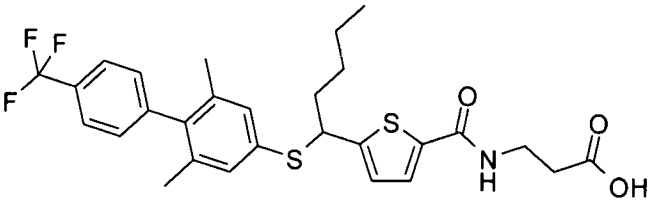
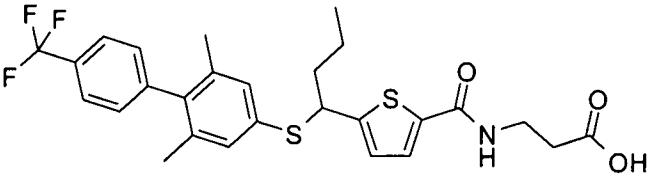
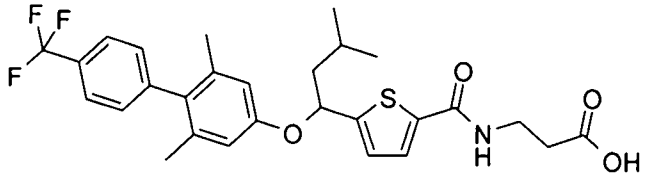
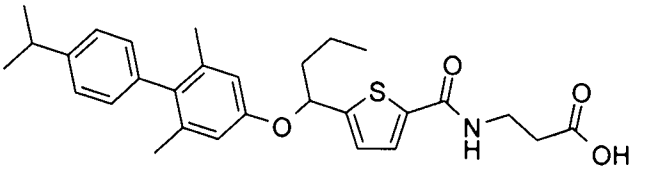
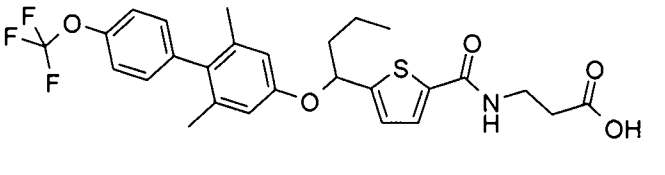
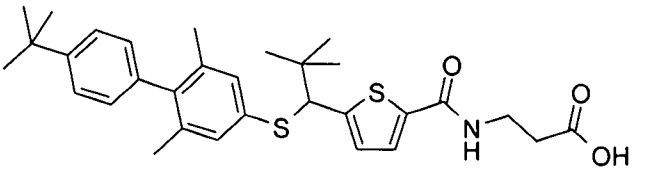
X85	
X86	
X87	
X88	
X89	
X90	

X91	
X92	
X93	
X94	
X95	
X96	

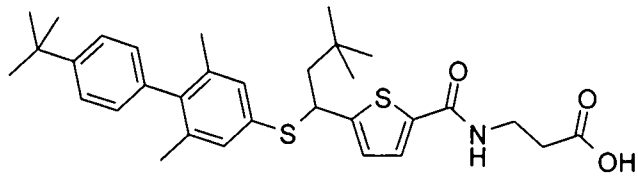
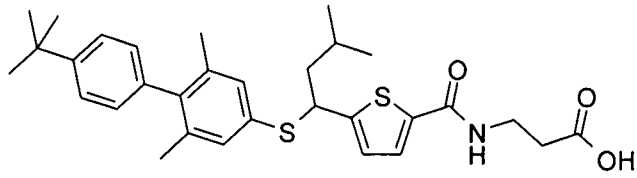
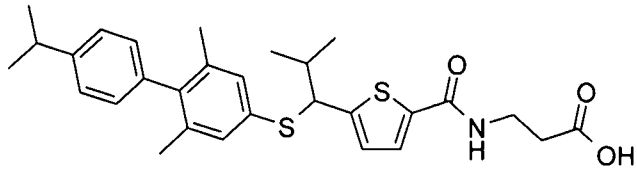
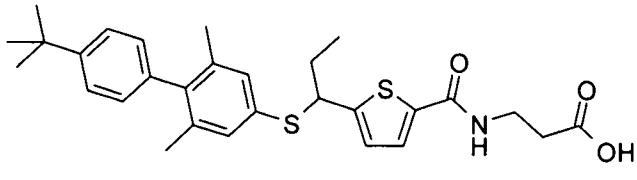
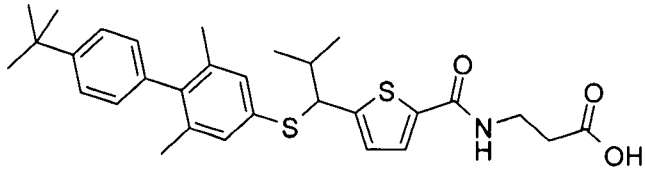
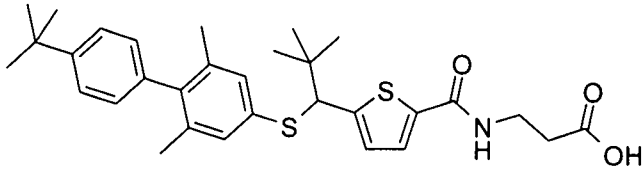
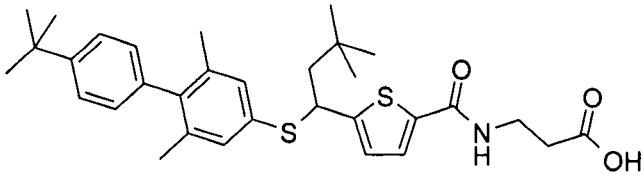
338

X97	
X98	
X99	
X100	
X101	
X102	

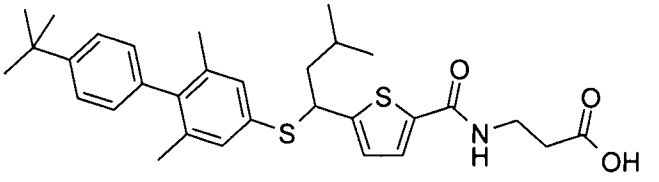
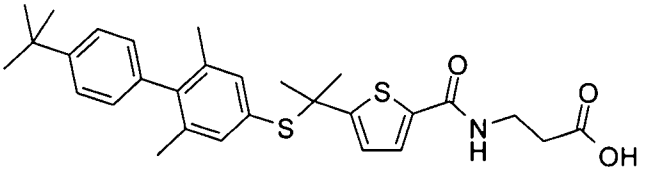
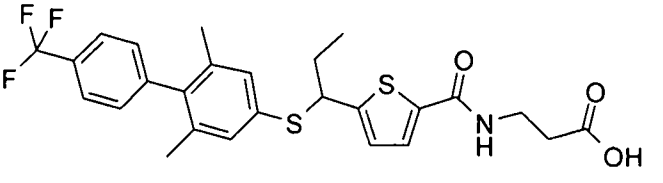
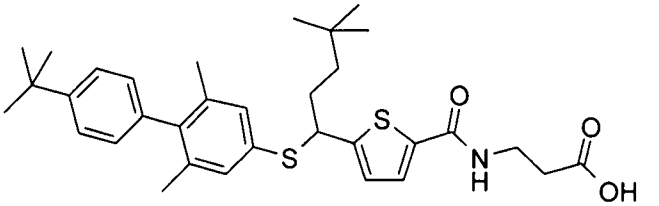
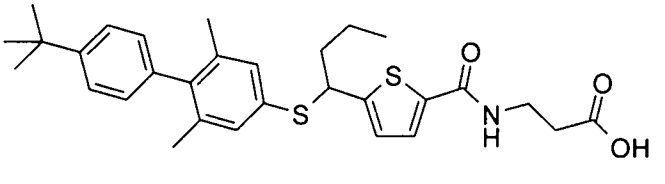
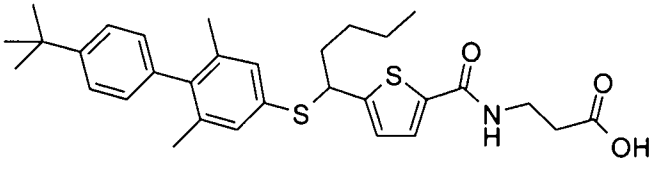
339

X103	
X104	
X105	
X106	
X107	
X108	
X109	

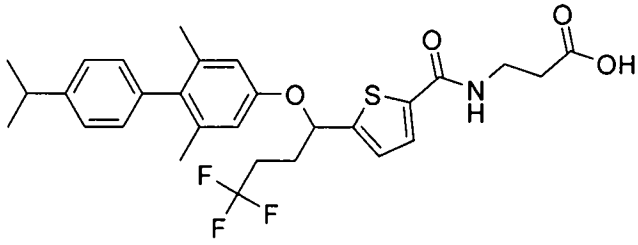
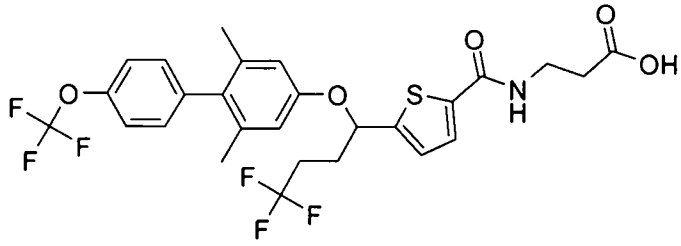
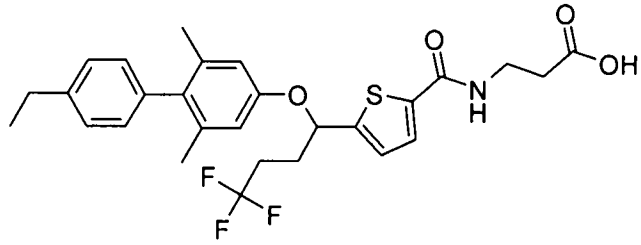
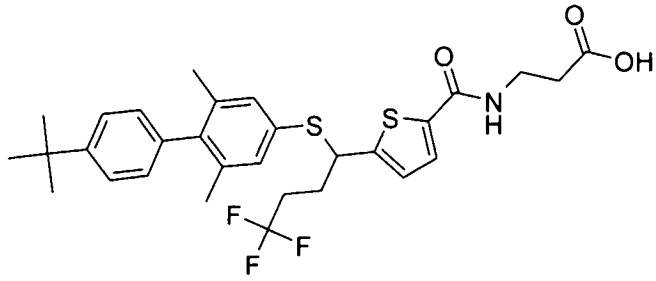
340

X110	
X111	
X112	
X113	
X114	
X115	
X116	

391

X117	
X118	
X119	
X120	
X121	
X122	

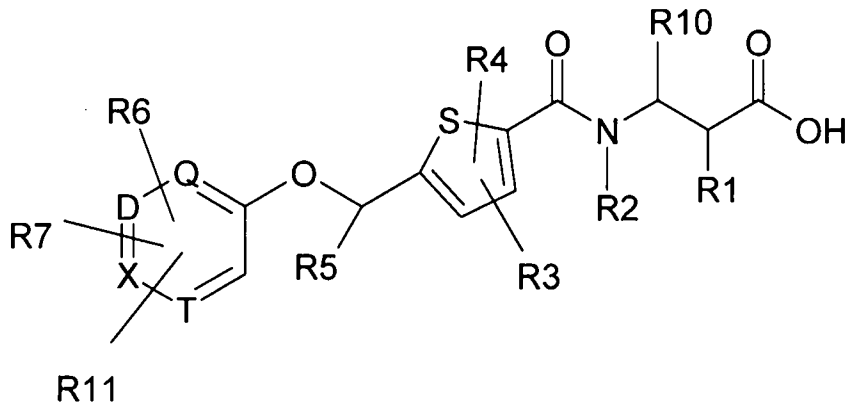
342

X123	
X124	
X125	
X126	

El siguiente listado establece varios grupos de compuestos preferidos. Se entenderá que cada uno de los listados puede ser combinado con otros listados para crear grupos adicionales de modalidades preferidas. Otras modalidades son,

393

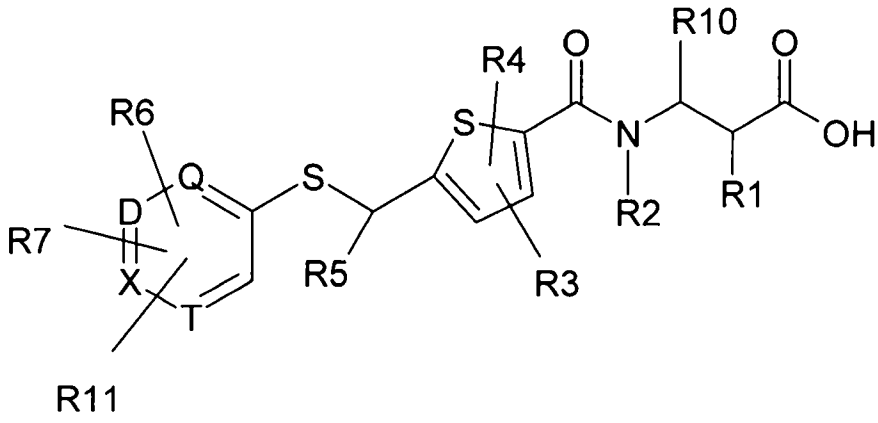
1. Un compuesto de fórmula (II)



(II);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde Q, D, X, T y R1-R14 se definen como se describe en la presente

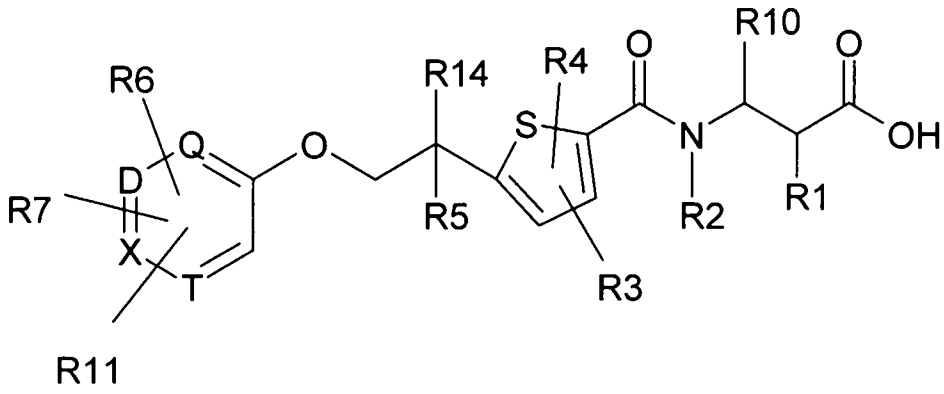
2. Un compuesto de la fórmula (III)



(III);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde Q, D, X, T y R1-R14 se definen como se describe en la presente

3. Un compuesto de la fórmula (IV)



(IV);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en donde Q, D, X, T y R1-R14 se definen como se describe en la presente

Otras modalidades incluyen compuestos de la fórmula I-IV como sigue;

4. en donde Y es -O-.

5. en donde Y es -S-.

6. en donde Y es $-O-CH_2-$.

7. en donde R1 es -hidrógeno, -OH, o -halógeno.

8. en donde R1 es hidrógeno.

9. en donde R1 es -OH.

10. en donde R1 es halógeno.

11. en donde R2 es -hidrógeno, o alquilo (C_1-C_3).

12. en donde R2 es hidrógeno.

13. en donde R2 es alquilo (C_1-C_3).

345

14. en donde R3 es -hidrógeno, -halógeno, -CN, alcoxi (C_1-C_7), alquilo (C_1-C_7), o alquenilo (C_2-C_7).

15. en donde R3 es -hidrógeno o -halógeno.

16 en donde R4 es -hidrógeno, -halógeno, -CN, alcoxi (C_1-C_7), alquilo (C_1-C_7), o alquenilo (C_2-C_7).

17. en donde R4 es -hidrógeno o -halógeno.

18. en donde R5 y R14 son independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), fenilo, -fenil-fenil-alquilo (C_1-C_{12}), -fenil-cicloalquilo (C_3-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, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -aril-alquenilo (C_2-C_{10}), -heteroaril-alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{12}), cicloalquinilo (C_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), -heteroaril-alquinilo (C_2-C_{12}), en donde alquilo (C_1-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_{12}), fenilo, -fenil-fenil-alquilo (C_1-C_{12}), -fenil-cicloalquilo (C_3-C_{12}), -arilo, -aril-alquilo (C_1-C_{12}), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C_1-C_{12}), heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), 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_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), o -heteroaril-alquinilo (C_2-C_{12}) son cada uno opcionalmente substutidos desde uno a tres

346

substituyentes cada uno independientemente seleccionados del grupo que consisite 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 -$S(O)_2N(R12)_2$;

19. en donde R5 y R14 son independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_{12}), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo (C_1-C_{12}), -fenil-cicloalquilo (C_3-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, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), aril-alquenilo (C_2-C_{10}), -heteroaril-alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{12}), cicloalquinilo (C_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), o -heteroaril-alquinilo (C_2-C_{12}) en donde opcionalmente R5 y R14 puedeN formar un anillo de cuatro, cinco o seis miembros con el átomo al cual se enlazan, y el anillo así formado puede opcionalmente incluir uno o dos enlaces dobles, y opcionalmente puede ser sustituido con hasta cuatro halógenos.

20. en donde R5 y R14 son independientemente alquilo (C_1-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_{12}), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo (C_1-C_{12}), -fenil-cicloalquilo (C_3-C_{12}), alquenilo (C_2-C_{12}), cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -

347

heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), alquinilo (C_2-C_{12}), o cicloalquinilo (C_8-C_{12}) en donde opcionalmente R5 y R14 puede formar un anillo de cuatro, cinco, o seis miembros con el átomo al cual son enlazados, y el anillo así formado puede opcionalmente incluir uno o dos enlaces dobles, y opcionalmente puede ser sustituido con hasta cuatro halógenos.

21. en donde R5 y R14 son independientemente alquilo (C_1-C_{12}), cicloalquilo (C_3-C_{12}), alquenilo (C_2-C_{12}), cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), alquinilo (C_2-C_{12}), o cicloalquinilo (C_8-C_{12}) en donde opcionalmente R5 y R14 pueden formar un anillo de cuatro, cinco, o seis miembros con el átomo al cual son enlazados, y el anillo así formado puede opcionalmente incluir uno o dos enlaces dobles, y opcionalmente puede ser sustituido con hasta cuatro halógenos.

22. en donde R6 y R7 son independientemente cada que se presentan -hidrógeno, -halógeno, -hidroxi, -CN, alcoxi (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7), alquilo (C_1-C_7), -arilo, -heteroarilo, cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), en donde alquenilo (C_2-C_7), alquilo (C_1-C_7), alcoxi-(C_1-C_7), -arilo, -heteroarilo, cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), son cada uno opcionalmente sustituidos con desde uno hasta tres sustituyentes 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, $-OS(O)_2R12$, $-N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -C(O)NR12R12, $-NR12SO_2R12$, -SR12, -S(O)R12, $-S(O)_2R12$, y $-S(O)_2N(R12)_2$; con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, y luego R6 o R7 no se enlazan a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, y luego R6 o R7 no se enlazan a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, luego R6 o R7 no se enlazan a Q, y con la condición de que en donde X es nitrógeno, luego R6 o R7 no se enlazan a X; y en donde R6 y R7 pueden formar un anillo de seis miembros con los átomos a los cuales se enlazan, y el anillo así formado puede opcionalmente incluir uno o dos oxígenos, y además el anillo así formado opcionalmente puede ser sustituido con hasta cuatro halógenos.

23. en donde R6 y R7 son independientemente cada que se presentaN -halógeno, -hidroxi, -CN, alcoxi (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7), alquilo (C_1-C_7), -arilo, -heteroarilo, cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), en donde alquenilo (C_2-C_7), alquilo (C_1-C_7), alcoxi (C_1-C_7), -arilo, -heteroarilo, cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), son cada uno opcionalmente substituidos desde uno hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consisite 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), -heterocicloalquilo, -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, -$OS(O)_2$R12, -$N(R12)_2$, -NR12C(O)R12, -C(O)NR12R12, -$NR12SO_2$R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$; con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, luego R6 o R7 no se enlazan a D, y con la condición de que T es nitrógeno, luego R6 o R7 no se enlazan a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, luego R6 o R7 no se enlazan a Q, y con la condición de que en donde X es nitrógeno, luego R6 o R7 no son enlazados X; y en donde R6 y R7 pueden opcionalmente formar un anillo de seis miembros con los átomos a los cuales son enlazados, y el anillo así formado puede opcionalmente contener hasta dos oxígenos, y además el anillo así formado opcionalmente puede ser sustituido con hasta cuatro halógenos.

24. en donde R6 y R7 son independientemente cada que se presentan -hidrógeno, -halógeno, -hidroxi, -CN, alcoxi (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7), alquilo (C_1-C_7), en donde alquenilo (C_2-C_7), alquilo (C_1-C_7), alcoxi (C_1-C_7), -arilo, -heteroarilo, cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_7), con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, luego R6 o R7 no se enlazan a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, luego R6 o R7 no se enlazan a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, luego R6 o R7 no se

350

enlazan a Q, y con la condición de que en donde X es nitrógeno, y luego R6 o R7 no se enlazan a X.

25. en donde R8 y R9 son independientemente cada que se presentan -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, -N R12SO_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 sustituidos con desde uno hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, alquilo (C_1-C_7), alquilo (C_1-C_7)-COOR12, alcoxilo (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, -C(O)NR12R12, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$.

26. en donde R8 y R9 son independientemente cada que se presentan -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, alquilo (C_1-C_7), 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, -N R12SO_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),

351

son cada uno opcionalmente substituidos con desde uno hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, alquilo (C_1-C_7), alquilo (C_1-C_7) -COOR12, 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, -C(O)NR12R12, -$NR12SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$.

27. en donde R8 y R9 son independientemente cada que se presentan -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, alquilo (C_1-C_7), -CF_3, 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, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$.

28. en donde R10 es independientemente -hidrógeno, -halógeno, 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_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), -heteroaril-alquinilo (C_2-C_{12}), y en donde 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_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), -

352

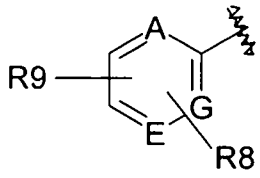
heteroaril-alquinilo (C_2-C_{12}), son cada uno opcionalmente substituidos con desde uno hasta tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, alquilo (C_1-C_7), alquilo (C_1-C_7)-COOR12, alcoxilo (C_1-C_7), cicloalquilo (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, and -S(O)$_2$N(R12)$_2$.

29. en donde R10 es -hidrógeno, -halógeno, alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquil-alquenilo (C_2-C_{12}), cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -aril-alquenilo (C_2-C_{10}), alquinilo (C_2-C_{12}), cicloalquinilo (C_8-C_{12}).

30. en donde R10 es -hidrógeno, -halógeno, alquilo (C_1-C_{12}).

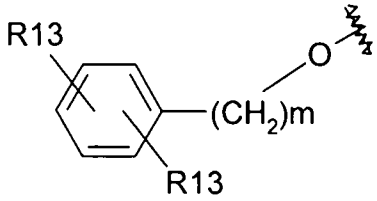
31. en donde R10 es -H.

32. en donde R11 es independientemente cada que se presenta -H o



,en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace en la posición R11 en la fórmula I-IV, en donde A, G, y E independientemente representan carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G,

y E son nitrógeno; con la condición sin embargo de que en donde A es nitrógeno, y luego R8 o R9 no se enlazan a A, y con la condición de que en donde G es nitrógeno, luego R8 o R9 no se enlazan a G, y con la condición de que en donde E es nitrógeno, luego R8 o R9 no se enlazan a E; o



, en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace en la posición R11 en la fórmula I-IV, en donde m es un entero completo de 0, 1, 2, ó 3, y en donde m es 0 y luego $(CH_2)m$ es un enlace, con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, luego R11 no es enlazado a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, luego R11 no es enlazado a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, luego R11 no es enlazado a Q, y con la condición de que en donde X es nitrógeno, luego R11 no es enlazado a X;

33. en donde A, G, y E son carbono.

34. en donde uno de A, G, o E es nitrógeno.

35. en donde dos de A, G, o E son nitrógeno.

36. en donde R12 es independientemente cada que se presenta -hidrógeno, alquilo (C_1-C_7).

37. en donde R13 es independientemente cada que se presenta -hidrógeno, -halógeno, alquilo (C_1-C_7), $-CF_3$, $-OCF_3$,

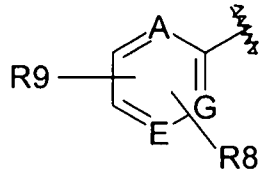
alquenilo (C_2-C_7), en donde alquilo (C_1-C_7), alquenilo (C_2-C_7) son cada uno opcionalmente substituidos una vez con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de $-CF_3$, $-OCF_3$.

38. en donde Q, D, X y T independientemente representa carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, D, X y T son nitrógeno.

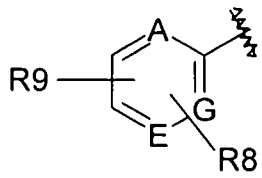
39. en donde D, Q, X y T son carbono.

40. en donde X es carbono y R11 se enlaza a X.

41. en donde D es carbono y R11 se enlaza a D.

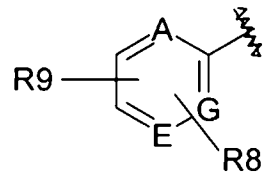
42. en donde X es carbono y R11 se enlaza a X y R11 es seleccionado del grupo que consiste de 

, en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace en la posición R11 en la fórmula I, II, III, o IV, y en donde A, G, y E independientemente representa carbono o nitrógeno, con la condicion de que no más de dos de A, G, y E son nitrógeno.

43. en donde X es carbono y R11 se enlaza a X y R11 es seleccionado del grupo que consiste de 

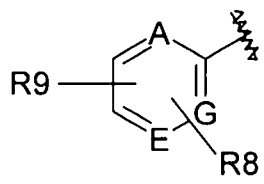
, en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace en la posición R11 en la fórmula I, II, III, o IV, y en donde A, G,

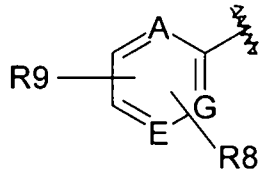
y E independientemente representa carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G, y E son nitrógeno, y R8 y R9 son independientemente cada que se presenta selecciona del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, alquilo (C_1-C_7), alcoxi (C_1-C_7), cicloalquilo (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, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$.

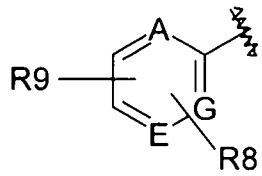
44. en donde X es carbono y R11 se enlaza a X y R11 es seleccionado del grupo que consiste de 

, en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace en la posición R11 en la fórmula I, II, III, o IV, y 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 nitrógeno, y 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), alcoxi (C_1-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7).

45. en donde X es carbono y R11 se enlaza a X y R11 es

seleccionado del grupo que consiste de  , en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace en la posición R11 en la fórmula I, II, III, o IV y en donde A, G, y E son carbono.

46. en donde X es carbono y R11 se enlaza a X y R11 es seleccionado del grupo que consiste de  , en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace en la posición R11 en la fórmula I, II, III, o IV, y en donde A, G, y E son carbono, y 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), 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, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$.

47. en donde X es carbono y R11 se enlaza a X y R11 es seleccionado del grupo que consiste de  , en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace en la posición R11 en la fórmula I, II, III, o IV, y en donde A, G, y E son carbono, y 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), alcoxi (C_1-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7).

48. en donde uno de D, X, Q o T es nitrógeno.

49. en donde D es nitrógeno.

50. en donde X es nitrógeno.

51. en donde Q es nitrógeno.

52. en donde T es nitrógeno.

53. en donde dos de D, X, Q y T son nitrógeno.

54. en donde D y T son nitrógeno.

55. en donde Q y X son nitrógeno.

56. en donde m es 0, 1, 2, o 3.

57. en donde $(CH_2)m$ es un enlace.

58. en donde $(CH_2)m$ es $-CH_2-$.

Debido a su interacción con el receptor de glucagón, los compuestos actuales son útiles en el tratamiento de un rango amplio 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 diabéticos y otros metabólicos relacionados con glucagón". Alguien experto en la técnica puede identificar "trastornos diabéticos y otros metabólicos relacionados con glucagón" por el involucramiento del receptor de glucagón mediado por señalización ya sea en la patofisiología del

trastorno, o en la respuesta homeostática para el trastorno. De esta manera, los compuestos pueden encontrar uso por ejemplo para prevenir, tratar o aliviar, enfermedades o condiciones o síntomas asociados o secuelas, del sistema endocrinológico, el sistema nervioso central, el sistema nervioso periférico, el sistema cardiovascular, el sistema pulmonar, y el sistema gastrointestinal, mientras reduce y o elimina uno o más de los efectos colaterales indeseados asociados con los tratamientos actuales. "Trastornos diabéticos y otros metabólicos relacionados con glucagón" incluyen, pero no se limitan a, diabetes, hiperglicemia, hiperinsulinemia, reposo de células beta, función de células beta mejorada al restaurar la respuesta de primera fase, hiperglicemia prandial, apoptosis preventiva, insuficiencia a la glucosa en ayuno (IFG), síndrome metabólico, hipoglicemia, hiper-/hipocalemia, niveles de glucagón normalizados, relación LDL/HDL mejorada, reducción de la ingesta de botanas, trastornos alimenticios, pérdida de peso, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), obesidad como una consecuencia de la diabetes, diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), insulitis, trasplante de isletas, diabetes pediátrica, diabetes gestacional, complicaciones tardías diabéticas, micro-/macroalbuminuria, nefropatía, retinopatía, neuropatía, úlceras de pie diabético, movilidad intestinal reducida debido a la administración de glucagón, síndrome de

359

intestino corto, antidiarreico, secreción gástrica incrementada, flujo sanguíneo incrementado, disfunción eréctil, glaucoma, estrés después de la cirugía, lesión de tejido de órgano aliviado provocado por reperfusión de flujo sanguíneo después de la isquemia, daño al corazón isquémico, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, apoplejía, infarto al miocardio, arritmia, muerte prematura, anti-apoptosis, cicatrización de heridas, tolerancia debilitada a la glucosa (IGT), síndromes de resistencia a la insulina, síndrome X, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, hiperlipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia, arterioesclerosis incluyendo ateroesclerosis, glucagonomas, pancreatitis aguda, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, hipertrofia cardiaca, trastornos gastrointestinales, obesidad, diabetes como una consecuencia de obesidad, dislipidemia diabética, etc.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto de las fórmulas I-IV, o una sal farmacéuticamente de los mismos; para uso para inhibir el receptor de glucagón; para uso para inhibir una respuesta celular mediada por el receptor de glucagón en un mamífero; para uso para reducir el nivel glicémico en un mamífero; para uso para tratar una enfermedad que resulta de glucagón excesivo; para uso en trastornos diabéticos y otros metabólicos relacionados con

360

glucagón en un mamífero; y para uso para tratar diabetes, obesidad, hiperglicemia, ateroesclerosis, enfermedad cardiaca isquémica, apoplejía, neuropatía, y cicatrización de heridas. De esta manera, los usos y métodos de esta invención abarcan una administración profiláctica y terapéutica de un compuesto de las fórmulas I-IV.

La presente invención se refiere además al uso de un compuesto de las fórmulas I-IV, o una sal farmacéuticamente de los mismos; para la manufactura de un medicamento para inhibir el receptor de glucagón; para la manufactura de un medicamento para inhibir una respuesta celular mediada por el receptor de glucagón en un mamífero; para la manufactura de un medicamento para reducir el nivel glicémico en un mamífero; para la manufactura de un medicamento para tratar una enfermedad que resulta de glucagón excesivo; para la manufactura de un medicamento para tratar trastornos diabéticos y otros metabólicos relacionados con glucagón en un mamífero; y para la manufactura de un medicamento para tratar diabetes, obesidad, hiperglicemia, ateroesclerosis, enfermedad cardiaca isquémica, apoplejía, neuropatía, y cicatrización de heridas.

La presente invención proporciona además; un método para tratar las condiciones resultantes de glucagón excesivo en un mamífero; un método para inhibir el receptor de glucagón en un mamífero; un método para

360

inhibir una respuesta celular mediada por el receptor de glucagón en un mamífero; un método para reducir el nivel glicémico en un mamífero; un método para tratar trastornos diabéticos y otros metabólicos relacionados con glucagón en un mamífero; un método para tratar diabetes, obesidad, hiperglicemia, ateroesclerosis, enfermedad cardiaca isquémica, apoplejía, neuropatía, y cicatrización de heridas; que comprende administrar a un mamífero que necesite de tal tratamiento una cantidad que inhiba al receptor de glucagón de un compuesto de las fórmulas I-IV o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de las fórmulas I-IV, o una sal farmacéuticamente de los mismos, y un portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de las fórmulas I-IV, o una sal farmacéuticamente de los mismos, y un portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable; adaptado para uso para inhibir el receptor de glucagón; adaptado para uso para inhibir el receptor de glucagón mediado por respuesta celular; adaptado para uso para reducir el nivel glicémico en un mamífero; adaptado para uso para tratar trastornos diabéticos y otros metabólicos

361

relacionados con glucagón en un mamífero; adaptado para uso para prevenir o tratar diabetes, obesidad, hiperglicemia, ateroesclerosis, enfermedad cardiaca isquémica, apoplejía, neuropatía, y cicatrización de heridas.

La presente invención se refiere además al uso de una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de las fórmulas I-IV, o una sal farmacéuticamente de los mismos, y un portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable; para la manufactura de un medicamento para inhibir el receptor de glucagón; para la manufactura de un medicamento para inhibir el receptor de glucagón mediado por respuesta celular; para la manufactura de un medicamento para reducir el nivel glicémico en un mamífero; para la manufactura de un medicamento para tratar trastornos diabéticos y otros metabólicos relacionados con glucagón en un mamífero; y para la manufactura de un medicamento para tratar diabetes, obesidad, hiperglicemia, ateroesclerosis, enfermedad cardiaca isquémica, apoplejía, neuropatía, y cicatrización de heridas.

La presente invención proporciona además un método para tratar las condiciones resultantes de glucagón excesivo en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que necesite de tal tratamiento un receptor de glucagón que inhibe la cantidad de una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de las fórmulas I-IV, o una sal farmacéuticamente

362

de los mismos, y un portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un método para reducir selectivamente el nivel glicémico en un mamífero; un método para inhibir la hiperglicemia en un mamífero; un método para tratar trastornos diabéticos y otros metabólicos relacionados con glucagón en un mamífero que comprende administrar a un mamífero que necesite de tal tratamiento una cantidad que inhibe el receptor de glucagón de una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de las fórmulas I-IV, o una sal farmacéuticamente de los mismos, y un portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, un compuesto de las fórmulas I-IV puede aplicarse como agentes de diagnóstico para identificar pacientes que tienen un defecto en el receptor de glucagón, como una terapia para incrementar las secreciones de ácido gástrico y para revertir la hipomovilidad intestinal debido a la administración de glucagón.

Además, una composición farmacéutica de las fórmulas I-IV puede ser útil en el tratamiento o prevención de un trastorno o enfermedad en la cual la modulación de la actividad del receptor de glucagón tiene un efecto benéfico. La presente invención proporciona además un antagonista o agonista inverso de las fórmulas I-IV el cual se caracteriza

por tener afinidad mayor para el receptor de glucagón como se compara con la afinidad para el receptor GLP-1.

Los compuestos actuales son efectivos en disminuir la glucosa en la sangre, tanto en el ayuno como en la etapa postprandial. Todavía en otra modalidad de la invención los compuestos actuales son usados para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de IGT. En una modalidad adicional de la invención los compuestos actuales son usados para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de diabetes tipo 2. Aún en una modalidad adicional de la invención los compuestos actuales son usados para la preparación de una composición farmacéutica para la eliminación o prevención de la progresión de IGT hasta diabetes tipo 2. Aún en otra modalidad de la invención los compuestos actuales son usados para la preparación de una composición farmacéutica para la eliminación o prevención de la progresión de diabetes tipo 2 que no requiere insulina hasta diabetes tipo 2 que requiere insulina. En una modalidad adicional de la invención los compuestos actuales son usados para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de diabete tipo 1. Tal tratamiento se acompaña normalmente por terapia de insulina. Aún en una modalidad adicional de la invención los compuestos actuales son usados para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de obesidad.

364

Todavía en una modalidad adicional de la invención los compuestos actuales son usados para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del metabolismo de lípidos. Todavía en otra modalidad de la invención, los compuestos actuales son usados para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una regulación de apetito o trastorno de gasto de energía. En una modalidad adicional de la invención, el tratamiento de un paciente con los compuestos actuales se combina con dieta y/o ejercicio.

Los términos generales usados en la descripción de los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente, portan su significado usual. A lo largo de la solicitud actual, los siguientes términos tienen los siguientes significados:

"GLP-1" significa péptido 1 tipo glucagón. El término "receptor de glucagón" significa uno o más receptores que interactúan específicamente con el glucagón para resultar en una señal biológica. El término "receptor GLP-1" significa uno o más receptores que interactúan específicamente con el péptido 1 tipo glucagón para resultar en una señal biológica.

El término "antagonista del receptor de glucagón" se define como un compuesto de la presente invención con la capacidad para bloquear la producción cAMP en el glucagón de respuesta. El término "agonista inverso del receptor de

glucagón" se define como un compuesto de la presente invención con la capacidad para inhibir la actividad constitutiva del receptor de glucagón. El término agonista inverso o antagonista "selectivo" significa un compuesto que tiene afinidad mayor para el receptor de glucagón como se compara con la afinidad para el receptor GLP-1.

En las fórmulas generales del presente documento, los términos químicos generales tienen su significado usual. Por ejemplo;

"Halógeno" o "halo" significa fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "alquilo", a menos que se indique de otra manera, se refiere a aquellos grupos alquilo de un número designado de átomos de carbono de ya sea una configuración saturada lineal o ramificada. "alquilo (C_1-C_3)" son uno hasta tres átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo, y los similares y formas isoméricas o ramificadas de los mismos, y opcionalmente puede substituirse con uno hasta tres halógenos o un número designado de substituyentes como se establecen en las modalidades mencionadas en la presente, "alquilo (C_1-C_7)" 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 los similares, y formas isoméricas o

ramificadas de los mismos, y opcionalmente puede substituirse con uno hasta tres halógenos o un número designado de substituyentes como se establecen en las modalidades mencionadas en la presente, y "alquilo (C_1-C_{10})" son uno hasta diez átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decilo, y los similares, y formas isoméricas o ramificadas de los mismos, y opcionalmente puede substituirse con uno hasta tres halógenos o un número designado de substituyentes como se establecen en las modalidades mencionadas en la presente. "alquilo (C_1-C_{12})" son uno hasta doce átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, nonilo, decilo, y los similares, y formas isoméricas o ramificadas de los mismos, y opcionalmente pueden substituirse con uno hasta tres halógenos o un número designado de substituyentes como se establecen en las modalidades mencionadas en la presente.

El término "cicloalquilo (C_3-C_{12})" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado que contiene uno o más anillos a partir de 3 hasta 12 átomos de carbono, típicamente 3 hasta 7 átomos de carbono opcionalmente substituido con hasta tres halógenos. Los ejemplos de cicloalquilo (C_3-C_{12}) incluyen pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y

cicloheptilo, y los similares. "cicloalquilo (C_3-C_7)" significa un anillo con tres hasta siete átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, cicloheptilo, y los similares, opcionalmente substituido con hasta tres halógenos.

El término "alcoxi (C_1-C_7)" representa un grupo alquilo de uno hasta siete átomos de carbono enlazados a través de un puente de oxígeno, tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, tert-butoxi, pentoxi, y los similares, y puede ser opcionalmente substituido con tres halógenos o un número designado de substituyentes como se establecen en las modalidades mencionadas en la presente.

Los términos "alquenilo (C_2-C_7)", "alquenilo (C_2-C_{10})", "alquilenilo (C_2-C_{10})", "alquenilo (C_2-C_{12})", o "alquilenilo (C_2-C_{12})" significa cadenas hidrocarburo del número indicado de átomos de carbono, de ya sea una configuración lineal o ramificada, que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono el cual puede ocurrir en cualquier punto a lo largo de la cadena, tales como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, vinilo, alquilo, 2-butenilo y los similares, y puede ser opcionalmente substituido con uno hasta tres halógenos o un número designado de substituyentes como se establecen en las modalidades mencionadas en la presente.

El término "cicloalquenilo (C_3-C_{12})" se refiere a un carbociclo parcialmente saturado que contiene uno o más

anillos a partir de 3 hasta 12 átomos de carbono, típicamente 3 hasta 7 átomos de carbono opcionalmente substituido con hasta tres halógenos.

El término "alquinilo (C_2-C_{12})" significa cadena de hidocarburo de dos hasta doce átomos de carbono de ya sea una configuración lineal o ramificada y tiene al menos un enlace triple carbono-carbono, el cual puede ocurrir en cualquier punto a lo largo de la cadena. El ejemplo de alquinilo es acetileno. El alquinilo como se define arriba puede ser opcionalmente substituido con hasta tres halógenos o el número designado de substituyentes como se establecen en las modalidades mencionadas en la presente.

El término "cicloalquinilo (C_8-C_{12})" se refiere a un carbociclo que contiene uno o más anillo a partir de 8 hasta 12 átomos de carbono, que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono el cual puede ocurrir en cualquier punto a lo largo de la cadena o anillo, opcionalmente substituido con hasta tres halógenos. El cicloalquinilo como se define arriba puede ser opcionalmente substituido con hasta tres halógenos o el número designado de substituyentes como se establecen en las modalidades mencionadas en la presente.

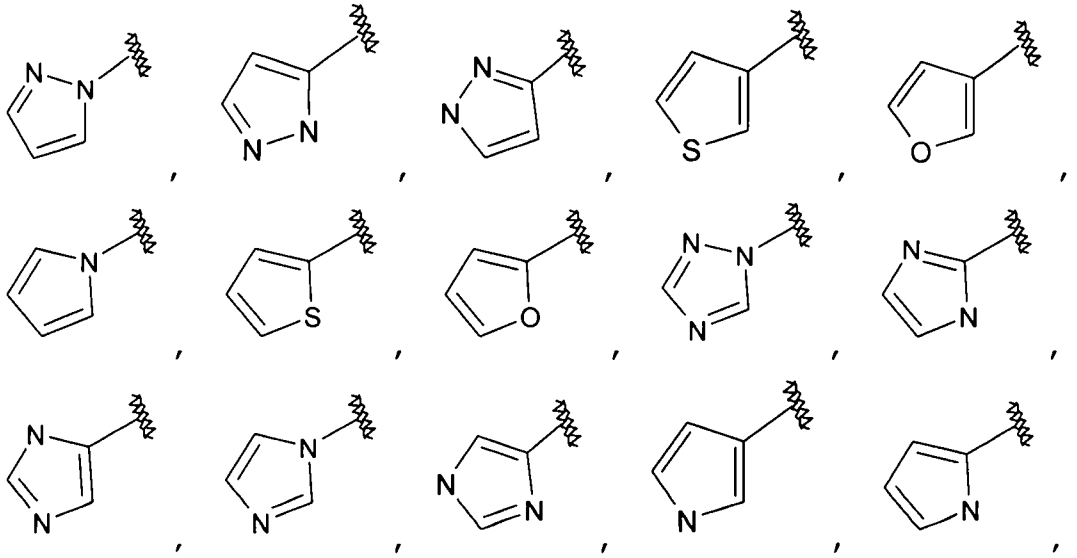
Como se usa en la presente, los términos "Arilo" o "arilo" incluye sistemas de anillo aromático carbocíclico (por ejemplo fenilo), sistemas de anillo aromático policíclico fusionado (por ejemplo naftilo y antracenilo) y

sistemas de anillo aromático fusionados a sistemas de anillo no aromático carbocíclico (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo), el cual puede contener uno o más anillos fenilo fusionados o no fusionados, e incluyen, por ejemplo, fenilo, bifenilo, 1- o 2-naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y los similares. Además, el grupo arilo puede ser no substituido o puede ser opcionalmente substituido con un número designado de substituyentes como se establecen en las modalidades mencionadas en la presente.

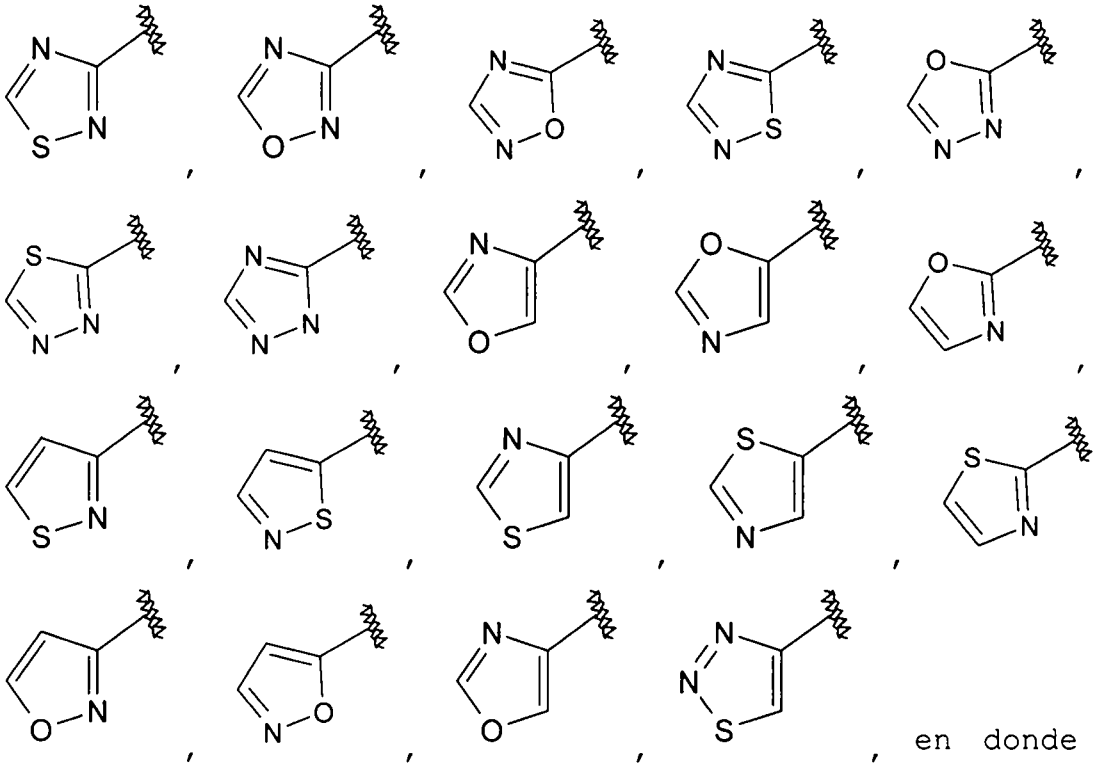
El término "ariloxi" se refiere a un grupo arilo que se liga a la molécula precursora a través de un puente de oxígeno. El término "ariloxi" incluye, pero no se limita a sistemas de anillo aromático carbocíclico (por ejemplo fenil), sistemas de anillo aromático policíclico fusionado (por ejemplo naftilo y antracenilo) y sistemas de anillo aromático fusionados a sistemas de anillo no aromático carbocíclico (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo), el cual puede contener uno o más anillos de fenilo fusionados o no fusionados, e incluyen, por ejemplo, fenilo, bifenilo, 1-o 2-naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y los similares ligados a la molécula precursora a través de un puente de oxígeno.

El término grupo "heteroarilo", como se usa en la presente, es un sistema de anillo arilo que tiene al menos un heteroátomo tales como nitrógeno, azufre u oxígeno e incluye

anillo 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 arriba puede ser opcionalmente substituido con un número designado de substituyentes como se establecen en las modalidades mencionadas en la presente. Los ejemplos de heteroarilo son, pero no se limitan a, furanilo, indolilo, tienilo (tmabién se refiere en la presente como "tiofenilo") tiazolilo, imidazolilo, isoxazoilo, oxazoilo, pirazoilo, pirrolilo, pirazinilo, piridilo, pirimidilo, pirimidinilo y purinilo, cinnolinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, quinolina, isoxazolilo, isoquinolina y los similares. El término "heteroarilo" también incluyen, pero no se limitan a lo siguiente:



371



en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace en la posición indicada para heteroarilo en la molécula precursora.

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo aril alquilo el cual se liga a la molécula precursora a través del grupo alquilo, el cual puede ser ademas opcionalmente substituido con un número designado de substituyentes como se establecen en la modalidad recitada en la presente. De forma similar, arilheteroalquilo significa un grupo arilo ligado a la molécula precursora a través del grupo heteroalquilo.

El término "acilo" se refiere a especies de alquilcarbonilo.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo no aromático el cual contiene uno o más oxígenos, nitrógenos o azufres e incluye un anillo no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 hasta 14 átomos de carbono que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, o S. "heterocicloalquilo (C_3-C_7)" se refiere a un anillo no aromático el cual contiene uno o más oxígenos, nitrógenos o azufres e incluye un anillo no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico de 3 hasta 7 átomos de carbono que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, o S.

El término "opcionalmente substituido" como se usa en la presente significa que los grupos en cuestión son ya sea no substituidos o substituidos con uno o más de los substituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión son substituidos con más de un substituyente, los substituyentes pueden ser los mismos o diferentes.

Además, cuando se usan los términos "independientemente", "independientemente son" e "independientemente seleccionados de" deberá entenderse que los grupos en cuestión pueden ser los mismos o diferentes.

El término "paciente" incluye animales humanos y no humanos, tales como animales de compañía (perros y gatos y los similares) y animales de ganado. Los animales de ganado son animales usados para producción alimenticia. Los animales rumiantes o "que mastican bolo alimenticio" tales como vacas,

toros, vaquillas, novillos, ovejas, búfalos, bisontes, cabras y antílopes son ejemplos de ganado. Otros ejemplos de ganado incluyen cerdos y aves (aves de corral) tales como pollos, patos, pavos y gansos. Todavía otros ejemplos de ganado incluyen peces, mariscos y crustáceos producidos en acuacultura. También se incluyen animales exóticos usados en la producción alimenticia tales como cocodrilos, búfalo de agua y exóticos (por ejemplo, emú, ñandú o avestruz). El paciente a tratarse es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

El término "una respuesta celular mediada por el receptor de glucagón" incluye varias respuestas por las células mamíferas para estimulación de glucagón o actividad del receptor de glucagón. Por ejemplo "respuestas celulares mediadas por el receptor de glucagón" incluyen pero no se limitan a una liberación de glucosa del hígado, u otras células, en respuesta a la estimulación de glucagón o la actividad del receptor de glucagón. Alguien experto en la técnica puede fácimente identificar otras respuestas celulares mediadas por la actividad del receptor de glucagón, por ejemplo al observar un cambio en el punto final celular de respuesta después de poner en contacto la célula con una dosis efectiva de glucagón.

Los términos "tratamiento", "tratado" y "tratar", como se usan en la presente, incluyen sus significados

generalmente aceptados, esto es, el manejo y cuidado de un paciente para el propósito de prevenir, prohibir, retardar, aliviar, aligerar, disminuir, detener, eliminar, o invertir la progresión o severidad de una enfermedad, trastorno, o condición patológica, descritos en la presente, incluyendo la mejora o alivio de síntomas o complicaciones, o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno, o condición.

"Composición" significa una composición farmacéutica y se pretende que abarque un producto farmacéutico que comprende los ingredientes activos incluyendo compuestos de las fórmulas I-IV y los ingredientes inertes que toman el portador. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición hecha al mezclar un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

El término "solvente adecuado" se refiere a cualquier solvente, o mezcla de solventes, inertes a la reacción continua que solubiliza suficientemente los reactivos para proporcionar un medio dentro del cual efectúa la reacción deseada.

El término "forma de dosis unitaria" significa unidades fisicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros animales no humanos, cada unidad contienen una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto

375

terapéutico deseado, en asociación con un portador farmacéuticamente adecuado.

Ciertos de los términos definidos pueden ocurrir más de una vez en la fórmula estructural, y durante tal presentación cada término deberá definirse independientemente uno del otro.

Como se usa en la presente, el término "estereoisómero" se refiere a un compuesto hecho de los mismos átomos enlazados por los mismos enlaces pero tiene diferentes estructuras tri-dimensionales las cuales no son intercambiables. Las estructuras tri-dimensionales se llaman configuraciones. Como se usa en la presente, el término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes de espejo no superpuestas una de la otra. El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono para el cual cuatro diferentes grupos se enlazan. 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 a solamente un centro quiral se refieren en la presente como "epímeros." Los términos "racemato," "mezcla racémica" o "modificación racémica" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros.

Los compuestos de la presente invención pueden ser quirales, y se pretende que cualesquiera enenatiómeros, como

enantiómeros separados, puros o parcialmente purificados o mezclas racémicas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la invención. Además, cuando un enlace doble o un sistema de anillo completamente o parcialmente saturado o más de un centro de asimetría o un enlace con rotación restringida se presentan, los diastereómeros de la molécula pueden formarse. Se pretende que cualesquiera diastereómeros, como los diastereómeros separados, puros o parcialmente purificados o mezclas de los mismos se incluyen 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 cualesquiera formas tautoméricas, las cuales los compuestos son capaces de formar, se incluyan dentro del alcance de la presente invención. De esta manera, como lo sabe alguien experto en la técnica, ciertos arilos pueden existir en formas tautoméricas. La invención también incluye tautómeros, enantiómeros y otros estereoisómeros de los compuestos de las fórmulas I-IV. Tales variaciones se contemplan para estar dentro del alcance de la invención.

Los términos "R" y "S" se usan en la presente como comúnmente se usan en la química orgánica para denotar la configuración especifica de un centro quiral. El término "R" (recto) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación al sentido de la manecillas del reloj de las

prioridades de grupo (del más alto hasta el segundo más bajo) cuando se ve a lo largo del enlace hacia el grupo de prioridad menor. El término "S" (siniestro) se refiere a aquella configuración de un centro con una relación en el sentido de las manecillas de prioridades de grupo (del más alto hasta el segundo más bajo) cuando se ve a lo largo del enlace hacia el grupo de prioridad menor. La prioridad de los grupos se basa en su número atómico (en orden de número atómico disminuido). Una lista parcial de prioridades y una discusión de estereoquímica se contiene en "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J.H. Fletcher, et al., eds., 1974) en las páginas 103-120.

La designación "  " se refiere a un enlace que sobresale hacia afuera del plano de la página. La designación "  " se refiere a un enlace que sobresale hacia adentro del plano de la pagina. La designación "  " se refiere a un enlace en donde la estereoquímica no se define.

Los compuestos de las fórmulas I-IV, cuando existen como una mezcla diastereomérica, pueden ser separados en pares diastereoméricos de enantiómeros mediante, por ejemplo, cristalización fraccional de un solvente adecuado, por ejemplo metanol o acetato de etilo o una mezcla de los mismos. El par de enantiómeros de esta manera obtenidos pueden ser separados en estereoisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo por el uso de un ácido

ópticamente activo como un agente resuelto. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de las fórmulas I-IV puede ser obtenido por síntesis estereospecífica usando materiales de partida ópticamente 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 cuando se compara uno con el otro. Un método conveniente de expresar el enriquecimiento enantiomérico realizado 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. De esta manera, si la relación inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como se presenta en una mezcla racémica, y un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una relación final de 70:30 se alcanza, 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 ee mayor que 90% se prefiere, un ee mayor que 95% es más preferido y un ee mayor que 99% es especialmente más preferido. El enriquecimiento enantiomérico se determina fácilmente por alguien experto en

la técnica usando técnicas y procedimientos estándar, tales como cromatografía líquida de alta resolución o gas con una columna quiral. La elección de la columna quiral apropiada, eluyente y condiciones necesarias para efectuar la separación del par enantiomérico está bien dentro del conocimiento de alguien de experiencia ordinaria en la técnica. Además, los estereoisómeros específicos y enantiómeros de compuestos de las fórmulas I-IV pueden prepararse por alguien de experiencia ordinaria en la técnica utilizando técnicas y procesos bien conocidos, tales como aquellos descritos por 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), y Solicitud de Patente Europea No. EP-A-838448, publicada en Abril 29, 1998. Los ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o cromatografía quiral.

En general, el término "farmacéutico" cuando se usa como un adjetivo significa substancialmente no tóxico para organismos vivos. Por ejemplo, el término "sal farmacéutica" como se usa en la presente, se refiere a sales de los compuestos de las fórmulas I-IV las cuales son substancialmente no tóxicas para organismos vivos. Ver, *por ejemplo,* Berge, S.M, Bighley, L.D., and Monkhouse, D.C., "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 66:1, 1977. La

presente invención tambien abarca sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos actuales. Tales sales incluyen sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, sales de metal farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y amonio alquilado. También se pretenden como sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, cualesquiera hidratos que los compuestos actuales son capaces de formar. Además, las sales farmacéuticamente aceptables comprenden sales de aminoácidos básicas tales como lisina, arginina y ornitina. Las sales farmacéuticas típicas incluyen aquellas sales preparadas por de los compuestos de las fórmulas I-IV con un ácido inorgánico u orgánico o base. Tales sales son conocidas como sales de adición ácida o adición de base respectivamente. Estas sales farmacéuticas frecuentemente aumentan las características de solubilidad comparadas con el compuesto de las cuales se derivan, y de esta manera a menudo más afines para la formulación como líquidos o emulsiones.

El término "sal de adición ácida" se refiere a una sal de un compuesto de las fórmulas I-IV preparada por reacción de un compuesto de las fórmulas I-IV con un ácido orgánico o mineral. Para ejemplificación de sales de adición ácida farmacéuticas ver, *por ejemplo,* Berge, S.M, Bighley, L.D., and Monkhouse, D.C., *J. Pharm. Sci.*, 66:1, 1977. Ya que los compuestos de esta invención pueden ser básicos por naturaleza, en consecuencia se hace reaccionar con cualquiera

de un número de ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición ácida farmacéuticas.

Las sales de adición ácida pueden obtenerse como los productos directos de la síntesis de compuesto. En lo alternativo, la base libre puede disolverse en un solvente adecuado que contiene el ácido apropiado, y la sal se aisla por evaporación del solvente o se separa de otra manera de la sal o solvente.

Los ácidos comúnmente empleados para formar sales de adición ácida son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y los similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido *p*-toluensulfónico, ácido etansulfónico, ácido metansulfónico, ácido oxálico, ácido *p-bromo*fenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido acético y los similares. Las sales de adición ácida farmacéuticas preferidas son aquellas formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, y ácido sulfúrico, y aquellas formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maléico, ácido tartárico, y ácido metansulfónico. Los ejemplos de tales sales farmacéuticamente aceptables de esta manera son el sulfato, pirosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, fosfato monoácido, fosfato diácido, metafosfato,

pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, 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, xilensulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β-hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metansulfonato, propansulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, mandelato y los similares.

El experto en la técnica deberá apreciar que algunos compuestos de las fórmulas I-IV pueden ser ácidos en su naturaleza y en consecuencia hacerse reaccionar con cualquiera de un número de bases inorgánicas y orgánicas para formar las sales de adición de base farmacéuticas. El término "sal de adición de base" se refiere a una sal de un compuesto de las fórmulas I-IV preparada por reacción de un compuesto of Fórmula I, II, o III con una base mineral u orgánica. Para ejemplificación de sales de adición de base farmacéuticas ver, *por ejemplo,* Berge, S.M, Bighley, L.D., and Monkhouse, D.C., *J. Pharm. Sci.*, 66:1, 1977. Las bases comúnmente empleadas para formar sales de adición de base farmacéuticas son bases inorgánicas, tales como hidróxidos de metales

alcalinotérreos o alcalinos o de amonio, carbonatos, bicarbonatos, y los similares. Tales bases útiles en la preparación de sales de esta invención de esta manera 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 los similares. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticas son el aluminio, litio, potasio, sodio, calcio, magnesio, metilamino, dietilamino, etilen diamino, ciclohexilamino, y sales de etanolamino, y los similares de un compuesto de las fórmulas I-IV. Las formas de sal de potasio y sodio son particularmente preferidas. La presente invención también contempla sales de adición de base farmacéuticas de compuestos de las fórmulas I-IV.

Las sales farmacéuticas de la invención son típicamente formadas al hacer reaccionar un compuesto de las fórmulas I-IV con una cantidad equimolar o en exceso del ácido o base. Los reactivos se combinan generalmente en un solvente mutuo tales como dietiléter, tetrahidrofurano metanol, etanol, isopropanol, benceno, y los similares paras sales de adición ácida, o agua, un alcohol o un solvente clorinado tal como diclorometano para sales de adición de base. Las sales normalmente precipitan de la solución dentro de alrededor de una hora hasta alrededor de

diez días y pueden aislarse por filtración u otros métodos convencionales.

Deberá reconocerse que el contraión particular que forma una parte de cualquier sal de esta invención no es de naturaleza crítica, con tal de que la sal como un todo sea farmacológicamente aceptable y mientras que el contraión no contribuya a cualidades no deseadas a la sal como un todo.

Los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con solventes de peso molecular inferior estándar usando métodos bien conocidos para la persona experta en la técnica. Tales solvatos también se contemplan como que están dentro del alcance de la presente invención.

La invención también abarca profármacos de los compuestos actuales, los cuales en administración experimentan conversión química por procesos metabólicos antes de volverse substancias farmacológicamente activas. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos actuales, los cuales se convierten fácilmente *in vivo* dentro de un compuesto de la presente invención. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármaco adecuados se describen, por ejemplo en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

En un aspecto adicional de la invención los compuestos actuales se administran en combinación con una

o más substancias activas adicionales en cualesquiera relaciones adecuadas. Tales substancias activas adicionales pueden may por ejemplo seleccionarse de antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, agentes para el tratamiento de complicaciones resultante de o asociadas con diabetes y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos resultando de o asociados con la obesidad. La siguiente lista establece diversos grupos de combinaciones. Se entenderá que cada uno de los agentes nombrados pueden ser combinados con otros agentes nombrados para crear combinaciones adicionales.

De esta manera, en una modalidad adicional de la invención los compuestos actuales pueden administrarse en combinación con uno o más antidiabéticos.

Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen insulina, análogos de insulina y derivados tales como aquellos descritos en EP 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo des $N^{\varepsilon B29}$-tetradecanoil (B30) de insulina humana, EP 214 826 y EP 705 275 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo Asp^{B28} de insulina humana, US 5,504,188 (Eli Lilly), por ejemplo Lys^{B28} Pro^{B29} de insulina humana, EP 368 187 (Aventis), por ejemplo Lantus®, las cuales se incorporan en la presente para referencia, GLP-1 y derivados de GLP-1 tales como aquellos descritos en WO 98/08871 (Novo

3986

Nordisk A/S), los cuales se incorporan en la presente para referencia, así como agentes hipoglicémicos oralmente activos.

Los agentes hipoglicémicos oralmente activos preferiblemente comprenden imidazolinas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, sensibilizadores de insulina, secretagogos 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 del canal de potasio tales como aquellos descritos en WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S) los cuales se incorporan en la presente para referencia, o mitiglinida, o un bloqueador de canal de potasio, tales como BTS-67582, nateglinida, antagonistas de glucagón tales como aquellos descritos en WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S and Agouron Pharmaceuticals, Inc.), los cuales se incorporan en la presente para referencia, antagonistas GLP-1, inhibidores DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV), inhibidores de PTPasa (proteína de tirosina fosfatasa), inhibidores de enzimas hepáticas involucradas en la estimulación de gluconogénesis y/o glicogenólisis, moduladores de la absorción de glucosa, activadores de glucocinasa (GK) tales como aquellos descritos en WO 00/58293, WO 01/44216, WO 01/83465, WO

2007

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), las cuales se incorporan en la presente para referencia, inhibidores GSK-3 (glicogen sintasa cinasa-3), compuestos que modifican el metabolismo del lípido tales como agentes antilipidémicos tales como inhibidores de HMG CoA (estatinas), compuestos de ingesta alimenticia inferior, ligandos PPAR (receptor activado por el proliferador de Peroxisoma) incluyendo los agonistas PPAR-alfa, PPAR-gamma y subtipos PPAR-delta, y RXR (receptor X de retinoide), tales como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.

En otra modalidad, los compuestos actuales se administran en combinación con insulina o un análogo o derivado de insulina, tales como des $N^{\varepsilon B29}$-tetradecanoilo (B30) de insulina humana, insulina humana Asp^{B28}, Lys^{B28} Pro^{B29} de inslina humana, Lantus®, o una preparación de mezcla que comprende uno o más de estos.

En una modalidad adicional de la invención los compuestos actuales se administran en combinación con una sulfonilurea tales como glibenclamida, glipizida, tolbautamida, cloropamidem, tolazamida, glimeprida, glicazida y gliburida.

En otra modalidad de la invención los compuestos actuales se administran en combinación con una biguanida por ejemplo metformina.

Aún en otra modalidad de la invención los compuestos actuales se administran en combinación con una meglitinida por ejemplo repaglinida o nateglinida.

Todavía en otra modalidad de la invención los compuestos actuales se administran en combinación con un sensibilizador de insulina de tiazolidindiona 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), las cuales se incorporan en la presente para referencia.

Todavía en otra modalidad de la invención los compuestos actuales pueden administrarse en combinación con un sensibilizador de insulina por ejemplo tales 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 tales 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), las cuales se incorporan en la presente para referencia.

En una modalidad adicional de la invención los compuestos actuales 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 actuales 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.

Aún en otra modalidad de la invención los compuestos actuales pueden administrarse en combinación con nateglinida.

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

Todavía en otra modalidad de la invención los compuestos actuales se administran en combinación con compuestos que disminuyen la ingesta alimenticia.

En otra modalidad de la invención, los compuestos actuales se administran en combinación con más de uno de los compuestos antes mencionados por ejemplo en combinación con metformina y una sulfonilurea tales 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 adicional de la invención los compuestos actuales pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antiobesidad o agentes reguladores del apetito.

Tales agentes pueden seleccionarse del grupo que consiste de agonistas CART (transcripto regulado por anfetamina de cocaína), antagonistas NPY (neuropéptido Y), agonistas MC4 (melanocortina 4), agonistas MC3 (melanocortina 3), antagonistas de orexina, agonistas de TNF (factor de necrosis de tumor), agonistas CRF (factor de liberación de corticotropina), antagonistas CRF BP (proteína enlazada al factor de liberación de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas β3

adrenérgicos tales como agonistas CL-316243, AJ-9677, GW-0604, LY362884, LY377267 o AZ-40140 MSH (hormona estimulada por melanocito), antagonistas MCH (hormona concentrada por melanocito), agonistas CCK (colecistocinina), inhibidores de la reabsorción de serotonina tales como fluoxetina, seroxat o citalopram, serotonina e inhibidores de la reabsorción de noradrenalina, compuestos noradrenérgicos y de serotonina mezclados, agonistas 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas galanina, hormona de crecimiento, factores de crecimiento tales como prolactin o placental lactogeno, compuestos que liberan la hormona de crecimiento, agonistas TRH (hormona que libera la tireotropina), moduladores UCP 2 o 3 (proteína no acoplada 2 ó 3), agonistas de leptina, agonistas DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores PPAR (receptor activado por el proliferador de peroxisoma), moduladores RXR (receptor X de retinoide), agonistas TR β, inhibidores AGRP (proteína relacionada del agutí), antagonista de H3 histamina, antagonistas de opioides (tales como naltrexona), exendina 4, GLP-1 y factor neurotrófico ciliar (tales como axocina), antagonistas del receptor canabinoide por ejemplo CB-1 (tales como rimonabant).

En otra modalidad el agnete antiobesidad es dexamfetamina o anfetamina.

En otra modalidad el agente antiobesidad es leptina.

En otra modalidad el agente antiobesidad es fenfluramina o exfenfluramina.

Todavía en otra modalidad el agente antiobesidad es sibutramina.

En una modalidad adicional el agente antiobesidad es orlistat.

En otra modalidad el agente antiobesidad es mazindol o fentermina.

Todavía en otra modalidad el agente antiobesidad es fendimetrazina, dietilpropiona, fluoxetina, bupropiona, topiramato o ecopipam.

Además, los compuestos actuales pueden administrarse en combinación con uno o más agentes antihipertensivos. Los ejemplos de agentes antihipertensivos son bloqueadores β tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores SCE (enzima que se convierte a angiotensina) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, quinapril y ramipril, bloqueadores del canal de calcio tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamil, y bloqueadores α tales como doxazosina, urapidil,

prazosina y terazosina. Puede hacerse referencia además a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con inhibidores FAS.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con desacopladores químicos, inhibidor de lipasa sensible a la hormona, imidazolinas, inhibidores de deshidrogenasa 11-β-hidroxiesteroide, activador de lipoproteína lipasa, activadores AMPK, fármacos inmunosupresivos, nicotinamida, ASIS, anti-andrógenos o inhibidores carboxipeptidasa.

Se entenderá que cualquier combinación adecuada de los compuestos de acuerdo a la invención con dieta y/o ejercicio, uno o más de los compuestos mencionados arriba y opcionalmente uno o más de otras substancias activas se consideran para estar dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de las fórmulas I-IV pueden prepararse por alguien experto en la técnica siguiente una variedad de procedimientos, algunos de los cuales se ilustran el os procedimientos y esquemas de reacción establecidos a continuación. El orden particular de etapas requeridas para producir los compuestos de las fórmulas I-IV se dependiente del compuesto particular se sintetizan, el compuesto de partida, y la estabilidad relativa de las porciones

395

substituidas. Los reactivos o materiales de partida están fácilmente disponibles para alguien experto en la técnica, y al grado de que no estén comercialmente disponibles, se sintetizan fácilmente por alguien experto en la técnica siguiendo procedimientos estándar comúnmente empleados en la técnica, junto con los diversos procesos y esquemas establecidos a continuación.

Los siguientes esquemas de reacción, preparaciones, ejemplos y procedimientos se proporcionan para describir mejor la práctica de la presente invención y no deberán interpretarse de ninguna manera como que limitan el alcance de los mismos. Aquella persona experta en la técnica reconocerá que las diversas modificaciones pueden hacerse mientras no se aparten del espíritu y alcance de la invención. Todas las publicaciones mencionadas en la especificación indican el nivel de aquellas personas expertas en la técnica para las cuales esta invención pertenece.

El tiempo óptimo para llevar a cabo las reacciones de los esquemas de reacción, preparaciones, ejemplos y procedimientos pueden determinarse al monitorear el progreso de la reacción por medio de técnicas cromatográficas convencionales. Además, se prefiere efectuar las reacciones de la invención bajo una atmósfera inerte, tales como, por ejemplo, argón, o, particularmente, nitrógeno. La elección del solvente es generalmente no crítica con tal de que el

solvente empleado sea inerte a la reacción experimentada y solubiliza suficientemente los reactivos para efectuar la reacción deseada. Los compuestos son preferiblemente aislados y purificados antes de su uso en reacciones posteriores. Algunos compuestos pueden cristalizarse de la solución de reacción durante su formación y luego se recolectan por filtración, o el solvente de reacción puede removerse por extracción, evaporación, o decantación. Los intermediarios y productos finales de las fórmulas I-IV pueden además purificarse, si se desea por técnicas comunes tales como recristalización o cromatografía sobre soportes sólidos tales como gel de sílice o alúmina.

La persona experta en la técnica apreciará que no todos los substituyentes son compatibles con todas las condiciones de reacción. Estos compuestos pueden protegerse o modificarse a un punto conveniente en la síntesis por métodos bien conocidos en la técnica.

Los términos y abreviaturas usadas en los esquemas de reacción, Preparaciones, Ejemplos y procedimientos actuales, tienen su significado normal a menos que se designe de otra manera. Por ejemplo, como se usa en la presente, los siguientes términos tienen el significado indicado: "eq" se refiere a equivalentes; "N" se refiere a normal o normalidad, "M" se refiere a molar o molaridad, "g" se refiere a gramo o gramos, "mg" se refiere a miligramos; "L" se refiere a

397

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; "CCD" se refiere a cromatografía de capa delgada; "CLAR" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución; "R_f" se refiere a factor de retención; "R_t" se refiere a tiempo de retención; "δ" se refiere a partes por millón hacia abajo de tetrametilsilano; "EM" se refiere a espectrometría de masas, masa observada indica (M+1) a menos que se indique de otra manera. "EM(FD)" se refiere a espectrometría de masas de desorción de campo, "EM(IS)" se refiere a espectrometría de masas de rocío de ión, "EM(FIA)" se refiere a espectrometría de masas de análisis de inyección de flujo, "EM(FAB)" se refiere a espectrometría de masas de bombardeo de átomos rápidos, "EM(EI)" se refiere a espectrometría de masas de impacto de electrón, "EM(ES)" se refiere a espectrometría de masas de rocío de electrón, "UV" se refiere a espectrometría ultravioleta, "^{1}H RMN" se refiere a espectrometría de resonancia magnética nuclear de protón. Además, "IR" se refiere a espectrometría infrarroja, y las máximas de absorción enlistadas para los espectros IR son solamente

398

aquellas de interés y no todos los observados máximos. "TA" se refiere a temperatura ambiente.

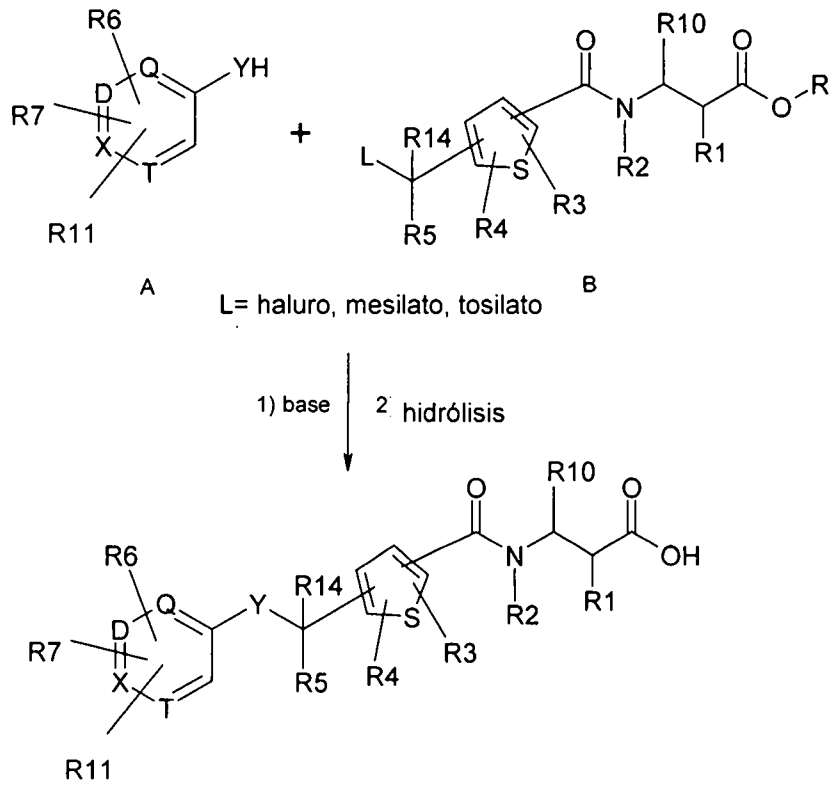
El espectro infrarrojo se registra en un espectrómetro Perkin Elmer 781. El espectro ^{1}H RMN se registra en un espectrómetro Varian 400 MHz a temperatura ambiente. Los datos se reportan como sigue: giro químico en ppm de tetrametilsilano estándar interno en la escala δ, integración de multiplicidad (b = amplio, s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruple, qn = quinteto y m = multiplete), constante de acoplamiento (Hz) y asignación. ^{13}C RMN se registran en un espectrómetro Varian 400 MHz a temperatura ambiente. Los giros químicos se reportan en ppm de tetrametilsilano en la escala δ, con la resonancia de solvente empleado como el estándar interno ($CDCl_3$ a 77.0 ppm y DMSO-d_6 a 39.5 ppm). Los análisis de combustión se llevan a cabo por Eli Lilly & Company Microanalytical Laboratory. Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron en espectrómetros VG ZAB 3F o VG 70 SE. La cromatografía de capa delgada analítica se lleva a cabo en un reactivo EM 0.25 mm de gel de sílice 60-F placas. La visualización se realiza con luz UV.

ESQUEMAS DE REACCION GENERALES

Los compuestos de la presente invención se han formado como se describe especialmente en los ejemplos. Además, muchos compuestos se preparan más generalmente usando a) alquilación de un alcohol, fenol o tiofenol con un haluro, b) un protocolo Mitsunobu (O. Mitsunobu, 1981 Synthesis, p1), y c) otros métodos conocidos para personas expertas en la técnica. Los métodos de síntesis alternativos también pueden ser efectivos y conocidos para los expertos en la técnica.

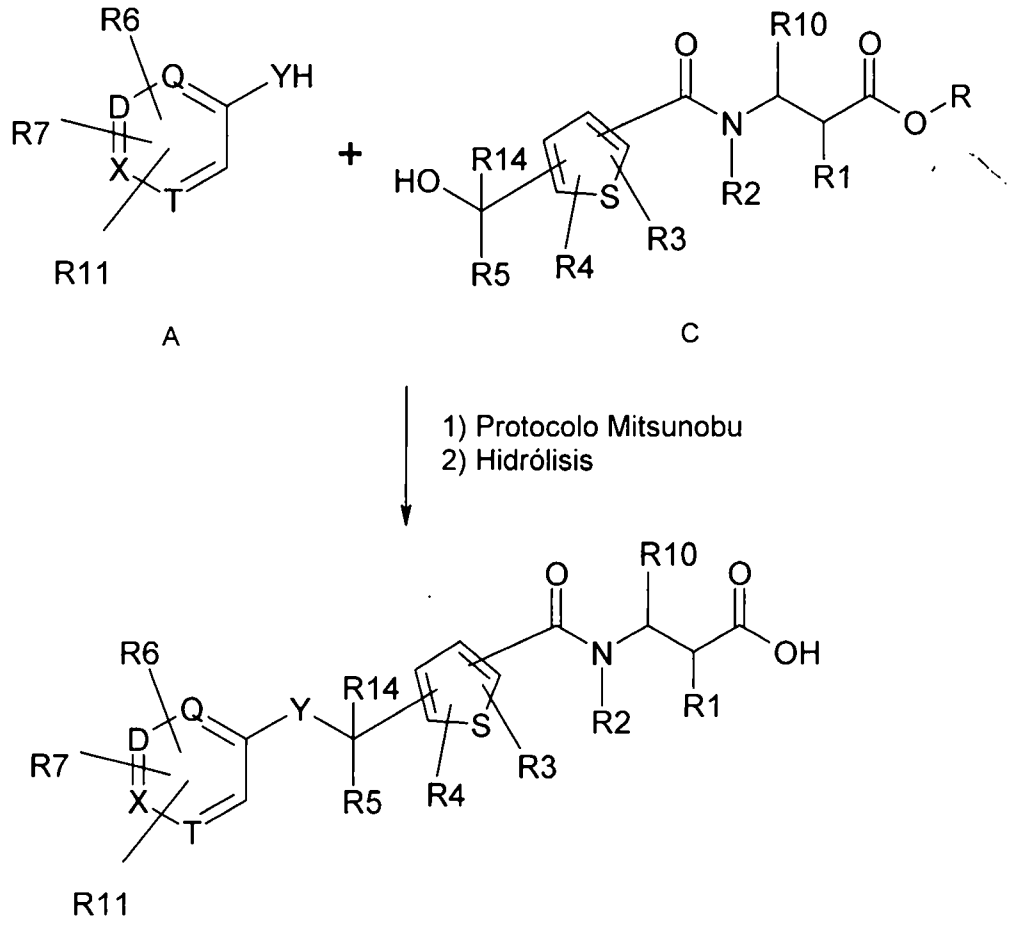
Por ejemplo, un intermediario tipo A se alquila con un agente alquilante B en presencia de una base (por ejemplo NaH, K_2CO_3, Cs_2CO_3 etc.). La hidrólisis en presencia de NaOH acuoso o LiOH da el producto ácido.

Esquema de reacción GZ1



Alternativamente, un intermediario tipo A se acopla con un alcohol C bajo condiciones de reacción Mitsunobu (DEAD/PPh_3, ADDP/PBu_3 etc.). La hidrólisis en presencia de NaOH acuosos o LiOH da el producto deseado:

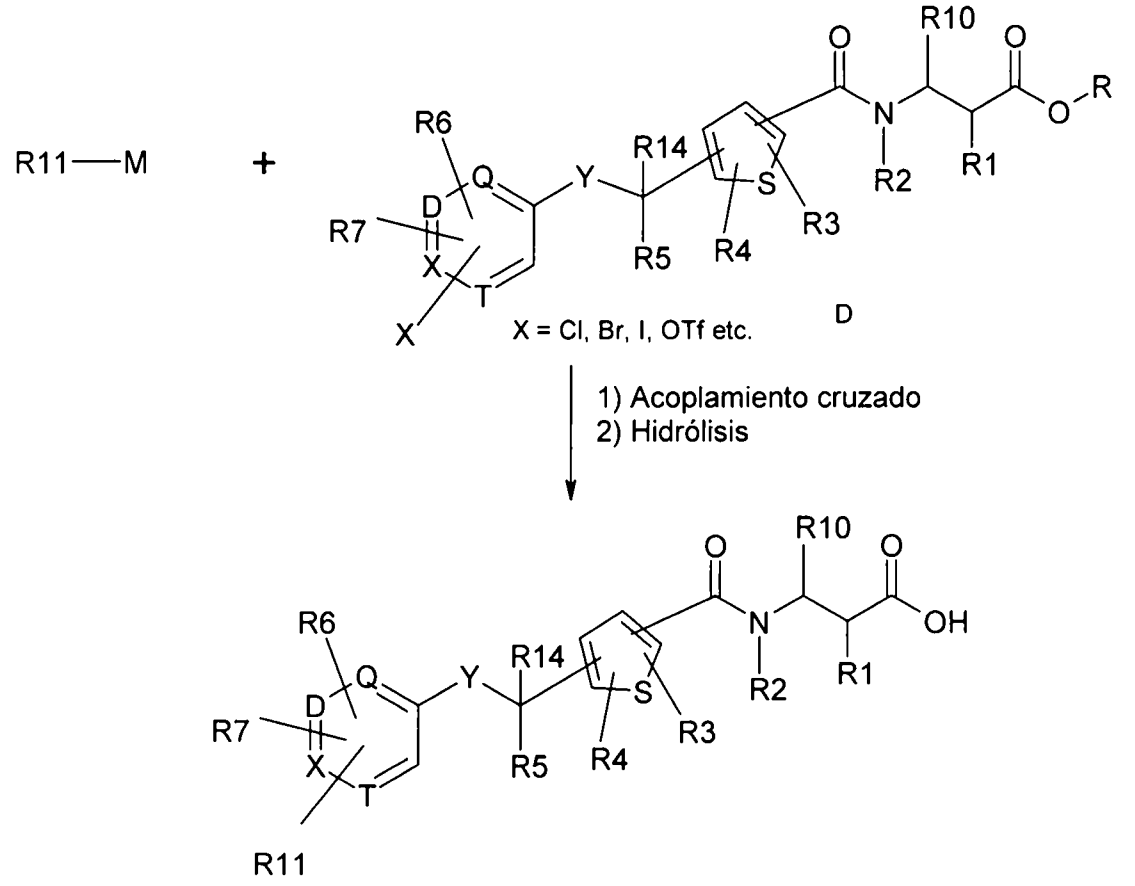
Esquema de reacción GZ2



Bajo ciertas circunstancias, la secuencia sintética puede alterarse, donde un intermediario tipo D se acopla con un ácido aril borónico o éster bajo condiciones de reacción Suzuki (catalizador Pd, base). La hidrólisis en presencia de

NaOH acuoso o LiOH da el producto ácido. Si Y = S entonces el tiofenol A también puede acoplarse al alcohol C usando yoduro de zinc.

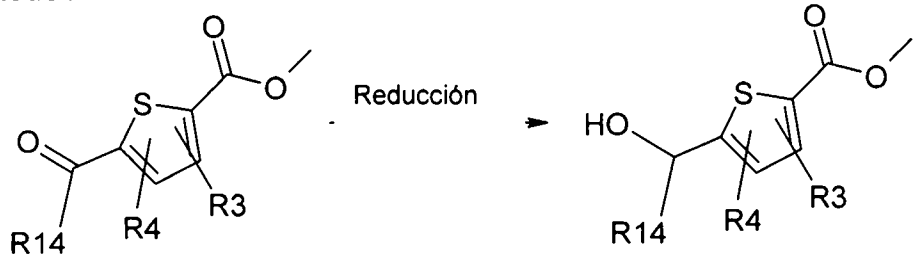
Esquema de reacción GZ3



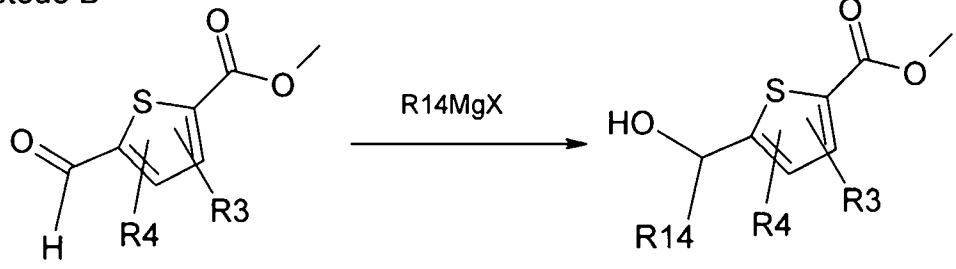
Los intermediarios de alcohol C pueden hacerse por A) reducción de la cetona con o sin auxiliar quiral o B) alquilación de aldehído con un reactivo organometálico, por ejemplo reactivo Grignard, o por C) alquilación directa del tiofeno.

Esquema de reacción GZ4

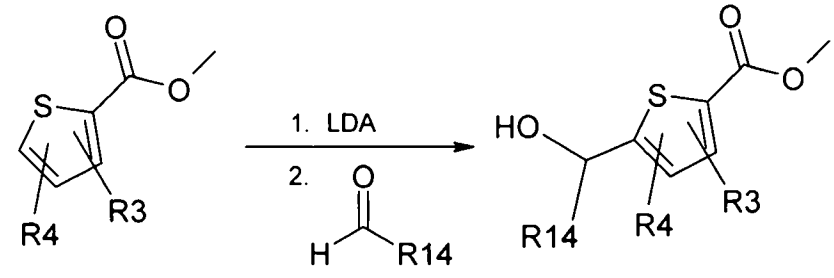
Método A



Método B

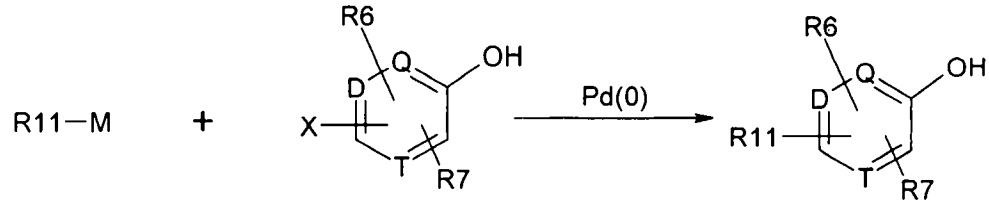


Método C



Los análogos de biaril fenol pueden hacerse por una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio:

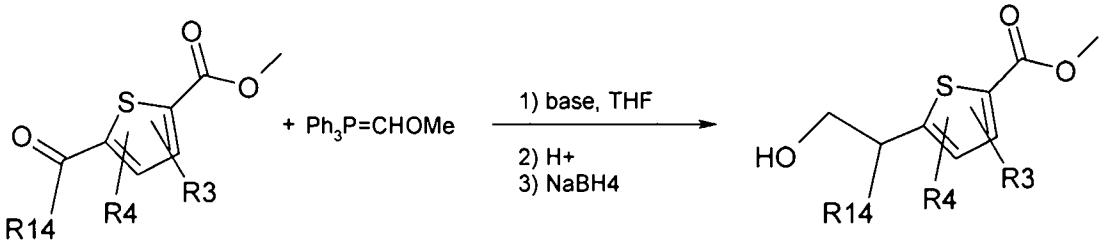
Esquema de reacción GZ5



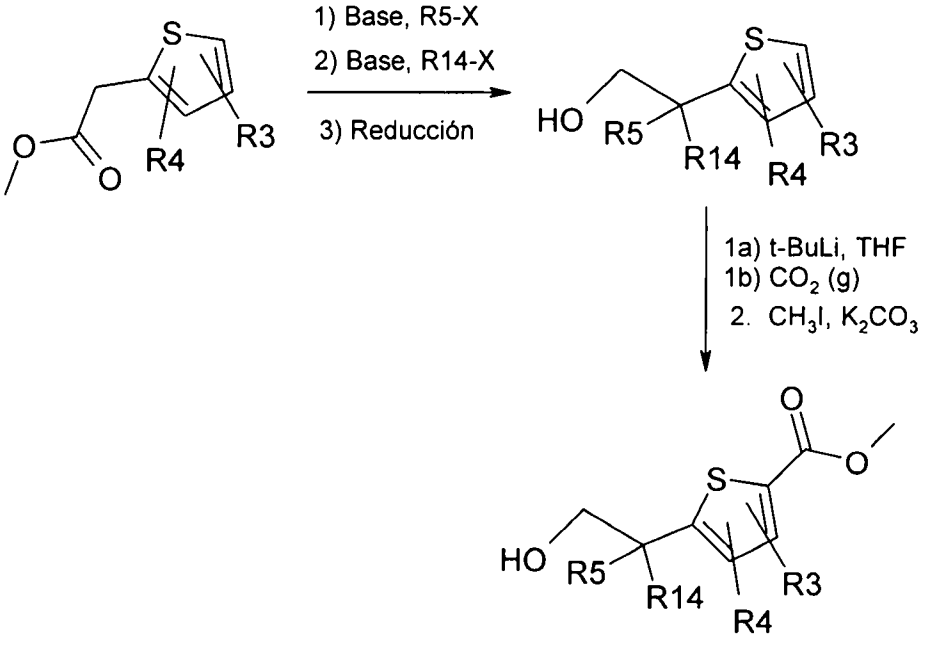
M = $B(OR')_2$, SnR'_4

Una reacción Wittig se usa para análogos de alcohol homobencílicos como se muestra en el esquema de reacción GZ6:

Esquema de reacción GZ6



Alternativamente, los analógos de alcohol homobencílicos disubstituidos geminales pueden sintetizarse por bisalquilación del éster de tiofeno y reducción de hidruro de diisobutilaluminio posterior (Dibal-H) al alcohol. La litiación del tiazol se realiza usando *tert*-butil litio. El anión resultante se atrapa con dióxido de carbono y luego se esterifica para proporcionar el análogo homobencílico disubstituido.



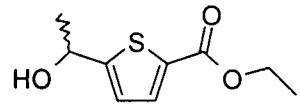
Los productos enantioméricos puros se preparan ya sea a través de A) cromatografía quiral o B) acoplamiento Mitsunobu entre un fenol o tiofenol y un alcohol quiral que puede prepararse usando los métodos conocidos en la técnica.

PREPARACIONES Y EJEMPLOS

Los ejemplos proporcionados en la presente son ilustrativos de la invención y no se pretenden que limiten el alcance de la invención reivindicada de ninguna manera.

Preparación 1

Éster de metilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-etil)-tiofen-2-carboxílico



Etapa A

Éster de metilo del ácido 5-Acetil-tiofen-2-carboxílico

Una solución de ácido 5-acetil-tiofen-2-carboxílico (1 g, 5.88 mmol) en DMF (24 mL) se trata con carbonato de potasio (813 mg, 5.88 mmol), luego yodometano (0.368 mL, 5.88 mmol), y se agita durante 60 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se hace ácida y se extrae en acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan, se filtran, y se concentran, luego se toman en acetato

2005

de etilo, se lavan con carbonato de potasio saturado acuoso, se secan, se filtran y se concentran para dar éster de metilo del ácido 5-acetil-tiofen-2-carboxílico (653 mg).

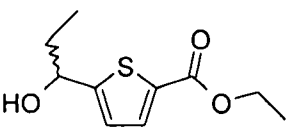
Etapa B

Éster de metilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-etil)-tiofen-2-carboxílico

Una solución de éster de metilo del ácido 5-acetil-tiofen-2-carboxílico (650 mg, 3.53 mmol) en THF (35 mL) se enfría hasta 0°C bajo N_2, se trata con borohidruro de sodio (54 mg, 1.44 mmol), se calienta hasta temperatura ambiente, y se agita durante la noche. La reacción se apaga con solución amortiguadora acuosa (pH = 7), y se extrae en acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan, se filtran, y se concentran. El producto crudo se aplica al gel de sílice y se eluye usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 60% para dar el compuesto del título (535 mg).

Preparación 2

Éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-propil)-tiofen-2-carboxílico



Etapa A

Éster de etilo del ácido 5-Formil-tiofen-2-carboxílico

Una solución de diisopropilamina (0.588 mL, 60 mmol) en THF (20 mL) bajo N_2 se enfría hasta -78°C y se trata con n-butillitio (2.5 M en hexanos, 1.66 mL). La mezcla luego se calienta hasta 0°C durante 10 min, se enfría de regreso hasta -78°C, se trata gota a gota con una solución de éster de etilo del ácido tiofen-2-carboxílico (0.5 g, 3.2 mmol) en THF (12 mL), y se agita 5 min. La N,N-dimetilformamida (0.324 mL, 4.16 mmol) luego se agrega, y la reacción se permite calentar hasta temperatura ambiente, mientras se agita durante la noche. La solución amortiguadora acuosa (pH = 7) se agrega, y el producto se extrae en acetato de etilo (3×). Las capas orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran. El residuo resultante se aplica al gel de sílice y se eluye usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 40% para dar éster de etilo del ácido 5-formil-tiofen-2-carboxílico (325 mg).

Etapa B

Éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-propil)-tiofen-2-carboxílico

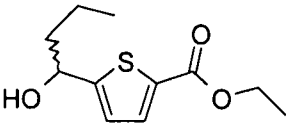
Una solución de éster de etilo del ácido 5-formil-tiofen-2-carboxílico (136 mg, 0.739 mmol) en THF (7.4 mL) bajo N_2 se enfría hasta 0°C, se trata con bromuro de etilmagnesio (3.0 M en Et_2O, 0.271 mL, 0.813 mmol), se permite calentar hasta temperatura

ambiente, y se agita durante la noche. La reacción luego se hace ácida, se extrae en acetato de etilo (2×), se seca, se filtra y se concentra. El residuo resultante se aplica al gel de sílice y se eluye usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 40% para dar el compuesto del título (81 mg).

Los siguientes compuestos se hacen en una manera substancialmente similar:

Preparación 3

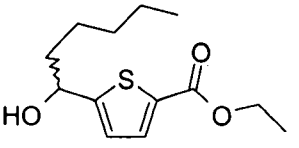
Éter de etilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-butil)-tiofen-2-carboxílico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en la Preparación 2 usando éster de etilo del ácido 5-formil-tiofen-2-carboxílico y bromuro de *n*-propil magnesio como los materiales de partida.

Preparación 4

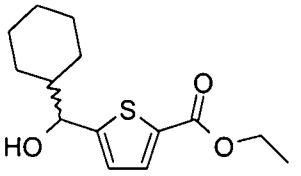
Éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-hexil)-tiofen-2-carboxílico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en la Preparación 2 usando éster de etilo del ácido 5-formil-tiofen-2-carboxílico y bromuro de *n*-pentil magnesio como los materiales de partida.

Preparación 5

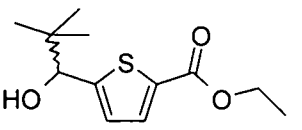
Éster de etilo del ácido (R,S)-5-(Ciclohexil-hidroxi-metil)-tiofen-2-carboxílico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en la Preparación 2 usando éster de etilo del ácido 5-formil-tiofen-2-carboxílico y bromuro de ciclohexil magnesio como los materiales de partida.

Preparación 6

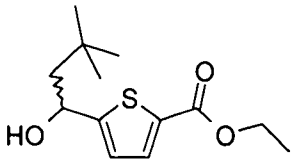
Éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-2,2-dimetil-propil)-tiofen-2-carboxílico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en la Preparación 2 usando éster de etilo del ácido 5-formil-tiofen-2-carboxílico y cloruro de *t-butil* magnesio cloruro como los materiales de partida.

Preparación 7

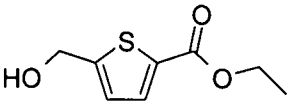
Éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-3,3-dimetil-butil)-tiofen-2-carboxílico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en la Preparación 2 usando éster de etilo del ácido 5-formil-tiofen-2-carboxílico y cloruro *neo*-pentil magnesio como los materiales de partida.

Preparación 8

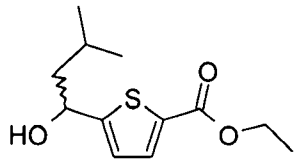
Éster de etilo del ácido 5-Hidroximetil-tiofen-2-carboxílico



Este material es el subproducto de la Preparación 2, Etapa B.

Preparación 9

Éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-3-metil-butil)-tiofen-2-carboxílico

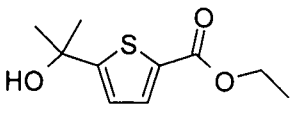


1210

Una solución de diisopropilamina (8.55 mL, 60 mmol) en THF (350 mL) bajo N_2 se enfría hasta -78°C y se trata con n-butillitio (2.5 M en hexanos, 24 mL). La mezcla luego se calienta hasta 0°C durante 10 min, se enfría de regreso hasta -78°C, se trata gota a gota con una solución de éster de etilo del ácido tiofen-2-carboxílico (7.8 g, 50 mmol) en THF (150 mL), y se agita 5 min. El 3-Metil-butiraldehído (6.48 mL, 60 mmol) luego se agrega, y la reacción se permite calentar hasta temperatura ambiente, mientras se agita durante la noche. La solución amortiguadora acuosa (pH = 7) se agrega, y el producto se extrae en acetato de etilo (3×). Las capas orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran. El residuo resultante se aplica al gel de sílice y se eluye usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 60% para dar el compuesto del título (8.03 g).

Preparación 10

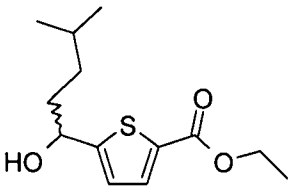
Éster de etilo del ácido 5-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-tiofen-2-carboxílico



Este compuesto se hace substancialmente como se describe para la Preparación 9.

Preparación 11

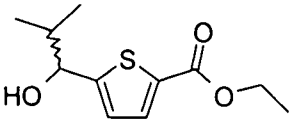
Éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-4-metil-pentil)-tiofen-2-carboxílico



Una solución de éster de etilo del ácido 5-formil-tiofen-2-carboxílico (444 mg, 2.61 mmol) en THF (26 mL) bajo N_2 se enfría hasta -10°C, se trata con dietil eterato de trifluoruro de boro (0.033 mL, 0.26 mmol) y bromuro de 3-metilbutilzinc (0.5 M solución en THF, 2.87 mmol, 5.73 mL), se permite calentar hasta temperatura ambiente, y se agita durante la noche. La reacción luego se hace ácida, se extrae en acetato de etilo (2×), se seca, se filtra y se concentra. El residuo resultante se aplica a gel de sílice y se eluye usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 50% para dar el compuesto del título (204 mg).

Preparación 12

Éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-2-metil-propil)-tiofen-2-carboxílico

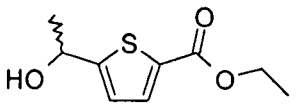


Una solución de *i*-Pr_2NH (1.26 mL, 9.20 mmol) en THF (35 mL) a -78 °C se trata con *n*-BuLi (5.6 mL, 1.6M, 9.0 mmol) durante el curso de 3 minutos. La solución se calienta hasta temperatura ambiente durante 10 min., luego se vuelve a enfriar hasta 78°C. El carboxilato de 2-tiofeno de etilo (1.00 mL, 7.44 mmol) se agrega gota a gota y la solución resultante se agita durante 15 min., luego isobutirladehído (0.81 mL, 9.14 mmol) se agrega y la reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. La solución resultante se apaga con NH_4Cl saturado (25 mL) y se extrae con EtOAc (2 × 50 mL). Los extractos combinados se lavan con H_2O, salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El residuo se carga en gel de sílice y se eluye con hexanos usando un gradiente de 0% hasta 30% EtOAc dando éster de etilo del ácido 5-(1-hidroxi-2-metil-propil)-tiofen-2-carboxílico (1.25 g, 73%) como un aceite amarillo. EM (ES): 211.1 $[M+H-H_2O]^+$.

Los siguientes compuestos se hacen en una manera substancialmente similar:

Preparación 13

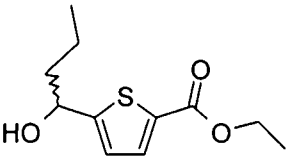
Éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-etil)-tiofen-2-carboxílico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en la Preparación 11 usando acetaldehído como el material de partida. (10.98 g, 85% de rendimiento). EM (ES): 201.0 $[M+H]^+$.

Preparación 14

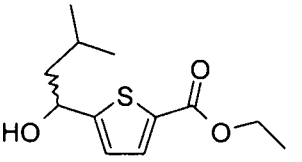
Éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-butil)-tiofen-2-carboxílico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en la Preparación 11 usando butiraldehído como el material de partida. (9.92 g, 68% de rendimiento). EM (ES): 229.2 $[M+H]^+$.

Preparación 15

Éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-3-metil-butil)-tiofen-2-carboxílico

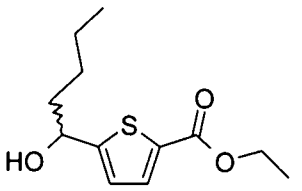


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en la Preparación 11 usando 3-metil-butiraldehído

como el material de partida. (0.373 g, 21% de rendimiento). EM (ES): 225.1 $[M+H-H_2O]^+$.

Preparación 16

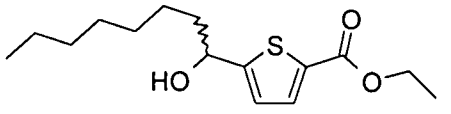
Éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-pentil)-tiofen-2-carboxílico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en la Preparación 11 usando pentanal como el material de partida. (10.65 g, 69% de rendimiento). EM (ES): 243.1 $[M+H]^+$.

Preparación 17

Éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-octil)-tiofen-2-carboxílico

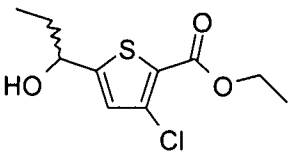


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en la Preparación 11 usando octanal como el material de partida. (0.467 g, 22% de rendimiento). EM (ES): 268.1 $[M+H-H_2O]^+$.

415

Preparación 18

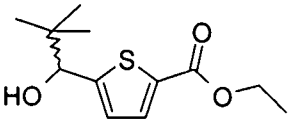
Éster de etilo del ácido (R,S)-3-Cloro-5-(1-hidroxi-propil)-tiofen-2-carboxílico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en la Preparación 11 usando éster de etilo del ácido 3-cloro-tiofen-2-carboxílico y propionaldehído como los materiales de partida. (0.499 g, 37% de rendimiento).

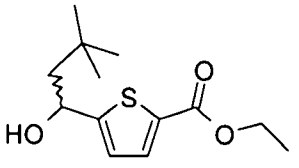
Preparación 19

Éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-2,2-dimetil-propil)-tiofen-2-carboxílico



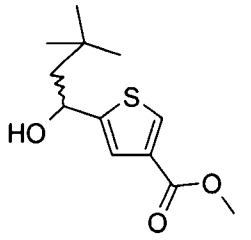
Preparación 20

Éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-3,3-dimetil-butil)-tiofen-2-carboxílico



Preparación 21

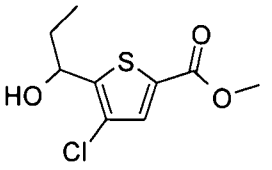
Éster de metilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-3,3-dimetil-butil)-tiofen-3-carboxílico



Una solución de éster de metilo del ácido 5-formil-tiofen-3-carboxílico (0.504 g, 2.96 mmol) en Et_2O (30 mL) a 0°C se trata con cloruro de neopentil magnesio (7.1 mL, 0.5 M en Et_2O, 3.6 mmol) y se agita durante 15 min. La solución se calienta hasta temperatura ambiente y Et_2O adicional (10 mL) se agrega. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente después de lo cual se vacía en H_2O (30 mL) y se extrae con EtOAc (3 × 50 mL). Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El residuo se carga en gel de sílice y se eluye usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 50%. La mezcla resultante luego se carga en C_{18} y se eluye usando H_2O y un gradiente MeCN desde 15% hasta 100% dando éster de metilo del ácido (±)-5-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-tiofen-3-carboxílico (0.316 g, 44%) como un jarabe amarillo ligero.

Preparación 22

Éster de metilo del ácido (R,S)-4-Cloro-5-(1-hidroxi-propil)-tiofen-2-carboxílico



Etapa A

Ácido 4,5-Dicloro-tiofen-2-carboxílico

Una solución de *i*-Pr_2NH (1.80 mL, 12.9 mmol) en THF (65 mL) a -78°C se trata con *n*-BuLi (7.8 mL, 1.6M, 12.5 mmol). La solución se calienta hasta 0°C durante 10 min., luego se vuelve a enfriar a -78°C. Una solución de 2,3-diclorotiofeno (2.00 g, 13.1 mmol) en THF (3.0 mL) se agrega gota a gota y la solución resultante se agita durante 40 min, luego CO_2 anhidro $_{(g)}$ se burbujea a través de la solución durante 8 min. La reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se hace ácida con HCl 1N (25 mL) y se extrae con EtOAc (2 × 50 mL). Los extractos combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran dando ácido 4,5-dicloro-tiofen-2-carboxílico (1.94 g, 75%) como un sólido blanco. EM (ES): 197.0 $[M+H]^+$.

Etapa B

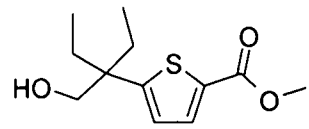
Éster de metilo del ácido 4-Cloro-5-(1-hidroxi-propil)-tiofen-2-carboxílico

Una solución de ácido 4,5-dicloro-tiofen-2-carboxílico en THF (25 mL) a -53°C se trata con LiHMDS (2.5 mL, 1 M THF) y luego se enfría hasta -78°C durante 10 min. El *Tert*-butil litio (3.2 mL, 1.7 M Pentano, 5.4 mmol) se agrega gota a gota durante 12 min., luego se trata con propanal (0.25 mL, 3.4 mmol). Después de 5 min., la reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla de reacción luego se hace ácida con HCl 1N (10 mL) y se extrae con EtOAc (3 × 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran para proporcionar el ácido 4-cloro-5-(1-hidroxi-propil)-tiofen-2-carboxílico crudo como un jarabe café (0.280 g), el cual se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Una solución de ácido 4-cloro-5-(1-hidroxi-propil)-tiofen-2-carboxílico crudo (0.262 g) en dimetilformamida (6.0 mL) se trata con K_2CO_3 (0.502 g, 3.63 mmol) y yodometano (0.17 mL, 2.73 mmol) y se agita durante la noche. La mezcla de reacción luego se vacía en H_2O (15 mL) y se extrae con EtOAc (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera (1×), se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El residuo se carga en gel de sílice y se eluye con hexanos usando un gradiente de 0% hasta 50% EtOAc para proporcionar éster de metilo del ácido 4-cloro-5-(1-hidroxi-propil)-tiofen-2-carboxílico (87.6 mg, 15% - 2 etapas) como un jarabe amarillo. EM (ES): 216.9 $[M+H]^+$.

Preparación 23

Éster de metilo del ácido 5-(1-etil-1-hidroximetil-propil)-tiofen-2-carboxílico



Etapa A

Éster de metilo del ácido 2-etil-2-tiofen-2-il-butírico

Una mezcla de ester de metilo del ácido tiofen-2-il-acético (3.00 g, 19.2 mmol) en DMF (85 mL) a 0°C se trata con NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 1.71 g, 42.8 mmol). Después de 5 min, se agrega yodoetano (3.5 mL, 43.8 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla se enfría en un baño de agua fría y se apaga con H_2O (150 mL). La mezcla se extrae con EtOAc (3 × 100 mL). Los extractos combinados se lavan con H_2O, salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El residuo se carga en gel de sílice y se eluye con hexanos usando un gradiente de 0% hasta 50% de EtOAc para proporcionar ester de metilo del ácido 2-etil-2-tiofen-2-il-butírico 3.67 g, 909%) como un aceite amarillo ligero.

Etapa B

2-etil-2-tiofen-2-il-butan-1-ol

420

Una solución de éster de metilo del ácido 2-metil-2-tiofen-2-il-propiónico (3.66 g, 17.2 mmol) en CH_2Cl_2 (85 mL) a 0°C se trata con hidruro de diisobutilaluminio (Dibal-H, 1.0 M PhMe, 38.0 mL, 384.0 mmol) y se calienta hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vacía cuidadosamente en ácido tartárico 1N (100 mL) y se agita durante 3 d. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (100 mL). Los extractos combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El residuo se carga en gel de sílice y se eluye con hexanos usando un gradiente de 0% hasta 75% EtOAc para dar 2-etil-2-tiofen-2-il-butan-1-ol (2.87 g, 90%) como un aceite rosa.

Etapa C

Ácido 5-(1-etil-1-hidroximetil-propil)-tiofen-2-carboxílico

Una solución de 2-etil-2-tiofen-2-il-butan-1-ol (2.87 g, 15.6 mmol) en THF (100 mL) se enfría hasta -78°C y se trata con *t*-BuLi (1.7M en pentano, 19.3 mL, 32.8 mmol) gota a gota durante 10 min. Después de agitar durante 20 min, $CO_{2(g)}$ se burbujea a través de la solución durante 3 min. La solución luego se calienta hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. La reacción se hace ácida con HCl 1N (35 mL). La mezcla se extrae con EtOAc (3 × 100 mL). Los extractos combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se

concentran. El residuo se carga en resina C_{18} y se eluye con H_2O usando un gradiente de 15% hasta 100% MeCN para dar ácido 5-(1-etil-1-hidroximetil-propil)-tiofen-2-carboxílico (0.7471 g, 21%) como un sólido blanco. EM (ES): 227.1 $[M-H]^-$.

Etapa D

Éster de metilo del ácido 5-(1-etil-1-hidroximetil-propil)-tiofen-2-carboxílico

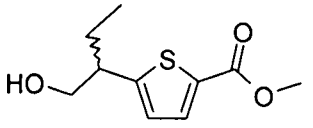
Una solución de ácido 5-(1-etil-1-hidroximetil-propil)-tiofen-2-carboxílico (0.750 g, 3.28 mmol) en DMF (16.0 mL) se trata con K_2CO_3 (0.684 g, 6.00 mmol), yodometano (0.27 mL, 4.34 mmol), y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vacía en H_2O (30 mL) y se extrae con EtOAc (3 × 30 mL). Los extractos combinados se lavan con H_2O, salmuera, se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran. El residuo se carga en gel de sílice y se eluye con hexanos usando un gradiente de 0% hasta 75% de EtOAc para dar éster de metilo del ácido 5-(1-etil-1-hidroximetil-propil)-tiofen-2-carboxílico (0.571 g, 72%) como un jarabe transparente. EM (ES): 243.2 $[M+H]^+$.

El siguiente compuesto se hace en una manera substancialmente similar:

D22

Preparación 24

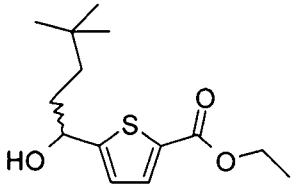
Éster de metilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroximetil-propil)-tiofen-2-carboxílico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el ejemplo 23 usando 1 eq de hidruro de sodio y yodoetano como los materiales de partida in etapa A. EM (ES): 215.1 $[M+H]^+$.

Preparación 25

Éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-tiofen-2-carboxílico



Etapa A

Éster de etilo del ácido 5-Formil-tiofen-2-carboxílico

Una solución de diisopropilamina (0.588 mL, 60 mmol) en THF (20 mL) bajo N_2 se enfría hasta -78°C y se trata con n-butillitio (2.5 M en hexanos, 1.66 mL). La mezcla luego se calienta hasta 0°C durante 10 min, se enfría de regreso hasta -78°C, se trata gota a gota con una solución

de éster de etilo del ácido tiofen-2-carboxílico (0.5 g, 3.2 mmol) en THF (12 mL), y se agita 5 min. La N,N-Dimetilformamida (0.324 mL, 4.16 mmol) luego se agrega, y la reacción se permite calentar hasta temperatura ambiente, mientras se agita durante la noche. La solución amortiguadora acuosa (pH = 7) se agrega, y el producto se extrae en acetato de etilo (3×). Las capas orgánicas combinadas se secan, se filtran y se concentran. El residuo resultante se aplica al gel de sílice y se eluye usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 40% para dar éster de etilo del ácido 5-formil-tiofen-2-carboxílico (325 mg).

Etapa B

Bromuro de 3,3-Dimetilbutilmagnesio

En un matraz secado al horno, una suspensión de molduras de magnesio (1.82 g, 75 mmol) en THF (40 mL) se trata con yodo molecular (254 mg, 1 mmol). A esta mezcla se agregan doce gotas de una solución de bromuro de 3,3-dimetilbutilo (7.14 mL, 50 mmol) en THF (10 mL) por medio de un embudo de separación equipado. La mezcla resultante se calienta hasta reflujo, seguido por la adición de la solución de bromuro 3,3-dimetilbutilo restante. La mezcla de reacción se permite hasta reflujo durante 1h, se enfría hasta temperatura ambiente, y se usa como es (1.0 M

solución de bromuro 3,3-dimetilbutilmagnesio en THF, 50 mmol).

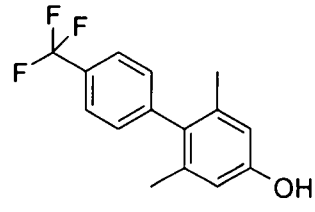
Etapa C

Éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-4,4-dimetil-pentil)-tiofen-2-carboxílico

Una solución de éster de etilo del ácido 5-formil-tiofen-2-carboxílico (3.12 g, 16.9 mmol) en THF (169 mL) bajo N_2 se enfría hasta 0°C, se trata con bromuro 3,3-dimetilbutilmagnesio (1.0 M en THF, 16.9 mL, 16.9 mmol), se permite calentar hasta temperatura ambiente, y se agita durante la noche. La reacción luego se hace ácida, se extrae en acetato de etilo (2×), se seca, se filtra y se concentra. El residuo resultante se aplica al gel de sílice y se eluye usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 60% para dar el compuesto del título (730 mg).

Preparación 26

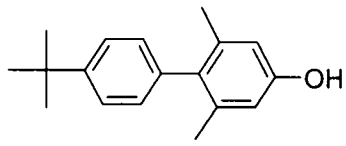
2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol



A una solución de 4-yodo-3,5-dimetil-fenol (3.35 g, 13.5 mmol) en THF (81 ml) se agrega ácido (4-trifluorometil)fenilborónico (3.35 g, 16.2 mmol), fluoruro de potasio (1.94 mg, 40.6 mmol), acetato de paladio (II) (152 mg, 0.67 mmol), y (oxidi-2,1-fenilen)bis-(difenilfosfina) (730 mg, 1.35 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se divide entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se vuelve a extraer con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secan y concentran. El residuo resultante se aplica al gel de sílice y se eluye usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 70% para dar el compuesto del título (3.3 g).

Preparación 27

4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol

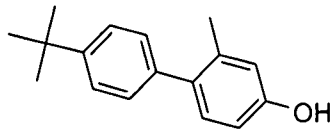


Este compuesto se hace en una manera substancialmente similar como se ejemplifica en la Preparación 26 partiendo de ácido 4-tert-butil-fenil borónico y 4-bromo-3,5-dimetil fenol.

1026

Preparación 27

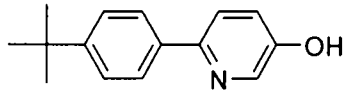
4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-ol



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en la Preparación 26 usando ácido 4-bromo-3-metil-fenol y 4-tert-butil-fenil borónico como reactivos.

Preparación 28

6-(4-tert-butil-fenil)-piridin-3-ol

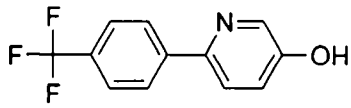


A una solución de 6-Cloro-piridin-3-ol (3.10 g, 23.9 mmol) en tolueno (30 ml) se agrega ácido 4-*tert*-butil-fenilborónico (5.46 g, 30.6 mmol), fluoruro de potasio (2.82 g, 47.9 mmol), y trifenilfosfina tetraquis de paladio (1.20 g, 1.20 mmol). Se agrega agua (15 mL) y la mezcla de reacción se calienta hasta reflujo durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se divide entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se vuelve a extraer con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secan y se concentran. El residuo resultante se le aplica gel de sílice y se eluye

usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo para dar el compuesto del título (2.06 g).

Preparación 29

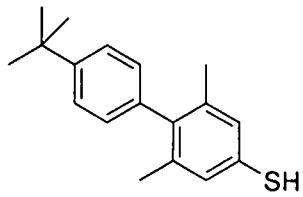
6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ol



El compuesto del título se hizo en una manera substancialmente similar a la Preparación 28 partiendo del 6-cloro-piridin-3-ol y ácido 4-trifluorometilfenil borónico.

Preparación 30

4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-tiol



Etapa A

Éster de O-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilo) del ácido Dimetil-tiocarbámico

A una solución de 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol (10 g, 37.3 mmol) en dioxano (157 ml) se agregó 4-dimetilaminopiridina (476 mg, 3.9 mmol), trietilamina (10 mL, 78.6 mmol), y cloruro de dimetiltiocarbamoilo

(6.1 g, 49.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo, y las capas orgánicas combinadas se secan y se concentran. El residuo resultante se le aplica gel de sílice y se eluye usando 20% acetato de etilo en hexanos para dar éster de O-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilo) del ácido dimetil-tiocarbámico (12.2 g).

Etapa B

Éster de S-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilo) del ácido Dimetil-tiocarbámico

Una suspensión de éster de O-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilo) del ácido dimetil-tiocarbámico (12.1 g, 35.4 mmol) en tetradecano (80 mL) se calentó a 245°C durante 16 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, un precipitado sólido se filtró, se lavó con heptano, y se secó bajo vacío a 40°C. El residuo resultante se le aplica gel de sílice y se eluye usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 60% para dar éster de S-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilo) del ácido dimetil-tiocarbámico (8.86 g).

Etapa C

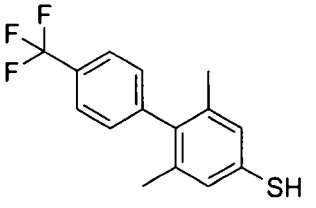
4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-tiol

A una solución de éster de S-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilo) del ácido dimetil-tiocarbámico (8.8 g, 25.8 mmol) en metanol (65 mL) se agregó metóxido de sodio (1.39 g, 25.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 5N, se concentró a 1/3 volumen, se trató con salmuera, y se extrajo en diclorometano. La capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secan y se concentran. El residuo resultante se le aplica gel de sílice y se eluye usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 50% para dar el compuesto del título (5.84 g).

Los siguientes compuestos se hacen en una manera substancialmente similar.

Preparación 31

2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-tiol

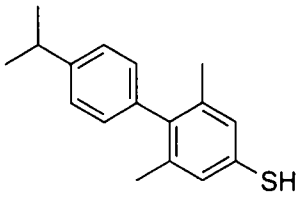


EM (ES): 281.1 $[M-H]^-$.

430

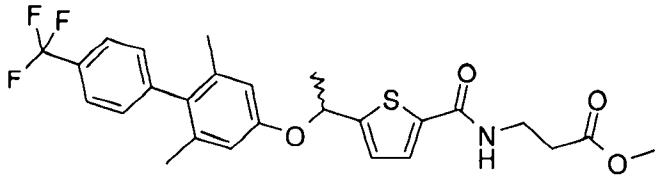
Preparación 32

4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-tiol



Preparación 33

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Etapa A

Éster de etilo del ácido (R,S)-5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofeno-2-carboxílico

Una mezcla de éster de etilo del ácido (±)-5-(1-hidroxi-etil)-tiofeno-2-carboxílico (0.402 g, 2.01 mmol), 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol (0.593 g, 2.23 mmol), y PPh_3 (0.798 g, 3.04 mmol) se disolvió en tolueno (20 mL) y se trató con 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 0.763 g, 3.02 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con MeOH hasta que se hizo homogénea y se concentró. El residuo se cargó en gel de sílice y se eluyó usando hexanos con un gradiente de acetato

de etilo desde 0% hasta 40% dio éster de etilo del ácido (±)-5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofeno-2-carboxílico (0.638 g, 71%) como un jarabe transparente. EM (ES): 447.3 $[M-H]^-$.

Etapa B

Ácido (R,S)-5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofeno-2-carboxílico

A una mezcla de éster de etilo del ácido (±)-5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofeno-2-carboxílico (0.636 g, 1.42 mmol) en THF (14 mL) se agregó hidróxido de litio (1N acuoso, 14 mL). La mezcla se calentó a 70°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1N (15 mL), se extrajo en acetato de etilo (3 × 25 mL), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró, para proporcionar ácido (±)-5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofeno-2-carboxílico (0.552 g, 92%) como una espuma blanca. EM (ES): 419.2 $[M-H]^-$.

Etapa C

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico

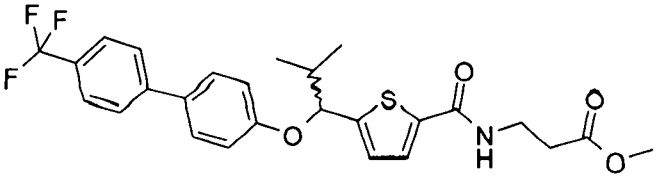
A una mezcla de ácido (±)-5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofeno-2-

carboxílico (0.545 g, 1.30 mmol), clorohidrato de éster de metilo del ácido 3-amino-propionico (0.199 g, 1.43 mmol), y hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 0.217 g, 1.60 mmol) en DMF (13.0 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0.67 mL, 3.84 mmol), luego clorohidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI, 0.330 g, 1.72 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vació en H_2O (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se cargó en gel de sílice y se eluyó usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 75% para proporcionar éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (0.490 g, 75%) como una espuma blanca. EM (ES): 504.3 $[M-H]^-$.

Los siguientes compuestos se hacen en una manera substancialmente similar:

Preparación 34

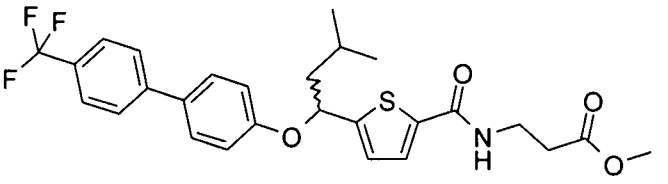
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[2-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como el material de partida. EM (ES): 504.2 $[M-H]^-$. El material racémico (183 mg) se preparó por CLAR quiral (columna: Chiralpak AD 4.6 × 150 mm; eluyente: 50% heptano:50% isopropanol; relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de la absorbancia UV: 270 nm) para proporcionar el isómero quiral 1 (71 mg, 98.4% ee) y el isómero quiral 2 (74 mg, 99.8% ee).

Preparación 35

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[3-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico

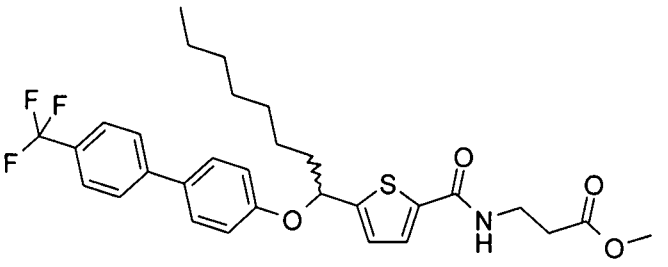


Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como el material de partida. EM (ES): 518.3 $[M-H]^-$.

1239

Preparación 36

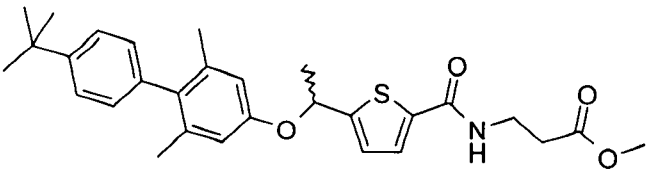
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-octil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como el material de partida. EM (ES): 560.2 $[M-H]^-$. El material racémico (287 mg) se preparó por CLAR quiral (columna: Chiralpak AD 4.6 × 150 mm; eluyente: 100% 3A etanol; relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de la absorbancia UV: 270 nm) para proporcionar el isómero quiral 1 (131 mg, 98.1% ee) y el isómero quiral 2 (125 mg, 98.3% ee).

Preparación 37

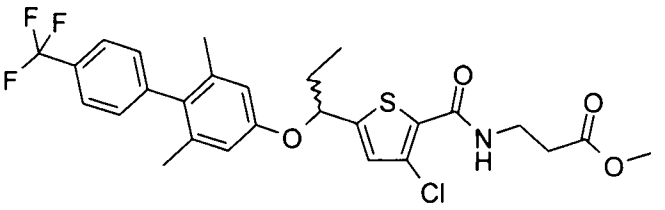
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol como el material de partida. EM (ES): 492.1 $[M-H]^-$.

Preparación 38

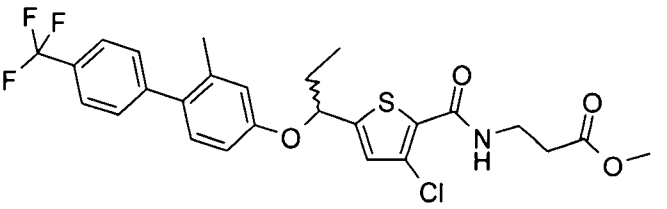
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({3-Cloro-5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como el material de partida. EM (ES): 552.2 $[M-H]^-$.

Preparación 39

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({3-Cloro-5-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico

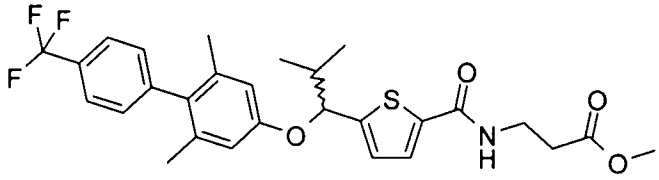


U36

Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como el material de partida. EM (ES): 538.2 $[M-H]^-$.

Preparación 40

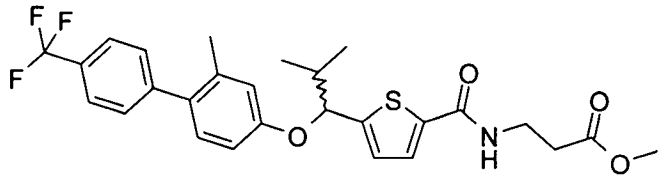
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como el material de partida. EM (ES): 532.2 $[M-H]^-$.

Preparación 41

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[2-Metil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico

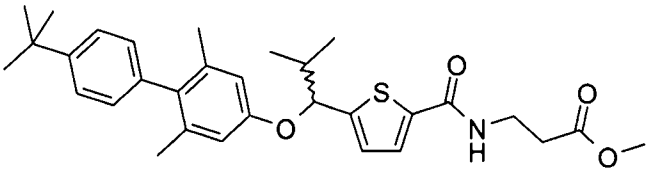


1237

Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como el material de partida. EM (ES): 518.1 $[M-H]^-$.

Preparación 42

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico

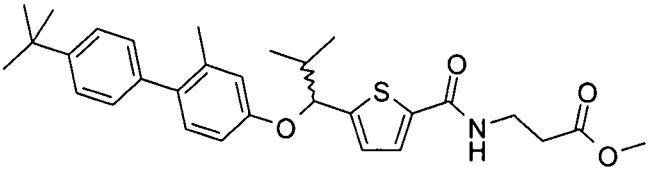


Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol como el material de partida. EM (ES): 522.3 $[M+H]^+$. El material racémico (261 mg) se preparó por CLAR quiral (columna: Chiralpak OJ-H 4.6 × 150 mm; eluyente: 100% MeOH; relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de la absorbancia UV: 270 nm) para proporcionar el isómero quiral 1 (120 mg, 99.5% ee) y el isómero quiral 2 (119 mg, 100% ee).

1238

Preparación 43

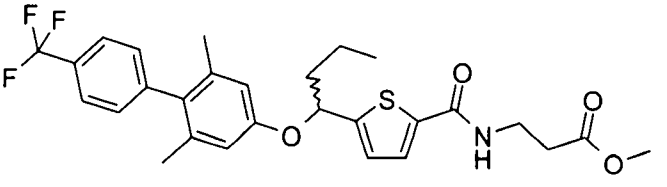
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-ol como el material de partida. EM (ES): 506.2 $[M-H]^-$. El material racémico (235 mg) se preparó por CLAR quiral (columna: Chiralpak AD-H 4.6 × 150 mm; eluyente: 90% heptano:10% isopropanol; relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de la absorbancia UV: 250 nm) para proporcionar el isómero quiral 1 (105 mg, 99.8% ee) y el isómero quiral 2 (109 mg, 97.3% ee).

Preparación 44

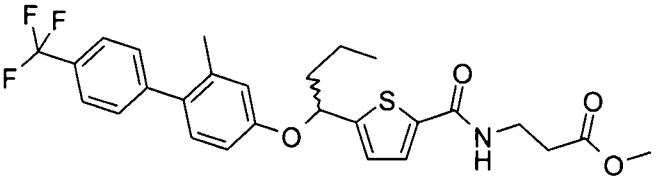
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como el material de partida. EM (ES): 532.1[M-H]$^-$.

Preparación 45

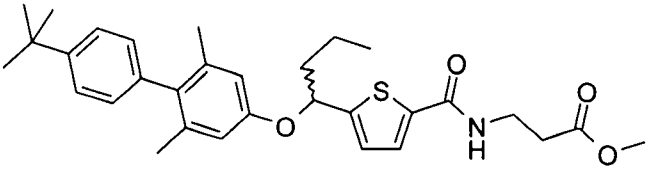
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como el material de partida. EM (ES): 518.2 [M-H]$^-$.

Preparación 46

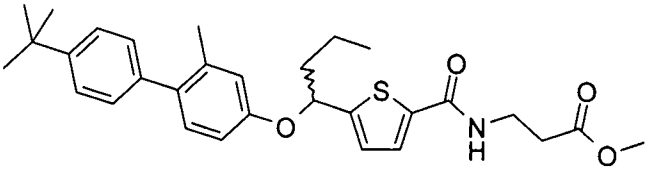
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol como el material de partida. EM (ES): 522.5 $[M+H]^+$.

Preparación 47

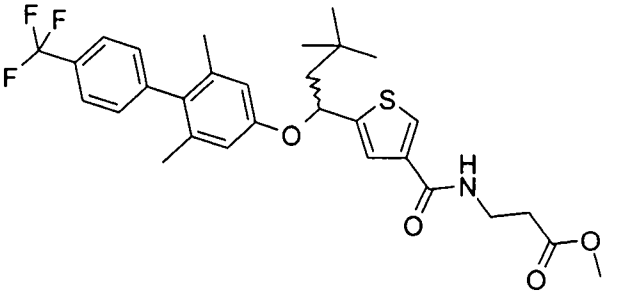
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-ol como el material de partida. EM (ES): 508.5 $[M+H]^+$.

Preparación 48

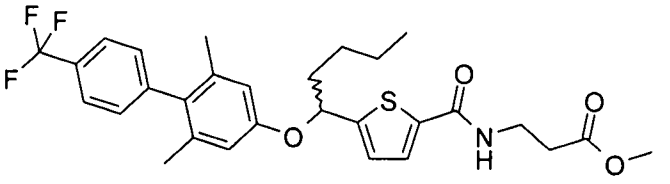
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-tiofeno-3-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como el material de partida. EM (ES): 560.3 $[M-H]^-$. El material racémico (186 mg) se preparó por CLAR quiral (columna: Chiralpak AD-H 4.6 × 150 mm; eluyente: 2.5% 3A etanol: 2.5% MeOH: 95% Heptano; relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de la absorbancia UV: 250 nm) para proporcionar el isómero quiral 1 (92 mg, 95.4% ee) y el isómero quiral 2 (83 mg, 100% ee).

Preparación 49

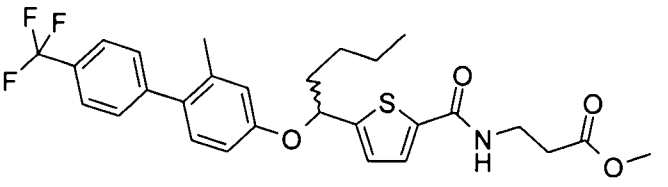
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como el material de partida. EM (ES): 546.3 $[M-H]^-$.

Preparación 50

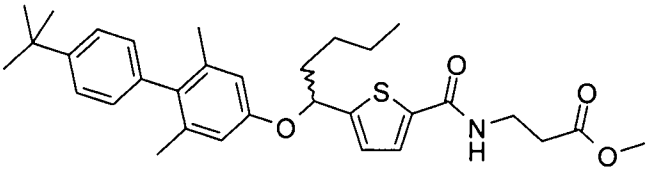
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como el material de partida. EM (ES): 532.3 $[M-H]^-$.

Preparación 51

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico

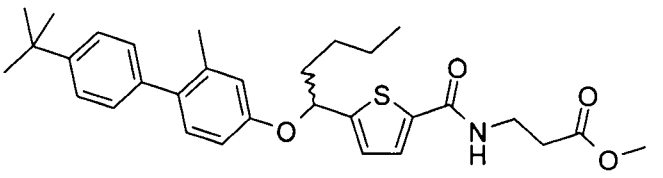


Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol como el material de partida. EM (ES): 534.2 $[M-H]^-$.

243

Preparación 52

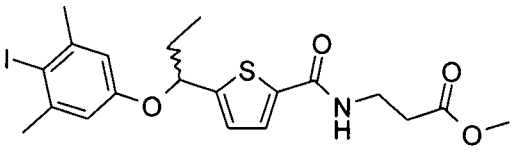
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-ol como el material de partida. EM (ES): 520.3 $[M-H]^-$.

Preparación 53

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4-Iodo-3,5-dimetil-fenoxi)-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico

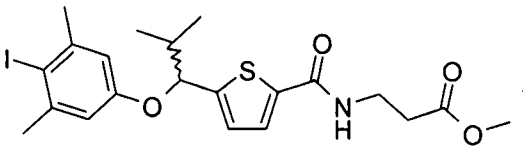


Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 4-iodo-3,5-dimetil-fenol como el material de partida. EM (ES): 500.1 $[M-H]^-$. El material racémico (2.122 g) se preparó por CLAR quiral (columna: Chiralpak OJ-H 4.6 × 150 mm; eluyente: 100% MeOH; relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de la

absorbancia UV: 280 nm) para proporcionar el isómero quiral 1 (1.06 g, 99.7% ee) y el isómero quiral 2 (1.07 g, 99.4% ee).

Preparación 54

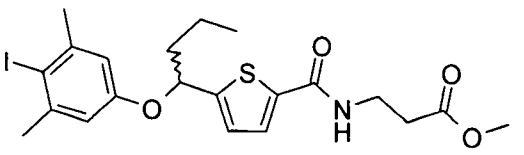
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4-yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 4-yodo-3,5-dimetil-fenol como el material de partida. EM (ES): 514.0 $[M-H]^-$. El material racémico (1.793 g) se preparó por CLAR quiral (columna: Chiralpak OJ-H 4.6 × 150 mm; eluyente: 100% MeOH; relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de la absorbancia UV: 270 nm) para proporcionar el isómero quiral 1 (0.831 g, 99.7% ee) y el isómero quiral 2 (0.885 g, 98.6% ee).

Preparación 55

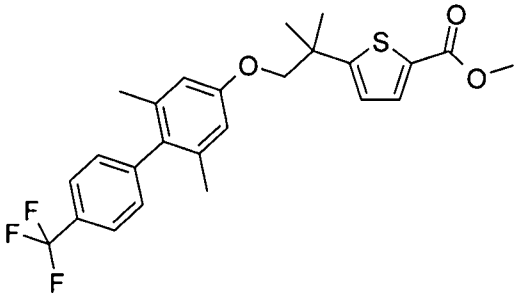
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4-Yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 33 usando 4-yodo-3,5-dimetil-fenol como el material de partida. EM (ES): 516.3 $[M+H]^+$. El material racémico (1.697 g) se preparó por CLAR quiral (columna: Chiralpak AD-H 4.6 × 150 mm; eluyente: 100% MeOH; relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de la absorbancia UV: 280 nm) para proporcionar el isómero quiral 1 (0.733 g, 99.2% ee) y el isómero quiral 2 (0.820 g, 99.8% ee).

Preparación 56

Éster de metilo del ácido 5-[2-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-1,1-dimetil-etil]-tiofeno-2-carboxílico



Etapa A

Éster de metilo del ácido 2-Metil-2-tiofen-2-il-propionico

Una mezcla de éster de metilo del ácido tiofen-2-il-acético (2.001 g, 12.81 mmol) en DMF (40 mL) a 0°C se trató con NaH (60% dispersión en aceite mineral, 1.144 g, 28.60 mmol). Después de 2 min., yodometano (1.93 mL, 31.00 mmol) se

agregó. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió en un baño de agua fría y se apagó con H_2O (40 mL). La mezcla se diluyó con H_2O adicional (40 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con H_2O, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se cargó en gel de sílice y se eluyó con hexanos usando un gradiente de 0% hasta 40% EtOAc para proporcionar éster de metilo del ácido 2-metil-2-tiofen-2-il-propionico (2.107 g, 89%) como un aceite claro.

Etapa B

2-Metil-2-tiofen-2-il-propan-1-ol

Una solución de éster de metilo del ácido 2-metil-2-tiofen-2-il-propionico (2.085 g, 11.32 mmol) en CH_2Cl_2 (55 mL) a 0°C se trató con hidruro de diisobutilaluminio (Dibal-H, 1.0 M PhMe, 24.0 mL, 24.0 mmol) y se calentó a temperatura ambiente después de 4 min. Después de 1.5 h la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se apagó con ácido tartático 1N (50 mL) y se agitó durante 2 d. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (1x50 mL). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se cargó en gel de sílice y se eluyó con hexanos usando un gradiente de 0% hasta 75% EtOAc para dar 2-metil-2-tiofen-2-il-propan-1-ol (1.494 g, 84%) como un aceite claro.

Etapa C

Ácido 5-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-tiofeno-2-carboxílico

Una solución de 2-metil-2-tiofen-2-il-propan-1-ol (1.481 g, 9.476 mmol) en THF (70 mL) se enfrió a -78°C y se trató con *t*-BuLi (1.7M en pentano, 11.7 mL, 19.9 mmol) gota a gota durante 14 min. Después de agitarse durante 15 min, $CO_{2\ (g)}$ se burbujeó a través de la solución durante 5 min. La solución luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con H_2O y se vació en HCl 1N (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL, 2 × 25 mL). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se cargó en C_{18} y se eluyó con H_2O usando un gradiente de 15% hasta 100% MeCN para dar ácido 5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-tiofeno-2-carboxílico (0.511 g, 27%) como un sólido blanco. EM (ES): 199.0 $[M-H]^-$.

Etapa D

Éster de metilo del ácido 5-(2-Hidroxi-1,1-dimetil-etil)-tiofeno-2-carboxílico

Una solución de ácido 5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-tiofeno-2-carboxílico (0.495 g, 2.47 mmol) en DMF (12.0 mL) se trató con K_2CO_3 (0.515 g, 3.73 mmol), yodometano (0.23 mL, 3.69 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vació en H_2O (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 25 mL). Los extractos combinados se lavaron con

H_2O, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se cargó en gel de sílice y se eluyó con hexanos usando un gradiente de 0% hasta 75% EtOAc para dar éster de metilo del ácido 5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-tiofeno-2-carboxílico (0.439 g, 83%). EM (ES): 215.1 $[M+H]^+$.

Etapa E

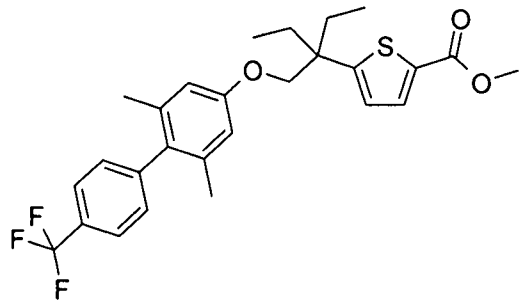
Éster de metilo del ácido 5-[2-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-1,1-dimetil-etil]-tiofeno-2-carboxílico

Una mezcla de éster de metilo del ácido 5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-tiofeno-2-carboxílico (0.436 g, 2.04 mmol), 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol (0.596 g, 2.24 mmol), y PPh_3 (0.793 g, 3.02 mmol) se disolvió en tolueno (20 mL), se trató con 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 0.763 g, 3.02 mmol), y se agitó durante la noche a 80°C. La mezcla luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con MeOH hasta que se volvió homogénea, y se concentró. El residuo se cargó en gel de sílice y se eluyó usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 40% para proporcionar éster de metilo del ácido 5-[2-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-1,1-dimetil-etil]-tiofeno-2-carboxílico (0.394 g, 42%). EM (ES): 463.3 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se hacen en una manera substancialmente similar:

Preparación 57

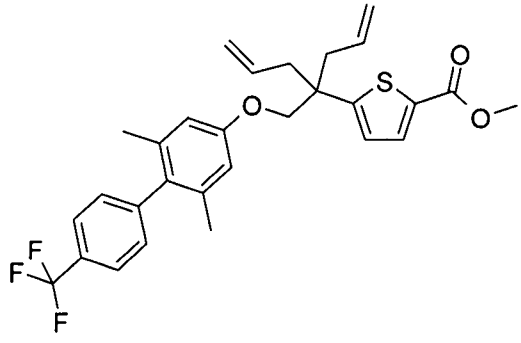
Éster de metilo del ácido 5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-1-etil-propil]-tiofeno-2-carboxílico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 56 usando yodoetano como el material de partida. EM (ES): 491.3 $[M+H]^+$.

Preparación 58

Éster de metilo del ácido 5-[1-alil-1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-but-3-enil]-tiofeno-2-carboxílico

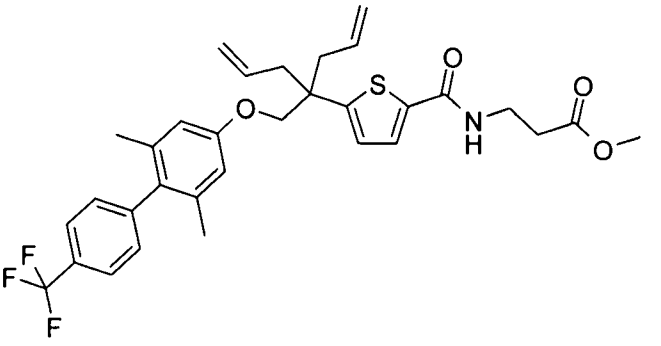


Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 56 usando bromuro de alilo como el material de partida. EM (ES): 515.3 $[M+H]^+$.

D50

Preparación 59

Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-alil-1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-but-3-enil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Etapa A

Ácido 5-[1-alil-1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-but-3-enil]-tiofeno-2-carboxílico

Una solución de éster de metilo del ácido 5-[1-alil-1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-but-3-enil]-tiofeno-2-carboxílico (0.186 g, 0.361 mmol) en THF (4.0 mL) se trató con LiOH (1N acuoso, 4.0 mL, 4.0 mmol), se calentó a 70°C, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl (1N acuoso, 4.2 mL), y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron para proporcionar el ácido 5-[1-alil-1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-but-3-enil]-tiofeno-2-carboxílico (0.171 g, 94%) como una espuma blanca. EM (ES): 501.4 $[M+H]^+$.

AS1

Etapa B

Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-alil-1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-but-3-enil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico

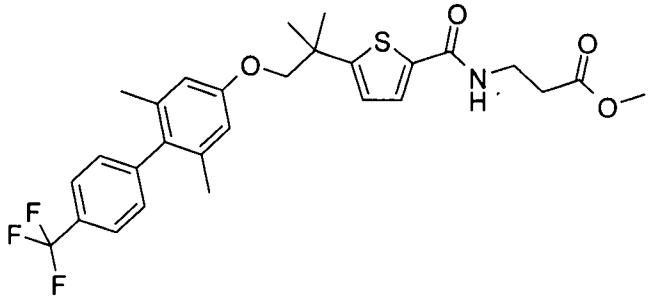
A una mezcla de ácido 5-[1-alil-1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-but-3-enil]-tiofeno-2-carboxílico (0.1695 g, 0.338 mmol), clorohidrato de éster de metilo del ácido 3-amino-propionico (0.0533 g, 0.382 mmol), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 0.0561 g, 0.415 mmol) en DMF (3.5 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0.175 mL, 1.00 mmol), luego clorohidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI, 0.0836 g, 0.436 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vació en H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se cargó en gel de sílice y se eluyó usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 75% para proporcionar éster de metilo del ácido 3-({5-[1-alil-1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-but-3-enil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (0.138 g, 70%) como una espuma blanca. EM (ES): 584.3 $[M-H]^-$.

Los siguientes compuestos se hacen en una manera substancialmente similar:

1052

Preparación 60

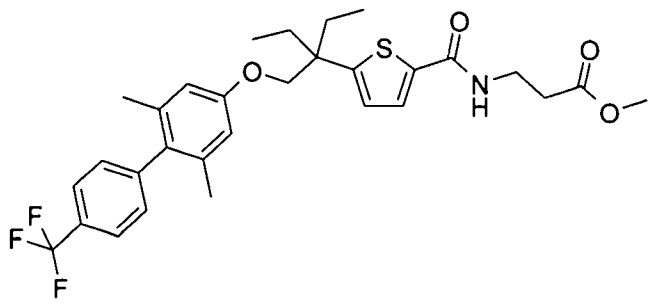
Éster de metilo del ácido 3-({5-[2-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-1,1-dimetil-etil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 59 usando éster de metilo del ácido 5-[2-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-1,1-dimetil-etil]-tiofeno-2-carboxílico como el material de partida. EM (ES): 534.4 $[M+H]^+$.

Preparación 61

Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-1-etil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico

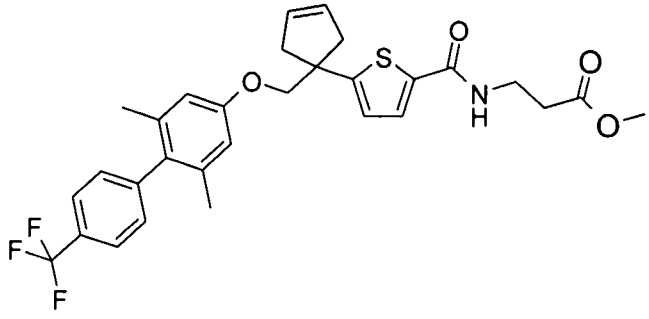


153

Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 59 usando éster de metilo del ácido 5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-1-etil-propil]-tiofeno-2-carboxílico como el material de partida. EM (ES): 562.5 $[M+H]^+$.

Preparación 62

Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-ciclopent-3-enil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Etapa A

Éster de metilo del ácido 5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-ciclopent-3-enil]-tiofeno-2-carboxílico

Una solución de éster de metilo del ácido 5-[1-alil-1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-but-3-enil]-tiofeno-2-carboxílico (0.292 g, 0.567 mmol) en CH_2Cl_2 (270 mL) se trató con [1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(fenilmetileno)-(triciclohexilfosfina)rutenio] (0.0528 g, 0.0622 mmol)

durante 4 h y se concentró. El residuo se cargó en gel de sílice y se eluyó usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 40% para proporcionar éster de metilo del ácido 5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-ciclopent-3-enil]-tiofeno-2-carboxílico (0.240 g, 87%) como un jarabe incoloro. EM (ES): 487.4 $[M+H]^+$.

Etapa B

Ácido 5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-ciclopent-3-enil]-tiofeno-2-carboxílico

Una solución de éster de metilo del ácido 5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-ciclopent-3-enil]-tiofeno-2-carboxílico (0.239 g, 0.492 mmol) en THF (5.0 mL) se trató con LiOH (1N acuoso, 5.0 mL, 5.0 mmol), se calentó a 70°C, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl (1N acuoso, 5.2 mL), y se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron proporcionando ácido 5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-ciclopent-3-enil]-tiofeno-2-carboxílico (0.210 g, 90%) como una espuma amarilla. EM (ES): 471.2 $[M-H]^-$.

D55

Etapa C

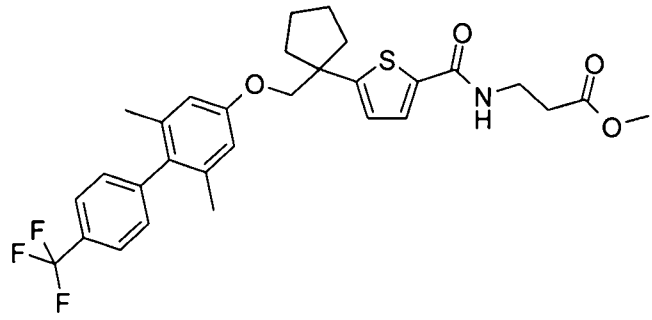
Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-ciclopent-3-enil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico

A una mezcla de ácido 5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-ciclopent-3-enil]-tiofeno-2-carboxílico (0.204 g, 0.433 mmol), clorohidrato de éster de metilo del ácido 3-amino-propionico (0.0665 g, 0.476 mmol), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 0.0716 g, 0.530 mmol) en DMF (4.0 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0.240 mL, 1.37 mmol), luego clorohidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI, 0.106 g, 0.553 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vació en H_2O (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se cargó en gel de sílice y se eluyó usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 75% para proporcionar éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-ciclopent-3-enil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (0.158 g, 65%) como una espuma blanca. EM (ES): 556.3 $[M-H]^-$.

1256

Preparación 63

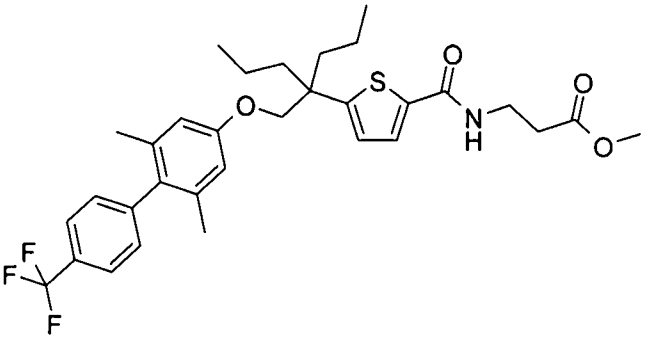
Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-ciclopentil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Una solución de éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-ciclopent-3-enil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (0.0828 g, 0.148 mmol) en EtOH (2.0 mL) se trató con 10% paladio en carbono (16 mg), se mojó con H_2, y se agitó bajo 1 atm de presión durante 50 min. La mezcla luego se filtró a través de Celite® y se concentró para proporcionar éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-ciclopentil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (0.0770 g, 93%) como una espuma blanca. EM (ES): 558.3 $[M-H]^-$.

Preparación 64

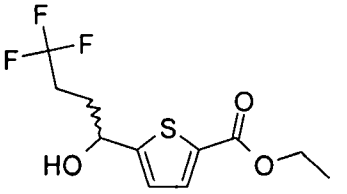
Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-1-propil-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Una solución de éster de metilo del ácido 3-({5-[1-alil-1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-but-3-enil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (0.0679 g, 0.116 mmol) en EtOH (2.0 mL) se trató con 10% paladio en carbono (12 mg), se mojó con H_2, y se agitó bajo 1 atm de presión durante 2 h. La mezcla luego se filtró a través de Celite® y se concentró para proporcionar éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-1-propil-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (0.0591 g, 86%) como una espuma blanca. EM (ES): 588.4 $[M-H]^-$.

Preparación 65

Éster de etilo del ácido (R,S)-5-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxi-butil)-tiofeno-2-carboxílico



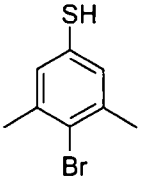
Una solución de diisopropil amida de litio (37.35 mL,

D58

67.22 mmol) en tetrahidrofurano se enfrió a -78°C, se trató gota a gota con una solución de éster de etilo del ácido tiofeno-2-carboxílico (7.0 g, 44.81 mmol) en THF (100 mL), y se agitó 5 min. 3-trifluorometil-butiraldehído (9.81 g, 67.22 mmol) luego se agregó, y la reacción se permitió calentar a temperatura ambiente mientras se agitó durante la noche. Solución amortiguadora acuosa (pH = 7) se agregó, y el producto se extrajo en acetato de etilo (3×). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se le aplica gel de sílice y se eluye usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 60% para dar el compuesto del título (4.54 g).

Preparación 66

4-bromo-3,5-dimetil-bencenotiol



Etapa A

Éster de O-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilo) del ácido Dimetil-tiocarbámico

El 4-bromo-3,5-dimetil-fenol (10.0 g, 50.01 mmol) se disolvió en dioxano seco (200 mL) y se combinó 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 calentó a reflujo bajo nitrógeno. La reacción se monitoreó por CCD hasta que todo el fenol se consumió, 20 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL). Agua (75 mL) se agregó y las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (75 mL) luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía de columna, (6.4 g o 55% de rendimiento).

Etapa B

Éster de S-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilo) del ácido dimetil-tiocarbámico

El éster de O-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilo) del ácido Dimetil-tiocarbámico (6.4 g, 22.3 mmol) se diluyó con 50 mL de tetradecano y se calentó a reflujo bajo nitrógeno. La reacción se monitoreó por CCD hasta que toda la conversión se completó, 20 h. La reacción se permitió enfriar a temperatura ambiente y luego se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó usando cromatografía de columna instantánea, proporcionando 5.78 g, o 90% del producto objetivo.

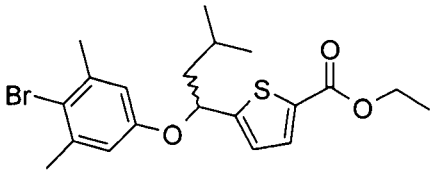
Etapa C

4-bromo-3,5-dimetil-bencenotiol

El éster de S-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilo) del ácido dimetil-tiocarbámico (5.78 g, 20.14 mmol) se diluyó con metanol (50 mL) y a este se agregó metóxido de sodio (4.75 mL de 4.25M en metanol, 20.14 mmol). La reacción se calentó a reflujo bajo nitrógeno y se monitoreó por CCD. Después de que la conversión se completó, 20h., la reacción se permitió enfriar a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con HCl 1N (7.5 mL) y se diluyó con acetato de etilo (150 mL). Las dos fases se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (75 mL), luego salmuera (75 mL). La capa orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego se concentró y se cargó en una columna de gel de sílice. El compuesto del título se purificó usando cromatografía de columna instantánea, proporcionando 4.0 g, o 92%.

Preparación 67

Éster de etilo del ácido (R,S)-5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carboxílico



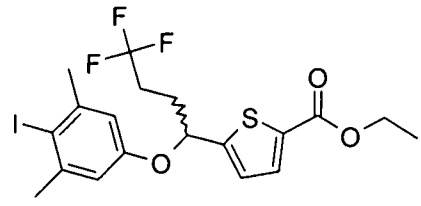
Una solución de 4-bromo-3,5-dimetil-fenol (3.29 g, 16.44

mmol) y éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-Hidroxi-3-metil-butil)-tiofeno-2-carboxílico (3.0 g, 13.15 mmol) en tolueno se desgasificó y se llenó con nitrógeno durante 3 veces. La triButilfosfina (4.87 mL, 19.73 mmol) se agregó a la mezcla de reacción bajo nitrógeno a 0°C, seguido por la adición de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (4.98 g, 19.73 mmol). La mezcla de reacción se permitió calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, la mezcla se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía de columna instantánea, 4.1 g o 60% de rendimiento.

Los siguientes compuestos se hacen en una manera substancialmente similar.

Preparación 68

Éster de etilo del ácido (R,S)-5-[1-(4-Yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carboxílico

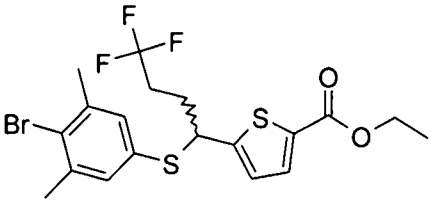


Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 67 partiendo del 4-yodo-3,5-dimetil-fenol y éster de etilo del ácido 5-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxi-butil)-tiofeno-2-carboxílico.

Preparación 69

462

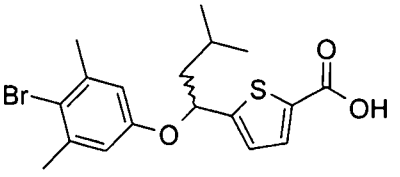
Éster de etilo del ácido (R,S)-5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carboxílico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 67 partiendo del 4-bromo-3,5-dimetil-bencenotiol y éster de etilo del ácido 5-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxi-butil)-tiofeno-2-carboxílico.

Preparación 70

Ácido (R,S)-5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-3-metil-butil]-tiofeno-2-carboxílico



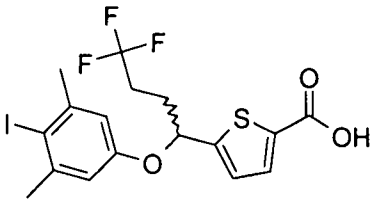
A una mezcla de éster de etilo del ácido 5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carboxílico (4.1 g, 9.67 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se agregó hidróxido de sodio (5N acuoso, 10 mL) a temperatura ambiente, a través del reflujo bajo nitrógeno, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó por 5 N HCl (10 mL), se extrajo en acetato de etilo, se secó y se concentró, luego se secó bajo vacío, dio el compuesto del

título 3.7 g o 96.6% de rendimiento.

Los siguientes compuestos se hacen en una manera substancialmente similar.

Preparación 71

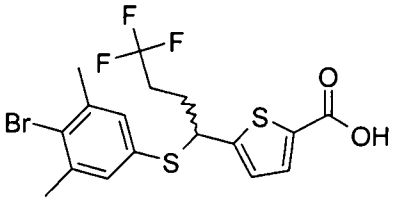
Ácido (R,S)-5-[4,4,4-trifluoro-1-(4-yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-butil]-tiofeno-2-carboxílico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 70 partiendo del éster de etilo del ácido 5-[1-(4-yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carboxílico.

Preparación 72

Ácido (R,S)-5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carboxílico

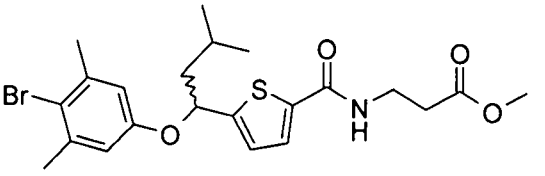


Este compuesto se hizo por el método general como

se ejemplifica en la preparación 70 partiendo del éster de etilo del ácido 5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carboxílico.

Preparación 73

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-3-metil-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



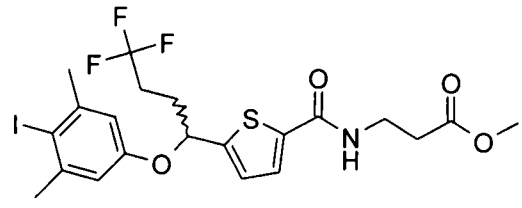
A una mezcla de ácido 5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-3-metil-butil]-tiofeno-2-carboxílico (3.7 g, 9.34 mmol) en diclorometano (40 mL) se agregó cloro-dimetoxi-triazina (1.69 g, 9.62 mmol) y 4-metilmorfolina (1.08 mL, 9.81 mmol) bajo nitrógeno. La reacción se permitió agitar bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La sal de clorohidrato de éster de metil beta-alanina (1.85 g, 10.28 mmol) luego se agregó a la mezcla de reacción, seguido por la adición de 4-metilmorfolina (2.16 mL, 19.62 mmol) y se permitió agitar a temperatura ambiente. Algo de agua (<10% volumen) se agregó para

ayudar a la solubilidad. La reacción se monitoreó por CLAR, y hasta que se completó el consumó del ácido, la reacción se diluyó con diclorometano. La reacción se diluyó con agua y se enjuagó con HCl 1N. Durante la acidificación, las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. La cromatografía de columna instantánea dio el compuesto puro, 4.2 g o 93.4% de rendimiento.

Los siguientes compuestos se hacen en una manera substancialmente similar.

Preparación 74

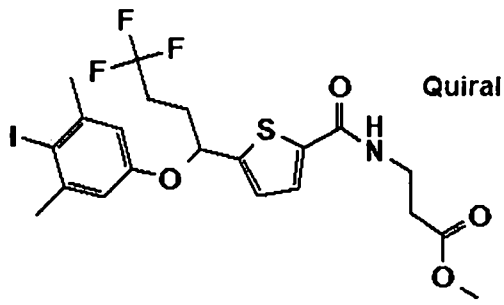
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[4,4,4-trifluoro-1-(4-yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 73 partiendo del ácido 5-[4,4,4-trifluoro-1-(4-yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-butil]-tiofeno-2-carboxílico.

Preparación 75

Éster de metilo del ácido 3-({5-[4,4,4-trifluoro-1-(4-yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico, Isómero 1



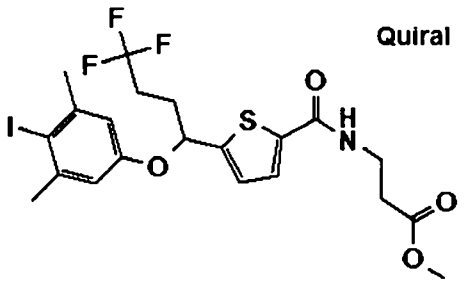
Procedimiento AA, Separación quiral

El éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[4,4,4-trifluoro-1-(4-yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico se resolvió en una columna Chiralpak AD-H (0.46 × 15.0 cm) con una relación de flujo de 0.6 mL/min y detección a 270 nm. Se eluyó con el solvente 3A alcohol y se concentraron las fracciones para proporcionar un éster de enantiómero puro (el isómero quiral 1, 99% ee).

Los siguientes compuestos enantioméricos puros se obtuvieron por un procedimiento similar al procedimiento de separación quiral AA usando una columna Chiralcel OD-H (4.6 × 250 mm), o columna Chiralpak AD-H (4.6 × 150 mm), o usando una columna Chiralcel OJ (4.6 × 250 mm):

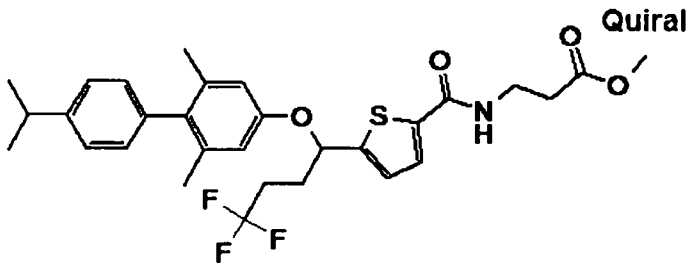
Preparación 76

Éster de metilo del ácido 3-({5-[4,4,4-trifluoro-1-(4-yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico, Isómero 2



Preparación 77

Éster de metilo del ácido 3-({5-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico, Isómero 2



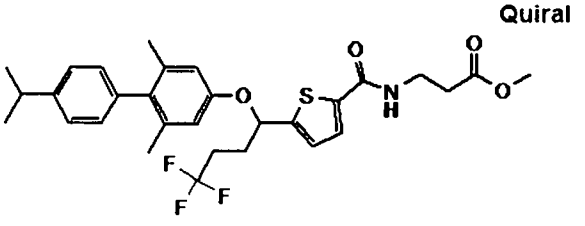
El éster de metilo del ácido 3-({5-[4,4,4-trifluoro-1-(4-yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (300 mg, 0.53 mmol) se disolvió en tolueno (1.5 mL), seguido por tetraquis trifenilfosfina paladio (30 mg, 0.03 mmol), ácido 4-isopropil-fenil borónico (173 mg, 1.05 mmol), y fluoruro de potasio (61.2 mg, 1.05 mmol). La reacción se purgó

con nitrógeno y se calentó a reflujo, luego agua (1.5 mL) se agregó. La reacción se monitoreó por CLAR, y una vez completada, se permitió enfriar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y luego Celite® se agregó, seguido por agua. La mezcla luego se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La solución se separó en un embudo de separación y la capa orgánica se lavó con hidróxido de sodio 0.1N, agua, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto se purificó por cromatografía de columna instantánea (225 mg). EM (ES): 562.3 [M+H]+.

Los siguientes compuestos se hacen en una manera substancialmente similar.

Preparación 78

Éster de metilo del ácido 3-({5-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico, Isómero 1

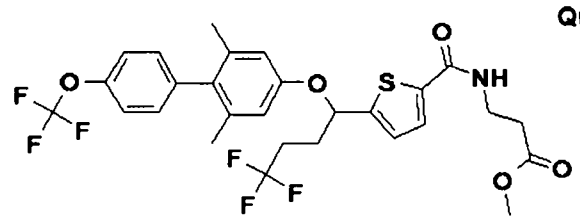


EM (ES): 562.3 [M+H]+.

Ej 69

Preparación 79

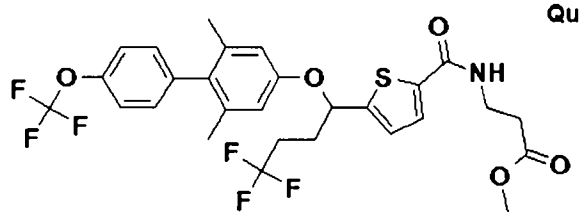
Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico, Isómero 1



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 77 usando éster de metilodel ácido 3-({5-[4,4,4-trifluoro-1-(4-yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico - el isómero quiral 1 y ácido 4-trifluorometoxi-fenil borónico como el material de partida. EM (ES): 604.3 [M+H]+.

Preparación 80

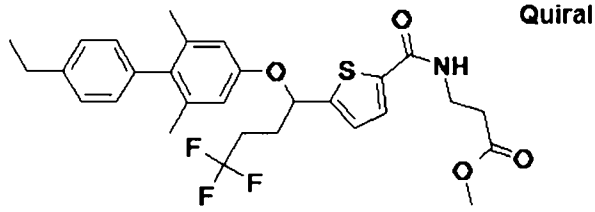
Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico, Isómero 2



EM (ES): 604.3 [M+H]+.

Preparación 81

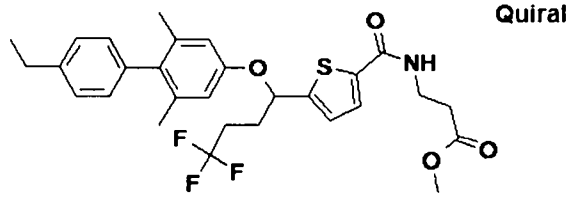
Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-etil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico, Isómero 1



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 77 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[4,4,4-trifluoro-1-(4-yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico - el isómero quiral 1 y ácido 4-etil-fenil borónico como el material de partida. EM (ES): 548.3 [M+H]+.

Preparación 82

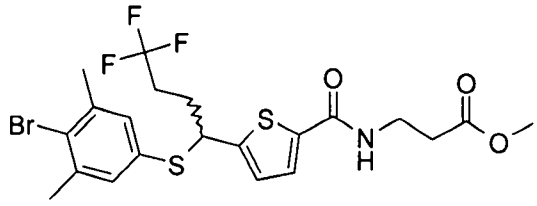
Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-etil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico, Isómero 2



EM (ES): 548.3 [M+H]+.

Preparación 83

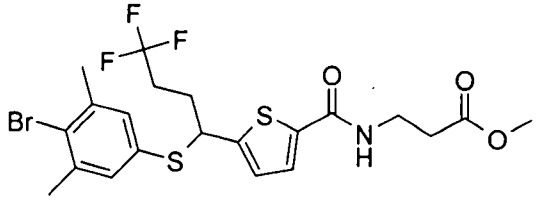
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 73 partiendo del ácido 5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carboxílico.

Preparación 84

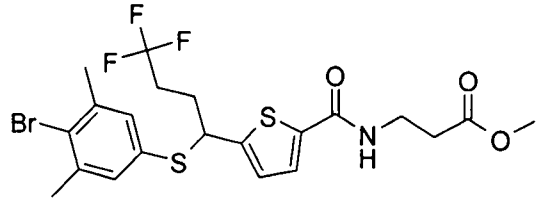
Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico, Isómero 1



El material racémico se resolvió usando un procedimiento similar a la separación quiral del procedimiento AA, para obtener los ésteres de enantiómeros puros del Isómero 1 y Isómero 2 (Preparación 85).

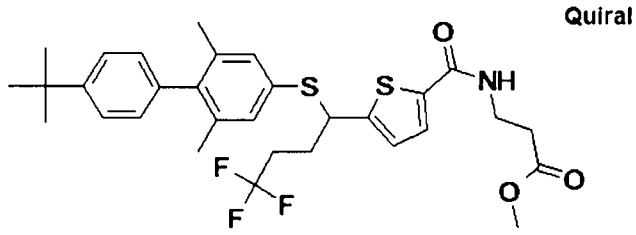
Preparación 85

Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico, Isómero 2



Preparación 86

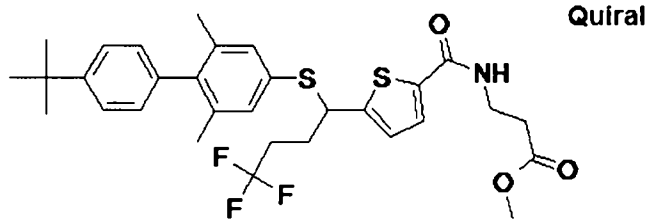
Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico, Isómero 2



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 77 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico el isómero quiral 2 y ácido 4-t-butil-fenil borónico como el material de partida. EM (ES): 592.2 [M+H]+.

Preparación 87

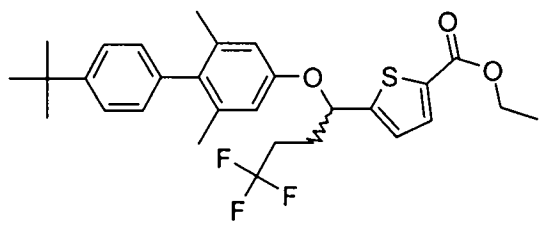
Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico, Isómero 1



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 77 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico el isómero quiral 1 y ácido 4-t-butil-fenil borónico como el material de partida. EM (ES): 592.2 [M+H]+.

Preparación 88

Éster de etilo del ácido (R,S)-5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carboxílico



Una solución de 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol (563 mg, 2.22 mmol) y éster de etilo del ácido (R,S)5-(4,4,4-

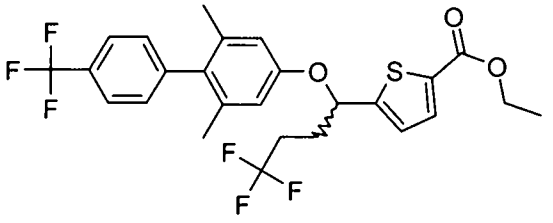
274

trifluoro-1-hidroxi-butil)-tiofeno-2-carboxílico (500 mg, 1.77 mmol) en tolueno se desgasificó y se llenó con nitrógeno durante 3 veces. La tributilfosfina (0.66 mL, 2.66 mmol) se agregó a la mezcla de reacción bajo nitrógeno a 0°C, seguido por la adición de 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (671 mg, 2.66 mmol). La mezcla de reacción se permitió calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, la mezcla se cargó en una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía de columna instantánea, 862 mg o 94% de rendimiento.

Los siguientes compuestos se hacen en una manera substancialmente similar.

Preparación 89

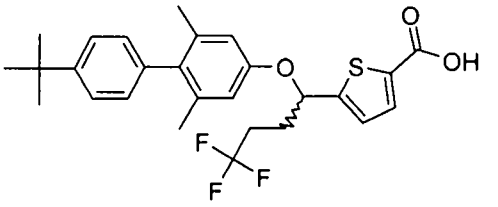
Éster de etilo del ácido (R,S)-5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carboxílico



Partiendo del 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol y éster de etilo del ácido (R,S)5-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxi-butil)-tiofeno-2-carboxílico.

Preparación 90

Ácido (R,S)-5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carboxílico

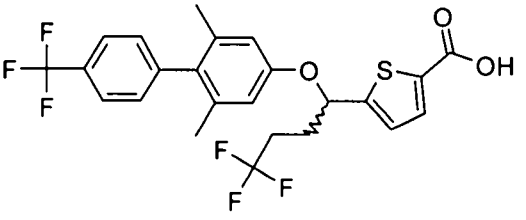


A una mezcla de éster de etilo del ácido 5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carboxílico (800 mg, 1.54 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agregó hidróxido de sodio (5N acuoso, 5 mL) a temperatura ambiente, a través del reflujo bajo nitrógeno, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó por 5 N HCl (5 mL), se extrajo en acetato de etilo, se secó y se concentró, luego se secó bajo vacío, dio el compuesto del título 747 mg o 98.7% de rendimiento.

Los siguientes compuestos se hacen en una manera substancialmente similar.

Preparación 91

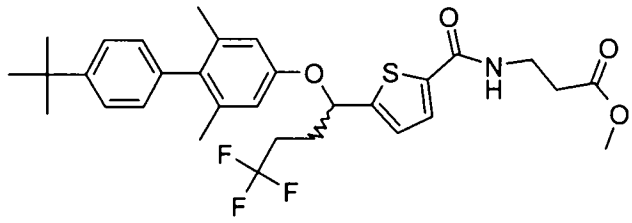
Ácido (R,S)-5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carboxílico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 90 partiendo del éster de etilo del ácido 5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carboxílico.

Preparación 92

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



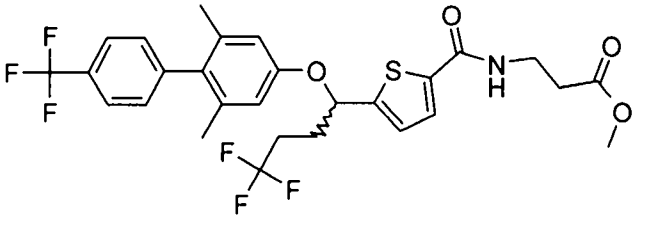
A una mezcla de ácido 5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carboxílico (747 mg, 1.52 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó cloro-dimetoxi-triazina (276 mg, 1.57 mmol) y 4-metilmorfolina (0.180 mL, 1.6 mmol) bajo nitrógeno. La reacción se permitió agitar bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La sal de clorohidrato de éster de metilo de beta-alanina (302 mg, 1.57 mmol) luego se agregó a la mezcla de reacción, seguido por la adición de 4-metilmorfolina (0.360 mL, 3.20 mmol) y se permitió agitar a temperatura ambiente. Algo de agua (<10% volumen)

se agregó para ayudar a la solubilidad. La reacción se monitoreó por CLAR, y hasta que se completó el consumó del ácido, la reacción se diluyó con diclorometano. La reacción se diluyó con agua y se enjuagó con HCl 1N. Durante la acidificación, las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró. La cromatografía de columna instantánea dio el compuesto puro, 252 mg o 28.8% de rendimiento.

Los siguientes compuestos se hacen en una manera substancialmente similar.

Preparación 93

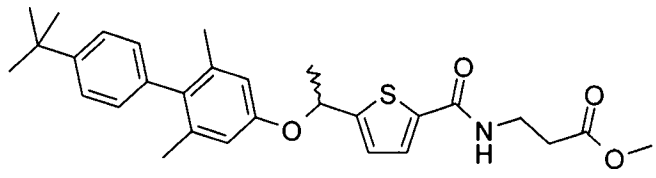
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 92 del ácido 5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofeno-2-carboxílico.

Preparación 94

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Etapa A

Éster de etilo del ácido (R,S)-5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofeno-2-carboxílico

Una mezcla de éster de etilo del ácido (±)-5-(1-hidroxi-etil)-tiofeno-2-carboxílico (0.416 g, 2.08 mmol), 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol (0.561 g, 2.20 mmol), y PPh_3 (0.787 g, 3.00 mmol) se disolvió en tolueno (19 mL) y se trató con 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 0.760 g, 3.01 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con MeOH hasta que se volvió homogénea y se concentró. El residuo se cargó en gel de sílice y se eluyó usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 40% dio éster de etilo del ácido (±)-5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofeno-2-carboxílico (0.604 g, 671%) como un jarabe transparente.

Etapa B

Ácido (R,S)-5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofeno-2-carboxílico

A una mezcla de éster de etilo del ácido (±)-5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofeno-2-carboxílico (0.603 g, 1.38 mmol) en THF (14 mL) se agregó hidróxido de litio (1N acuoso, 14 mL). La mezcla se calentó a 70°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1N (15 mL), se extrajo en acetato de etilo (3x25 mL), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró, para proporcionar ácido (±)-5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofeno-2-carboxílico (0.554 g, 98%) como una espuma blanca. EM (ES): 407.3 $[M-H]^-$.

Etapa C

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico

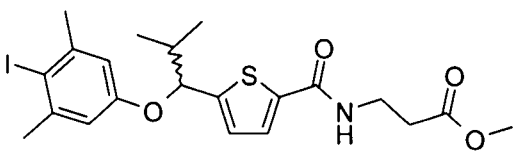
A una mezcla de ácido (±)-5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofeno-2-carboxílico (0.546 g, 1.34 mmol), clorohidrato de éster de metilo del ácido 3-amino-propionico (0.204 g, 1.46 mmol), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 0.217 g, 1.60 mmol) en DMF (12.3 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0.70 mL, 4.01 mmol), luego clorohidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida

(EDCI, 0.333 g, 1.74 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vació en H_2O (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se cargó en gel de sílice y se eluyó usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 75% para proporcionar éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (0.472 g, 71%) como un sólido blanco. EM (ES): 492.1 $[M-H]^-$. El material racémico se preparó por CLAR quiral (columna: Chiralpak OD-H 4.6 × 150 mm; eluyente: 10:90 3A alcohol/Heptano; relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de la absorbancia UV: 270 nm) para proporcionar el Isómero 1 (0.180 g, 98.3% ee) y el Isómero 2 (0.190 g, 96.7% ee).

Los siguientes compuestos se hacen en una manera substancialmente similar:

Preparación 95

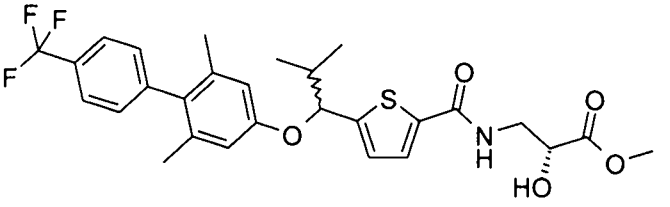
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4-Yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 94, Etapa A usando 4-yodo-3,5-dimetil-fenol y éster de etilo del ácido 5-(1-hidroxi-2-metil-propil)-tiofeno-2-carboxílico como el material de partida para proporcionar éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(4-yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (1.796 g) como un sólido blanco. EM (ES): 514.0 $[M-H]^-$. El material racémico se preparó por CLAR quiral (columna: Chiralpak OJ-H 4.6 × 150 mm; eluyente: 100% MeOH; relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de la absorbancia UV: 270 nm) para proporcionar el isómero 1 (0.885 g, 98.67% ee) y el isómero 2 (0.831 g, 99.7% ee).

Preparación 96

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-2*R*-hidroxi-propionico

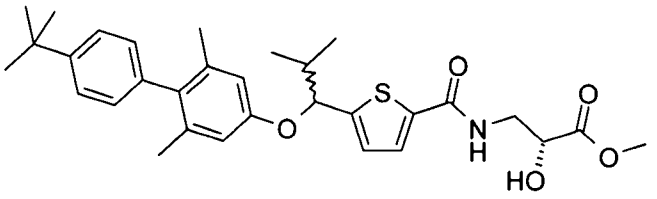


Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 94 usando 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como el material de partida en la Etapa A y éster de metilo del ácido 2*R*-hidroxi-propionico en

la Etapa C para proporcionar la sal de clorohidrato de éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-2*R*-hidroxi-propionico (0.291g) como una espuma blanca. EM (ES): 548.2 $[M-H]^-$. El material diastereomerico se preparó por CLAR quiral (columna: Chiralpak OJ-H 4.6 × 150 mm; eluyente: 100% MeOH; relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de la absorbancia UV: 280 nm) para proporcionar el isómero 1 (0.113 g, 99% de) y el isómero 2 (0.107 g, 99% de).

Preparación 97

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-2*R*-hidroxi-propionico

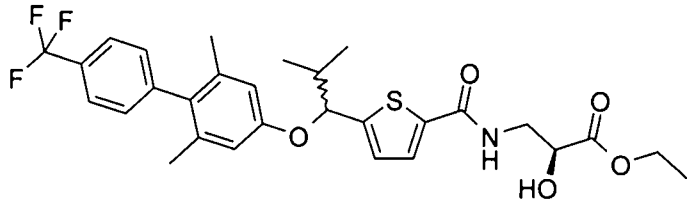


Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 94 usando 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol como el material de partida en la Etapa A y sal de clorohidrato de éster de metilo del ácido 2*R*-hidroxi-propionico en la Etapa C para proporcionar éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-

bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-2-hidroxi-propionico (0.327g) como un sólido blanco/marrón. EM (ES): 536.3 $[M-H]^-$. El material diastereomerico se preparó por CLAR quiral (columna: Chiralpak OJ-H 4.6 × 150mm; eluyente: 100% MeOH; relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de la absorbancia UV: 280 nm) para proporcionar el isómero 1 (0.132 g, >99% de) y el isómero 2 (0.127 g, >99% de).

Preparación 98

Éster de etilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-2*S*-hidroxi-propionico

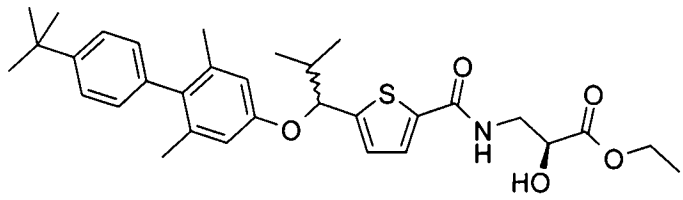


Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 94 usando 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como el material de partida en la Etapa A y sal de clorohidrato de éster de etilo del ácido 2*S*-hidroxi-propionico en la Etapa C para proporcionar éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-2*S*-hidroxi-propionico (0.387g) como una espuma blanca. EM

(ES): 562.2 $[M-H]^-$. El material diastereomerico se preparó por CLAR quiral (columna: Chiralpak OJ-H 4.6 × 150mm; eluyente: 100% MeOH; relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de la absorbancia UV: 280 nm) para proporcionar el isómero 1 (0.1573 g, >99% de) y el isómero 2 (0.149 g, 98.9% de).

Preparación 99

Éster de etilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-2*S*-hidroxi-propionico



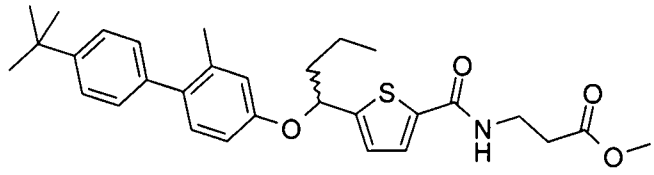
Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 94 usando 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol como el material de partida en la etapa A y sal de clorohidrato de éster de etilo del ácido 2*S*-hidroxi-propionico en la etapa C para proporcionar éster de etilo del ácido (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-2-hidroxi-propionico (0.326g) como una espuma blanca. EM (ES): 550.3 $[M-H]^-$. El material diastereomérico se preparó por CLAR quiral (columna: Chiralpak OJ-H 4.6 × 150 mm;

1185

eluyente: 100% MeOH; relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de la absorbancia UV: 280 nm) para proporcionar el isómero 1 (0.127 g, 99% de) y el isómero 2 (0.116 g, >99% de).

Preparación 100

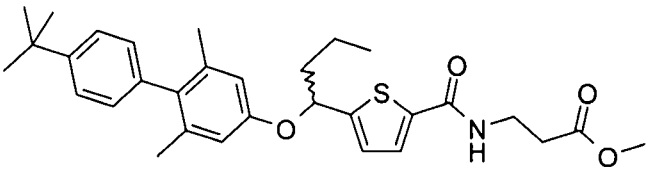
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 94 usando 4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-ol en la etapa A y sal de clorohidrato de éster de metilo del ácido 3-amino-propionico en la etapa C como el material de partida para proporcionar éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (0.398 g) como un sólido blanco. EM (ES): 508.5 $[M+H]^+$. El material racémico se preparó por CLAR quiral (columna: Chiralpak AD-H 4.6 × 150 mm; eluyente: 85:15 Heptano/IPA; relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de la absorbancia UV: 260 nm) para proporcionar el isómero 1 (0.170 g, 99% ee) y el isómero 2 (0.147 g, 96.2% ee).

Preparación 101

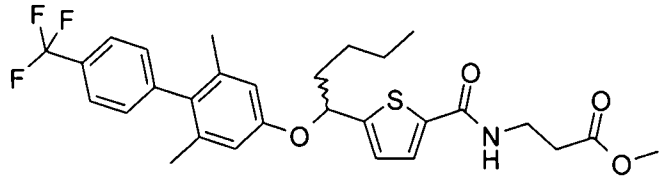
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 94 usando 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol en la etapa A y sal de clorohidrato de éster de metilo del ácido 3-amino-propionico en la etapa C como el material de partida para proporcionar éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (0.434 g) como un sólido blanco. EM (ES): 522.5 $[M+H]^+$. El material racémico se preparó por CLAR quiral (columna: Chiralpak OD-H 4.6 × 150 mm; eluyente: 5:95 3A alcohol/Heptano; relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de la absorbancia UV: 270 nm) para proporcionar el isómero 1 (0.187 g, 97.0% ee) y el isómero 2 (0.167 g, 92.8% ee).

Preparación 102

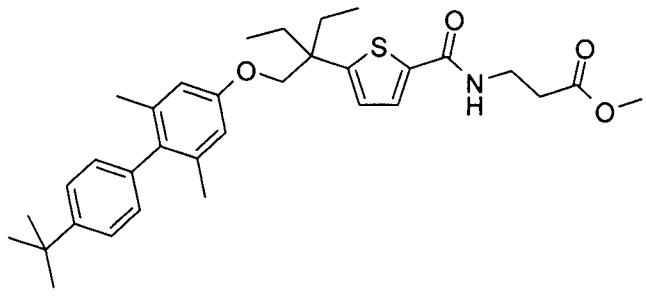
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 94 usando 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol en la etapa A y sal de clorohidrato de éster de metilo del ácido 3-amino-propionico en la etapa C como el material de partida para proporcionar éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (0.391 g) como un jarabe transparente. EM (ES): 546.3 $[M-H]^-$. El material racémico se preparó por CLAR quiral (columna: Chiralpak OD-H 4.6 × 150 mm; eluyente: 10:90 IPA/Heptano; relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de la absorbancia UV: 270 nm) para proporcionar el isómero 1 (0.155 g, 99.0% ee) y el isómero 2 (0.117g, 98.5% ee).

Preparación 103

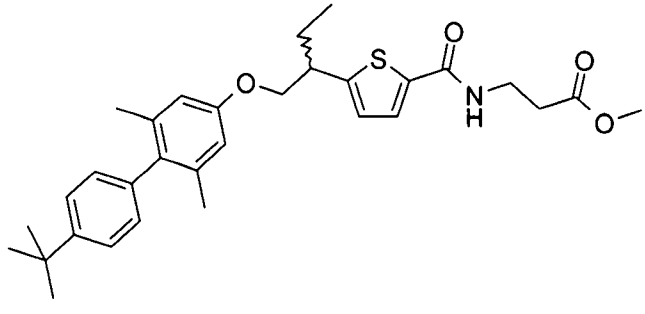
Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-1-etil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 94 usando 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol y éster de metilo del ácido 5-(1-etil-1-hidroximetil-propil)-tiofeno-2-carboxílico en la etapa A y sal de clorohidrato de éster de metilo del ácido 3-amino-propionico en la etapa C como el material de partida para proporcionar éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-1-etil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (0.189 g) como un sólido blanco.

Preparación 104

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico

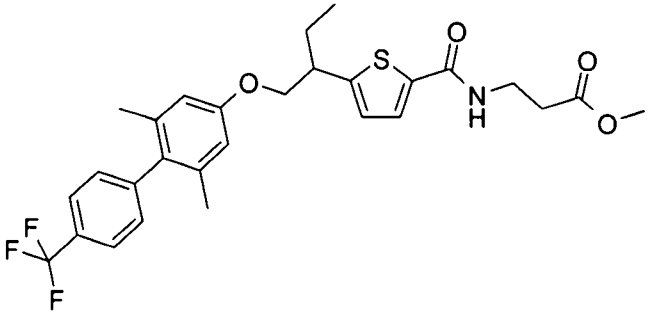


Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 94 usando 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol y éster de metilo del ácido 5-(1-hidroximetil-propil)-tiofeno-2-carboxílico en la etapa A y sal de clorohidrato de éster de metilo del ácido 3-amino-

propionico en la etapa C como el material de partida para proporcionar éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (0.213 g) como un sólido blanco. EM (ES): 520.3 $[M-H]^-$. El material racémico se preparó por CLAR quiral (columna: Chiralpak AD-H 4.6 × 150mm; eluyente: 20:80 IPA/supercritical CO_2; relación de flujo: 5 mL/min; Longitud de onda de la absorbancia UV: 270 nm) para proporcionar el isómero 1 (0.074 g, >99% ee) y el isómero 2 (0.078g, >99% ee).

Preparación 105

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico

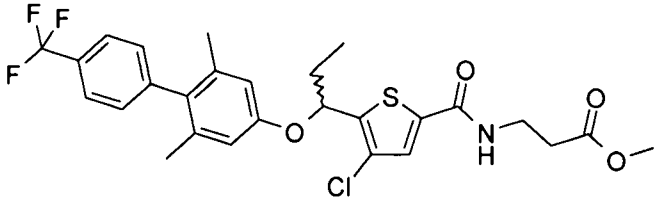


Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 94 usando 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol y éster de metilo del ácido 5-(1-hidroximetil-propil)-tiofeno-2-carboxílico en la etapa A y sal de clorohidrato de éster de metilo del

ácido 3-amino-propionico en la etapa C como el material de partida para proporcionar éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (0.225 g) como un sólido blanco. EM (ES): 532.3 $[M-H]^-$. El material racémico se preparó por CLAR quiral (columna: Chiralpak AD-H 4.6 × 150 mm; eluyente: 20:80 IPA/CO_2 supercrítico; relación de flujo: 5 mL/min; Longitud de onda de la absorbancia UV: 270 nm) para proporcionar el isómero 1 (0.049 g, >99% ee) y el isómero 2 (0.049g, 96.8% ee).

Preparación 106

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({4-Cloro-5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico

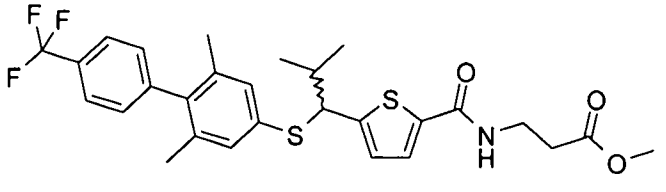


Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 94 usando 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol y éster de metilo del ácido 4-cloro-5-(1-hidroxi-propil)-tiofeno-2-carboxílico en la etapa A y sal de clorohidrato de éster de metilo del

ácido 3-amino-propionico en la etapa C como el material de partida para proporcionar éster de metilo del ácido (±)-3-({4-cloro-5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (0.094 g) como una espuma blanca. EM (ES): 552.2 $[M-H]^-$.

Preparación 107

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Etapa A

Éster de etilo del ácido (R,S)-5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carboxílico

Una solución de éster de etilo del ácido (±)-5-(1-hidroxi-2-metil-propil)-tiofeno-2-carboxílico (0.321 g, 1.41 mmol) y 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-tiol (0.427 g, 1.51 mmol) en 1,2-dicloroetano (13 mL) se trató con yoduro de zinc (0.474 g, 1.48 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción

luego se dividió entre agua y diclorometano. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo resultante se le aplica gel de sílice y se eluye usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 40% para dar éster de etilo del ácido (±)-5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carboxílico (0.469, 70% g) como un jarabe transparente. EM (ES): 481.1 $[M+H]^+$.

Etapa B

Ácido (R,S)-5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carboxílico

A una mezcla de éster de etilo del ácido (±)-5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carboxílico (0.458 g, 0.961 mmol) en THF (9.0 mL) se agregó hidróxido de litio (1N acuoso, 9.0 mL). La mezcla se calentó a 70°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1N (9.5 mL), se extrajo en acetato de etilo (3 × 25 mL), se secó sobre $MgSO_4$, y se concentró proporcionando ácido (±)-5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carboxílico (0.431 g, 96%) como una espuma blanca. EM (ES): 463.2 $[M-H]^-$.

A93

Etapa C

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico

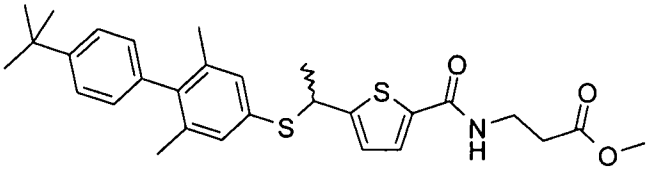
A una mezcla de ácido (±)-5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carboxílico (0.420 g, 0.905 mmol), clorohidrato de éster de metilo del ácido 3-amino-propionico (0.148 g, 1.06 mmol), e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 0.151 g, 1.12 mmol) en DMF (9.0 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0.49 mL, 2.81 mmol), luego clorohidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI, 0.0.228 g, 1.19 mmol) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vació en H_2O (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se cargó en gel de sílice y se eluyó usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 75% para proporcionar éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (0.347 g, 70%) como una espuma blanca. EM (ES): 548.1 $[M-H]^-$. El material racémico se preparó por CLAR quiral (columna: Chiralpak AD-H 4.6 × 150 mm; eluyente: 10:90 3A

alcohol/Heptano; relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de la absorbancia UV: 280 nm) para proporcionar el isómero 1 (0.126 g, >99% ee) y el isómero 2 (0.119g, 94.5% ee).

Los siguientes compuestos se hacen en una manera substancialmente similar.

Preparación 108

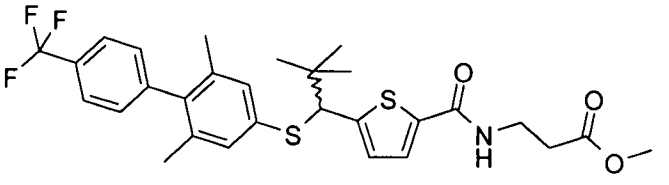
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-etil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 107 usando 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-tiol y éster de etilo del ácido (±)-5-(1-hidroxi-etil)-tiofeno-2-carboxílico en la etapa A y sal de clorohidrato de éster de metilo del ácido 3-amino-propionico en la etapa C como el material de partida para proporcionar éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-etil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (0.279 g) como una espuma blanca. EM (ES): 508.3 $[M-H]^-$.

Preparación 109

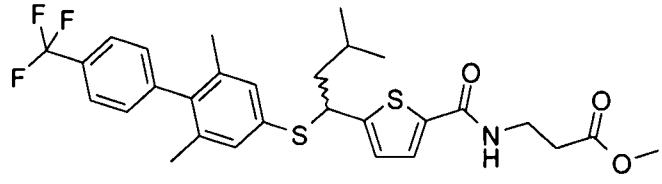
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-2,2-dimetil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 107 usando éster de etilo del ácido (±)-5-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-tiofeno-2-carboxílico en la etapa A y sal de clorohidrato de éster de metilo del ácido 3-amino-propionico en la etapa C como el material de partida para proporcionar éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-2,2-dimetil-propil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (0.168 g) como una espuma blanca. EM (ES): 562.1 $[M-H]^-$. El material racémico se preparó por CLAR quiral (columna: Chiralpak AD-H 4.6 × 150mm; eluyente: 5:95:0.2 EtOH/Heptano/DMEA (dimetiletil amina); relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de la absorbancia UV: 270 nm) para proporcionar el Isómero 1 (0.059 g, >99% ee) y el Isómero 2 (0.053g, 95% ee).

Preparación 110

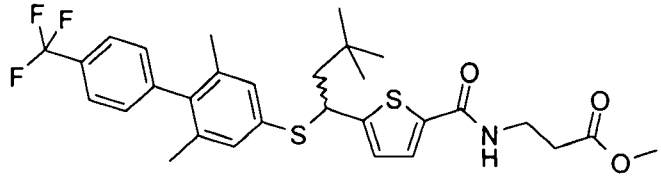
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 107 usando éster de etilo del ácido (±)-5-(1-hidroxi-3-metil-butil)-tiofeno-2-carboxílico en la etapa A y sal de clorohidrato de éster de metilo del ácido 3-amino-propionico en la etapa C como el material de partida para proporcionar éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (0.191 g) como una espuma blanca. EM (ES): 562.1 $[M-H]^-$.

Preparación 111

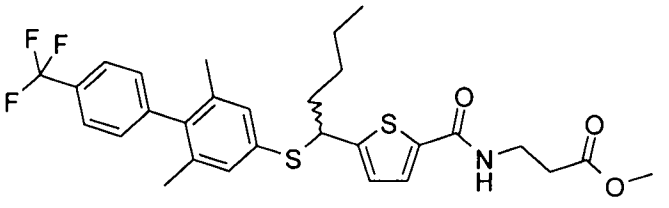
Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico



Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en el ejemplo 107 usando éster de etilo del ácido (±)-5-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-tiofeno-2-carboxílico en la etapa A y sal de clorohidrato de éster de metilo del ácido 3-amino-propionico en la etapa C como el material de partida para proporcionar éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (0.362 g) como una espuma blanca. EM (ES): 576.2 $[M-H]^-$.

Preparación 112

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-pentil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico

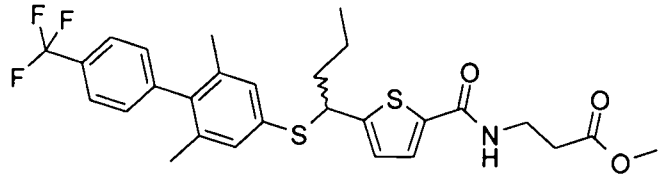


Este compuesto se hizo por el método general como se ejemplifica en la preparación 107 usando éster de etilo del ácido (±)-5-(1-hidroxi-pentil)-tiofeno-2-carboxílico en la etapa A y sal de clorohidrato de éster de metilo del ácido 3-amino-propionico en la etapa C como el material de partida para proporcionar éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-pentil]-

tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico (0.314 g) como una espuma blanca. EM (ES): 562.3 $[M-H]^-$.

Preparación 113

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-tiofeno-2-carbonil}-amino)-propionico

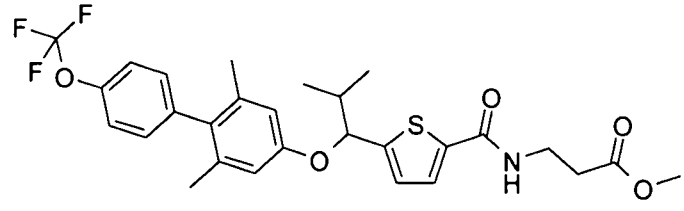


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en la Preparación 107 usando éster de etilo del ácido (±)-5-(1-hidroxi-butil)-tiofen-2-carboxílico en la Etapa A y sal de clorohidrato del éster de metilo del ácido 3-amino-propiónico en la Etapa C como los materiales de partida para proporcionar éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (0.163 g) como una espuma blanca. EM (ER): 548.0 $[M-H]^-$. El material racemico se separa por CLAR quiral (columna: Chiralpak AD-H 4.6 × 150 mm; eluyente: 15: 85: 0.2 EtOH/Heptano/DMEA (amina dimetiletilo); relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de absorbancia UV: 270 nm)

para proporcionar Isómero 1 (0.0769 g, 98.3% ee) e Isómero 2 (0.100g, 96.6% ee).

Preparación 114

Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



A una mezcla de éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4-yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero 2) (0.304 g, 0.5902 mmol), ácido (4-trifluorometoxi)fenilborónico (0.153 g, 0.743 mmol), y fluoruro de potasio (0.0869 g, 1.807 mmol) en THF (6.0 ml) se agrega acetato de paladio (II) (30.2 mg, 0.134 mmol), y (oxidi-2,1-fenileno)bis-(difenilfosfina) (141 mg, 0.261 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se vacía en H_2O (10 mL) y se diluye con EtOAc (10 mL). La emulsión amarilla resultante se remueve por filtración al vacío a través de una almohadilla de Celite®. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc (2 x 10 mL). Los extractos combinados se lavan con salmuera (1x), se secan

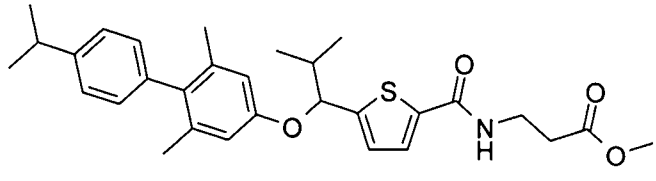
500

sobre $MgSO_4$, se filtran, y concentran. El residuo se carga en gel de sílice y se eluye usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 75% dando una mezcla del producto y material de partida. Este material se carga entonces en C_{18} y eluye usando H_2O con un gradiente MeCN desde 15% hasta 100% dando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero 2) (0.126 g, 39%) como una espuma blanca. EM (ER): 508.44 $[M+H]^+$.

El siguiente compuesto se prepara en una manera substancialmente similar.

Preparación 115

Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2

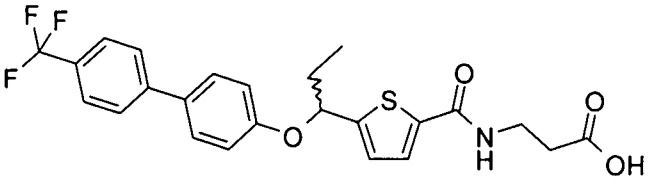


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en la Preparación 114 usando ácido 4-isopropil fenilborónico como el material de partida para proporcionar éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-

propiónico (Isómero 2) (0.091 g) como un sólido blanco. EM (ER): 550.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 1

(R,S)-3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Etapa A

Éster de etilo del ácido (R,S)-5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carboxílico

A una solución de éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-propil)-tiofen-2-carboxílico (74.3 mg, 0.35 mmol) en tolueno (3.5 mL) se le agrega 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP, 131 mg, 0.52 mmol) a temperatura ambiente, seguido por la adición de trifenilfosfina (137 mg, 0.52 mmol) y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol (83 mg, 0.35 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche. La mezcla se trata con agua, se extrae en acetato de etilo, se seca y concentra, luego se carga en gel de sílice y eluye usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 65% dando éster de etilo del ácido (R,S)-5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-

iloxi)-propil]-tiofen-2-carboxílico (87 mg). EM (ER): 433.1 $[M-H]^-$.

Etapa B

Ácido (R,S)-5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carboxílico

A una mezcla de éster de etilo del ácido (R,S)-5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carboxílico (85 mg, 0.195 mmol) en etanol (2.0 mL) se le agrega hidróxido de sodio (5N acuoso, 0.196 mL) a temperatura ambiente, y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se hace ácida por HCl 1N (0.198 mL), se extrae en acetato de etilo, se seca y concentra, luego se seca bajo vacío, dando ácido (R,S)-5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carboxílico (59 mg). EM (ER): 405.1 $[M-H]^-$.

Etapa C

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

A una mezcla de ácido (R,S)-5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carboxílico (56 mg, 0.138 mmol) en DMF (1.4 mL) se le agrega clorohidrato de éster de metilo del ácido 3-amino-propiónico (19.3 mg, 0.138 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (23 mg, 0.166 mmol), y diisopropiletilamina (0.048 mL, 0.276 mmol) a temperatura

ambiente, y se agita 10 min. La mezcla se trata luego con clorohidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (53 mg, 0.276 mmol), y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se trata con HCl 0.1N y se extrae en acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan y concentran, y se secan bajo vacío para dar éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (81 mg). EM (ER): 464.1 $[M+H]^+$.

Etapa D

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

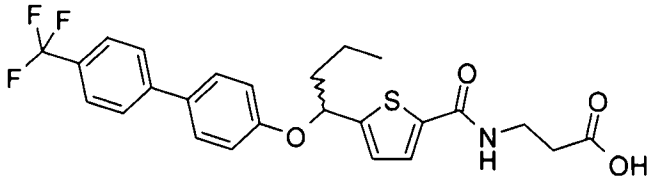
A una mezcla de éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (61.3 mg, 0.125 mmol) en metanol (0.662 mL) se le agrega hidróxido de sodio (5N acuoso, 0.126 mL) a temperatura ambiente, y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se hace ácida por HCl 1 N (0.662 mL), se extrae en diclorometano, se seca y concentra, luego se seca bajo vacío, dando el compuesto del título (56 mg). EM (ER): 478.1 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se hicieron en una manera substancialmente similar.

504

Ejemplo 2

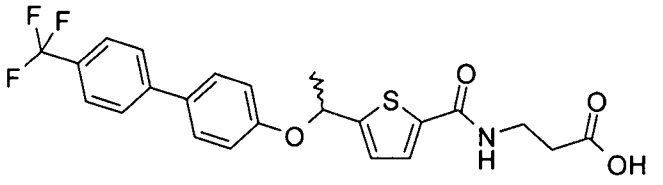
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-butil)-tiofen-2-carboxílico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. EM (ER): 492.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 3

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

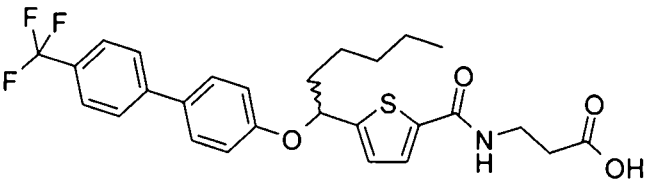


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-etil)-tiofen-2-carboxílico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. EM (ER): 464.1 $[M+H]^+$.

505

Ejemplo 4

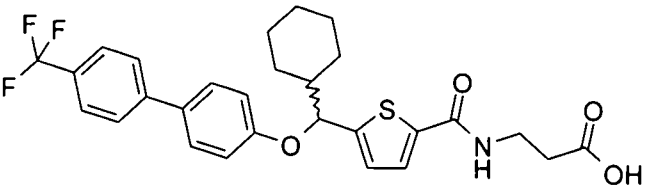
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-hexil)-tiofen-2-carboxílico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. EM (ER): 520.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5

Ácido (R,S)-3-({5-[Ciclohexil-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

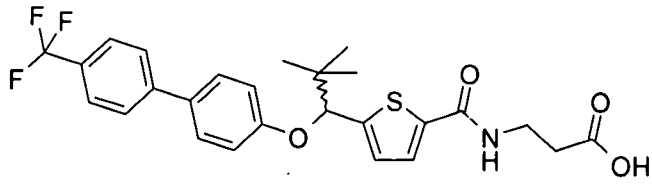


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido (R,S)-5-(ciclohexil-hidroxi-metil)-tiofen-2-carboxílico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. EM (ER): 532.3 $[M+H]^+$.

506

Ejemplo 6

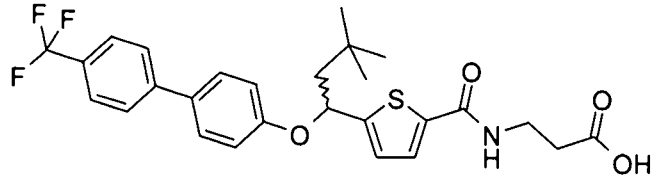
Ácido (R,S)-3-({5-[2,2-Dimetil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-tiofen-2-carboxílico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. EM (ER): 506.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7

Ácido (R,S)-3-({5-[3,3-Dimetil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

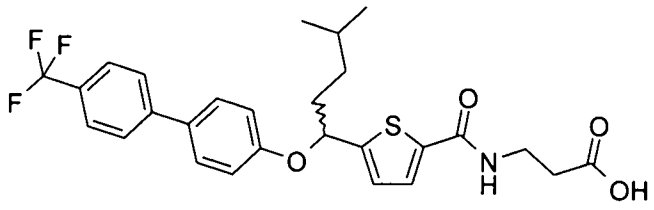


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-tiofen-2-carboxílico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. EM (ER): 520.3 $[M+H]^+$.

507

Ejemplo 8

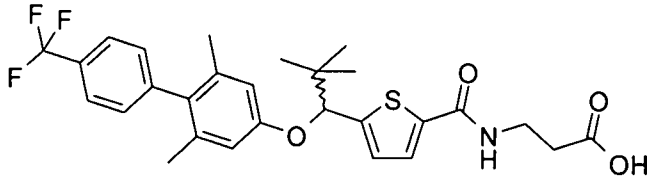
Ácido (R,S)-3-({5-[4-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-4-metil-pentil)-tiofen-2-carboxílico y 4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. **EM** (ER): 542.3 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 9

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

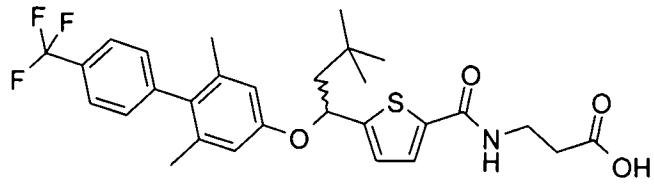


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-4-metil-pentil)-tiofen-2-carboxílico y

2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. EM (ER): 534.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10

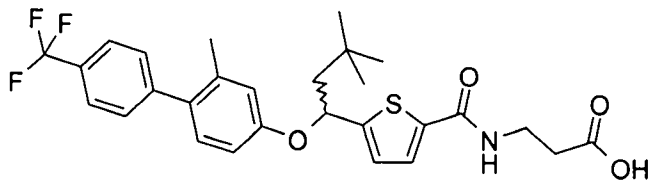
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-tiofen-2-carboxílico y 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. EM (ER): 548.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11

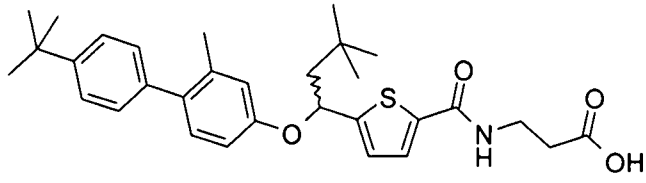
Ácido (R,S)-3-({5-[3,3-Dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-tiofen-2-carboxílico y 2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. EM (ER): 534.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 12

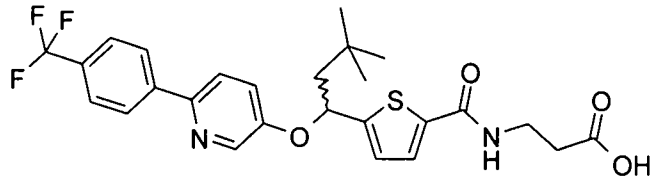
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-tiofen-2-carboxílico y 4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. EM (ER): 522.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 13

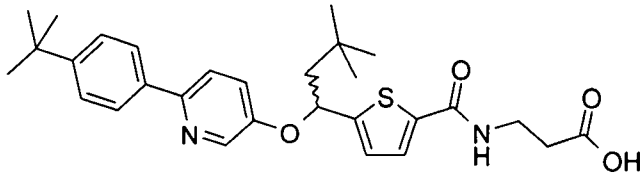
Ácido (R,S)-3-[(5-{3,3-Dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-tiofen-2-carbonil)-amino]-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-tiofen-2-carboxílico y 6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-ol como los materiales de partida. EM (ER): 521.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 14

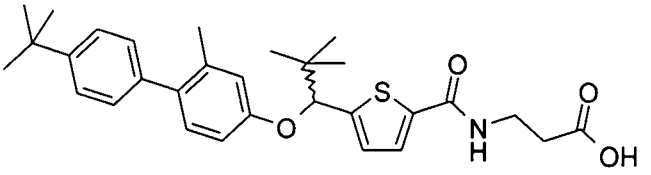
Ácido (R,S)-3-[(5-{1-[6-(4-tert-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-3,3-dimetil-butil}-tiofen-2-carbonil)-amino]-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-tiofen-2-carboxílico y 6-(4-tert-butil-fenil)-piridin-3-ol como los materiales de partida. EM (ER): 509.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15

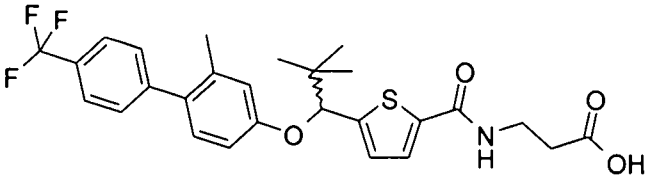
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-tiofen-2-carboxílico y 4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. EM (ER): 508.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 16

Ácido (R,S)-3-({5-[2,2-Dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

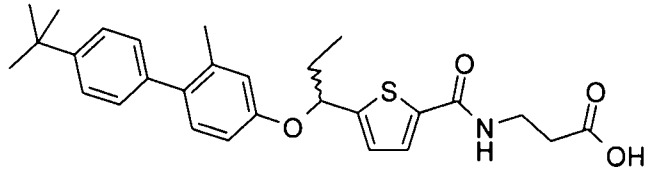


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-tiofen-2-carboxílico y 2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. EM (ER): 520.3 $[M+H]^+$.

512

Ejemplo 17

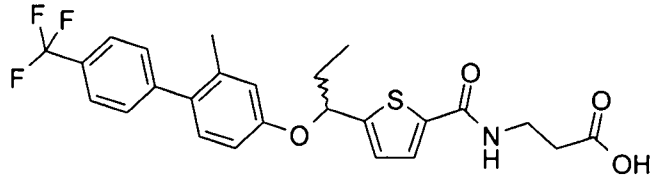
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éste de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-propil)-tiofen-2-carboxílico y 4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. EM (ER): 480.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 18

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

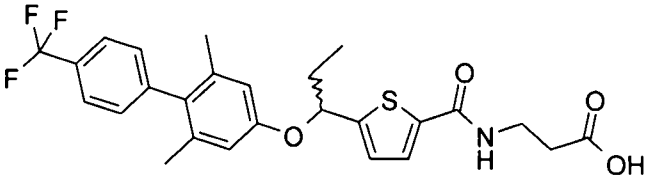


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-propil)-tiofen-2-carboxílico y 2-metil-4'-

trifluorometil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. EM (ER): 492.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 19

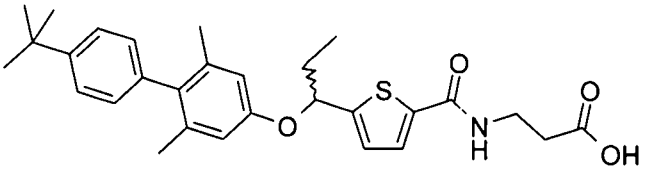
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-propil)-tiofen-2-carboxílico y 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. EM (ER): 506.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

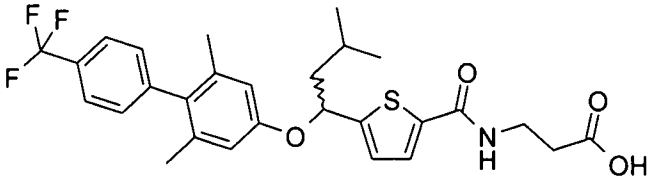


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido

(R,S)-5-(1-hidroxi-propil)-tiofen-2-carboxílico y 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. EM (ER): 494.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21

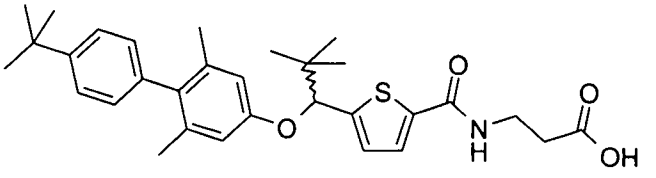
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-3-metil-butil)-tiofen-2-carboxílico y 2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. EM (ER): 534.4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 22

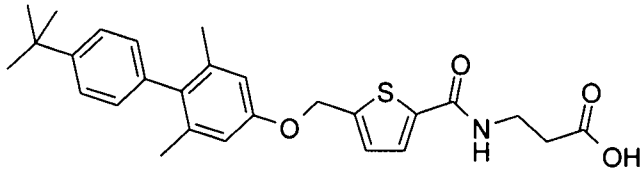
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-tiofen-2-carboxílico y 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. EM (ER): 522.4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 23

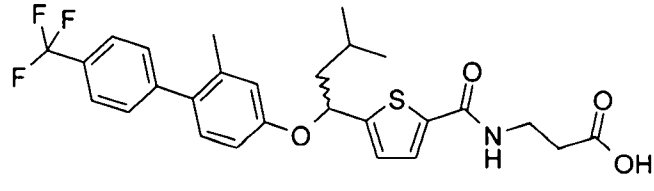
Ácido 3-{[5-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-tiofen-2-carbonil]-amino}-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido 5-hidroximetil-tiofen-2-carboxílico y 4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. EM (ER): 466.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 24

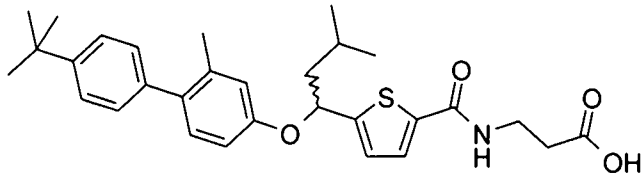
Ácido (R,S)-3-({5-[3-Metil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-3-metil-butil)-tiofen-2-carboxílico y 2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. EM (ER): 520.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 25

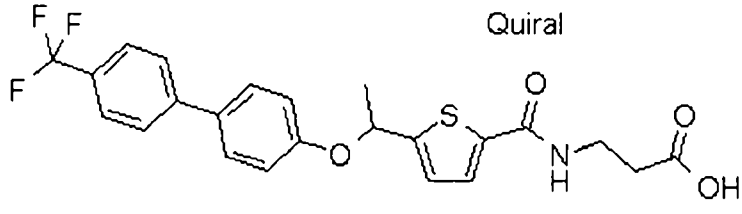
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 1 usando éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-3-metil-butil)-tiofen-2-carboxílico y 4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-ol como los materiales de partida. EM (ER): 508.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 26

Ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



516

Etapa A

Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1

El éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (375 mg) se separa por CLAR quiral (columna: Chiralpak AD 4.6 x 150mm; eluyente: 100% 3A etanol; relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de absorbancia UV: 280 nm) para proporcionar éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 1) (51 mg).

Etapa B

Ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1

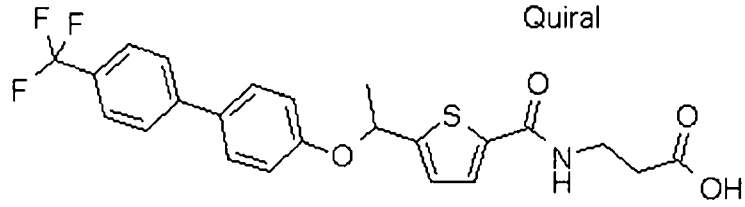
Una solución de éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 1) (170 mg, 0.356 mmol) en metanol (7.1 mL) se trata con NaOH 5N (0.712 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 2h. La reacción se neutraliza con HCl 1N (0.748 mL), y se extrae en acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secan y concentran, dando el compuesto del título (142 mg). EM (ER): 464.2 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se hicieron en una manera substancialmente similar.

317

Ejemplo 27

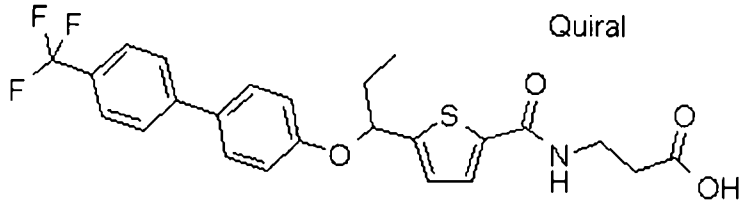
Ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 26 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 464.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 28

Ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1

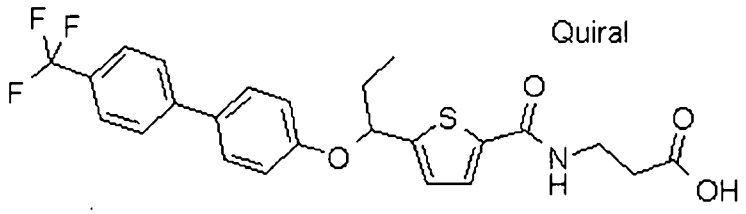


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 26 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero 1) como el material de partida. EM (ER): 478.2 $[M+H]^+$.

518

Ejemplo 29

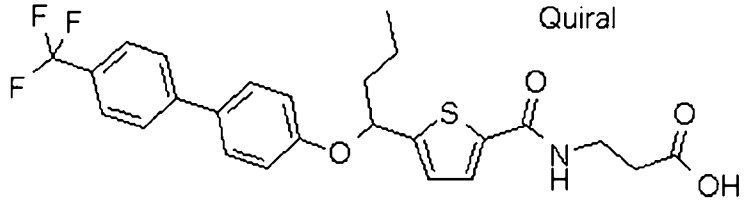
Ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 26 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 478.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30

Ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



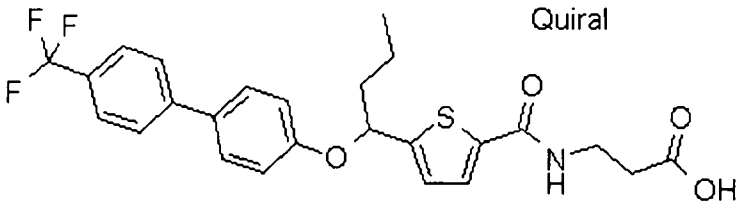
Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 26 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-

519

carbonil}-amino)-propiónico (Isómero 1) como el material de partida. EM (ER): 492.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31

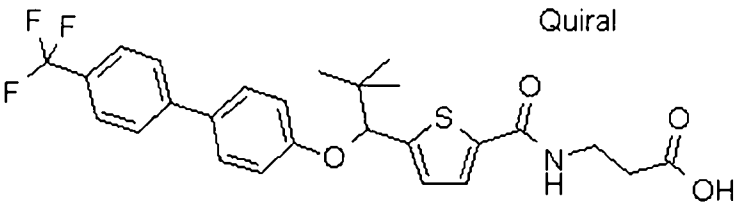
Ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 26 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 492.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32

Ácido 3-({5-[2,2-Dimetil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



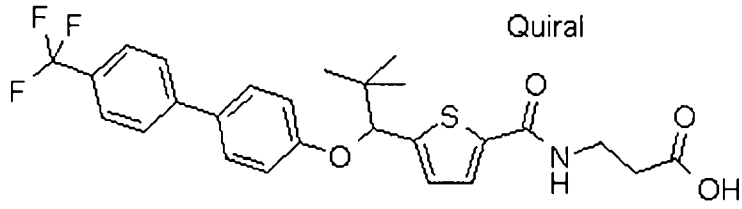
Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 26 usando éster de metilo del ácido

520

3-({5-[2,2-dimetil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 1) como el material de partida. EM (ER): 506.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 33

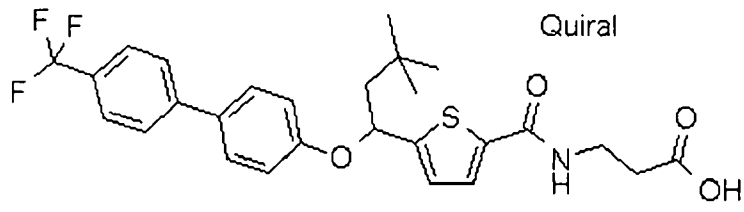
Ácido 3-({5-[2,2-Dimetil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 26 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[2,2-dimetil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 506.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 34

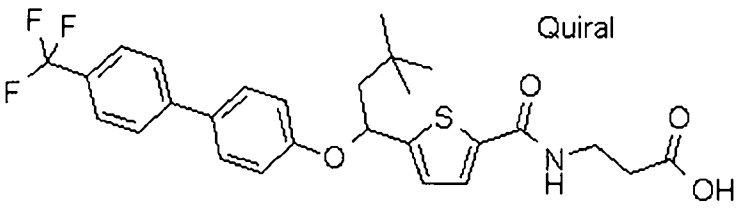
Ácido 3-({5-[3,3-Dimetil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 26 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[3,3-dimetil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 1) como el material de partida. EM (ER): 520.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 35

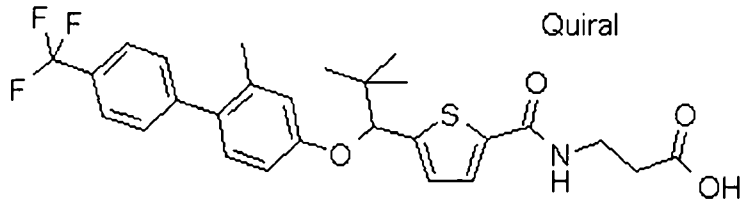
Ácido 3-({5-[3,3-Dimetil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 26 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[3,3-Dimetil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 520.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 36

Ácido 3-({5-[2,2-Dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



Etapa A

Éster de metilo del ácido 3-({5-[2,2-Dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 1)

El éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[2,2-Dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (93.4 mg) se separa por CLAR quiral (columna: Chiralpak AD 4.6 × 150 mm; eluyente: 10% etanol en Heptano; relación de flujo: 1.0 mL/min; Longitud de onda de absorbancia UV: 225 nm) para proporcionar éster de metilo del ácido 3-({5-[2,2-dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 1) (36 mg).

623

Etapa B

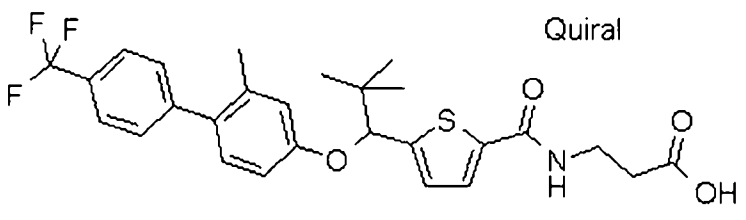
Ácido 3-({5-[2,2-Dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 1)

Una solución de éster de metilo del ácido 3-({5-[2,2-dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 1) (36 mg, 0.067 mmol) en metanol (1.0 mL) se trata con NaOH 5N (0.067 mL) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutraliza con HCl 1N (0.068 mL), y se extrae en acetato de etilo (2×). Las capas orgánicas combinadas se secan y concentran, dando el compuesto del título (21.6 mg). EM (ER): 520.3 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se hicieron en una manera substancialmente similar.

Ejemplo 37

Ácido 3-({5-[2,2-Dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



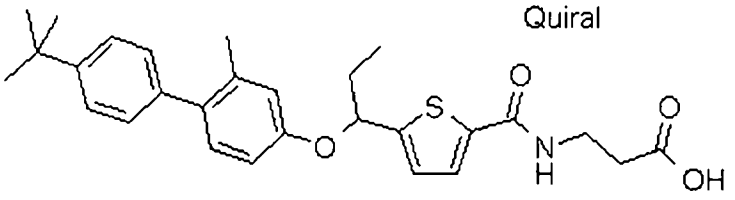
Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 36 usando éster de metilo del ácido

529

3-({5-[2,2-dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 520.4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38

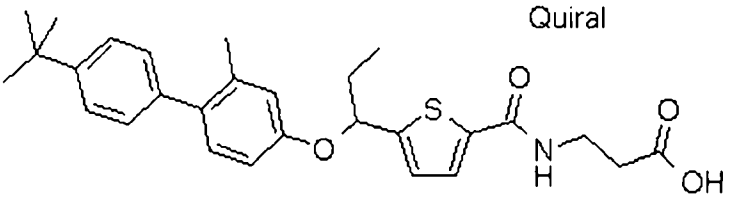
Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 36 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 1) como el material de partida. EM (ER): 480.4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 39

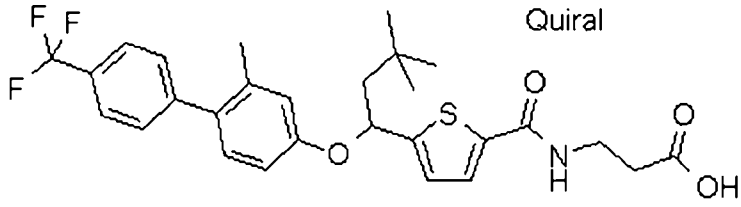
Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 36 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 480.4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 40

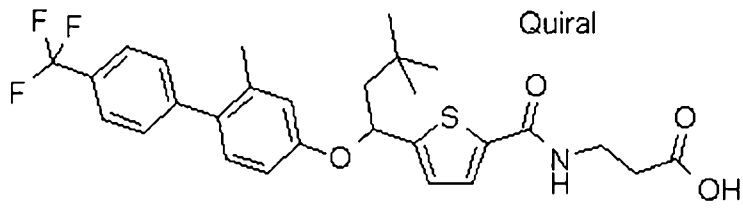
Ácido 3-({5-[3,3-Dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 36 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[3,3-dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 1) como el material de partida. EM (ER): 534.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 41

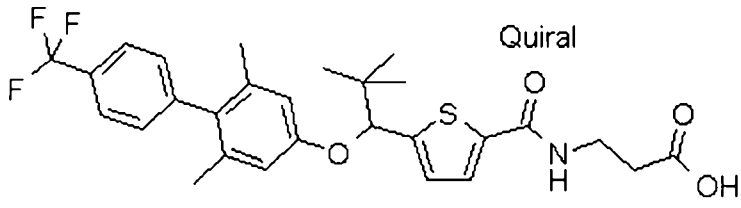
Ácido 3-({5-[3,3-Dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 36 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[3,3-dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 534.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 42

Ácido 3-({5-[3,3-Dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1

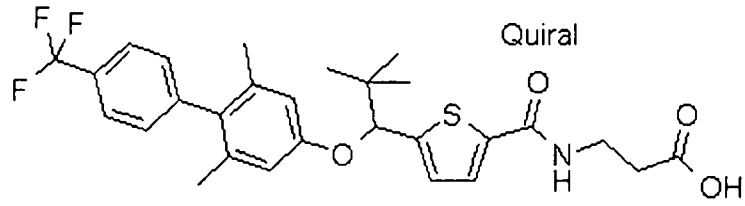


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 36 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[3,3-dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-

iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 1) como el material de partida. EM (ER): 534.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 43

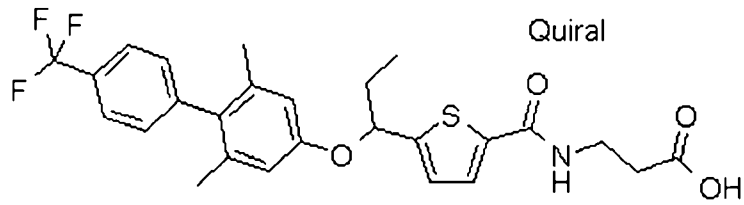
Ácido 3-({5-[3,3-Dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 36 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[3,3-dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 534.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 44

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



528

Etapa A

Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 1)

A una solución de éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4-yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 1) (187.3 g, 0.347 mmol) en THF (3.7 ml) se agrega ácido (4-trifluorometil)fenilborónico (92.5 g, 0.449 mmol), fluoruro de potasio (53.9 mg, 1.12 mmol), acetato de paladio (II) (4.3 mg, 0.019 mmol), y (oxidi-2,1-fenileno)bis-(difenilfosfina) (20 mg, 0.037 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se divide entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secan y concentran, luego se cargan en C_{18} y eluyen usando acetonitrilo con un gradiente de agua desde 15% hasta 100% dando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 1) (81.1 mg). EM (ER): 520.4 $[M+H]^+$.

Etapa B

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 1)

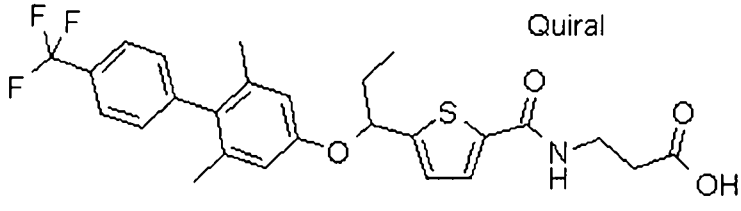
529

Una solución de éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 1) (79.6 mg, 0.153 mmol) en metanol (1.54 mL) se trata con NaOH 5N (0.154 mL) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutraliza con HCl 1N (0.158 mL), y extrae en acetato de etilo (2×). Las capas orgánicas combinadas se secan y concentran, dando el compuesto del título (76 mg). EM (ER): 506.4 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se hicieron en una manera substancialmente similar.

Ejemplo 45

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



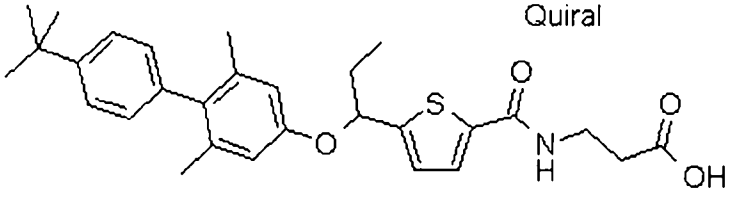
Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 44 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4-yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 1) y ácido (4-

530

trifluorometil)fenilborónico como los materiales de partida. EM (ER): 506.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 46

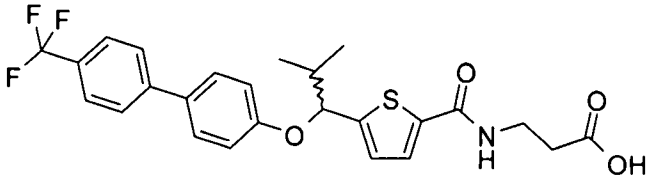
Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 44 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4-yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 1) y ácido (4-*tert*-butil)fenilborónico como los materiales de partida. EM (ER): 494.4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 47

Ácido (R,S)-3-({5-[2-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



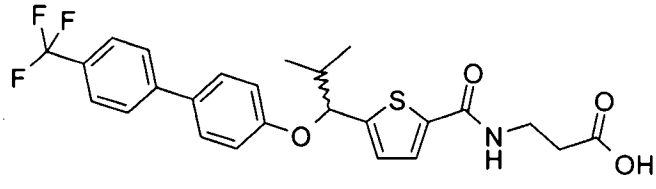
531

A una solución de éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (0.0887 mg, 0.175 mmol) en THF (2.0 mL) se agrega hidróxido de litio (acuoso 1N, 2.0 mL) a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se hace ácida con HCl 1 N (2.4 mL), se extrajo con EtOAc (3x10 mL), se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y concentra para proporcionar el compuesto del título (0.0788 g, 92%). EM (ER): 492.0 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se hicieron en una manera substancialmente similar:

Ejemplo 48

Ácido (R,S)-3-({5-[2-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

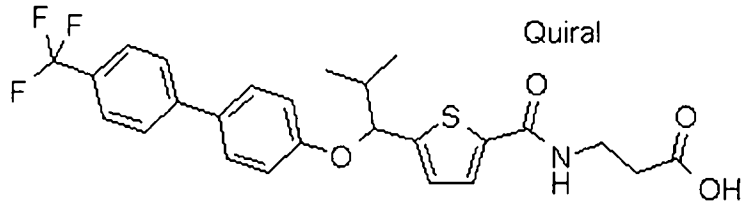


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[2-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 1) como el material de partida. EM (ER): 492.2 $[M+H]^+$.

532

Ejemplo 49

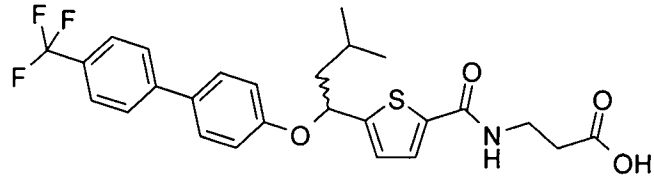
Ácido 3-({5-[2-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[2-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 2) como el material de partida. EM (ER): 492.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50

Ácido (R,S)-3-({5-[3-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2

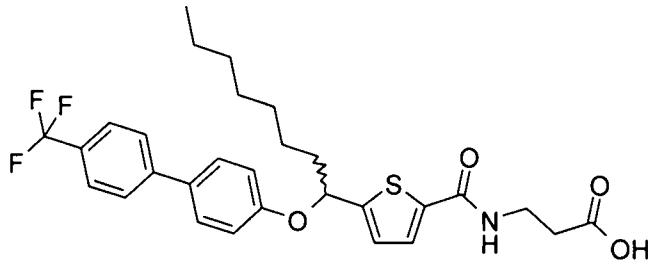


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[3-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 506.2 $[M+H]^+$.

533

Ejemplo 51

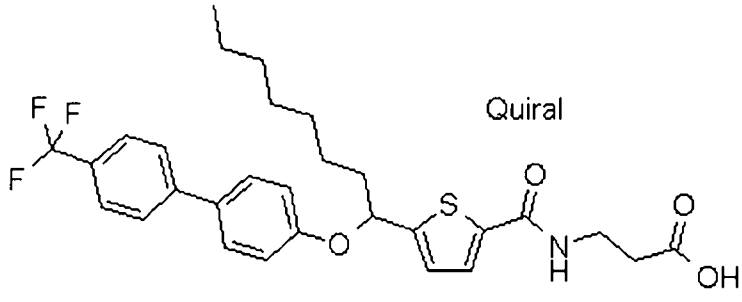
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-octil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-octil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 548.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 52

Ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-octil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1

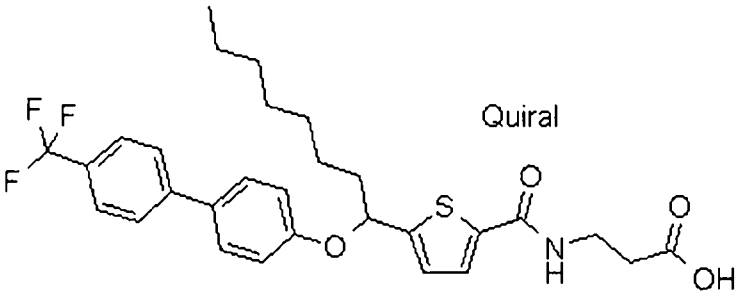


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-octil]-tiofen-2-

carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 1) como el material de partida. EM (ER): 548.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 53

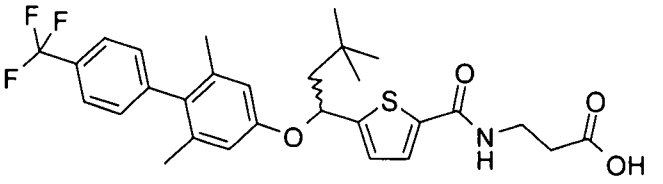
Ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-octil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-octil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 2) como el material de partida. EM (ER): 548.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 54

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

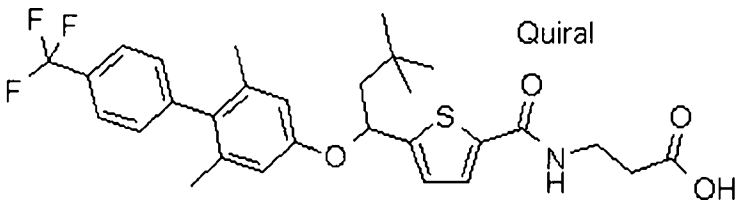


535

Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 548.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 55

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1)

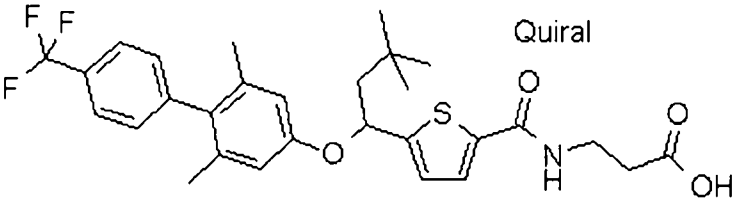


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 1) como el material de partida. EM (ER): 548.3 $[M+H]^+$.

536

Ejemplo 56

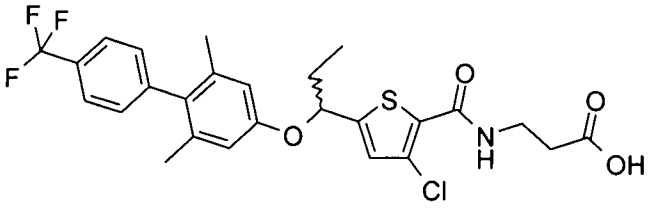
Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 2) como el material de partida. EM (ER): 548.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 57

Ácido (R,S)-3-({3-Cloro-5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

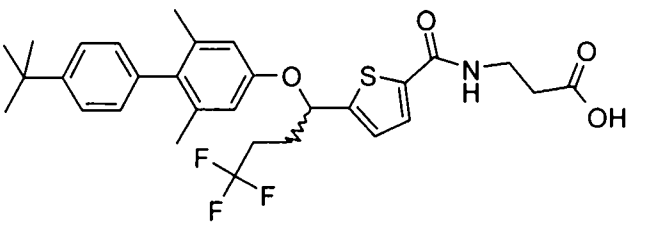


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido (±)-3-({3-cloro-5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 538.1 $[M-H]^-$.

537

Ejemplo 58

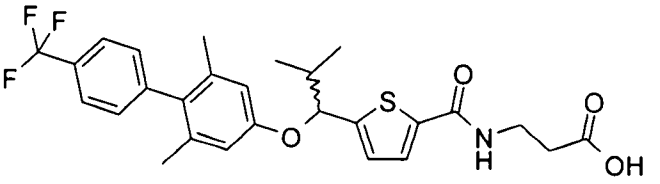
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



A una mezcla de éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (50 mg, 0.09 mmol) en tetrahidrofurano (1.0 mL) se le agrega hidróxido de sodio (5N acuoso, 1.0 mL) a temperatura ambiente, y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se hace ácida por HCl 5N (1.0 mL), se extrae en acetato de etilo, se seca y concentra, luego se seca bajo vacío, dando el compuesto del título (45 mg). EM (ER): 562.0 $[M-H]^-$.

Ejemplo 59

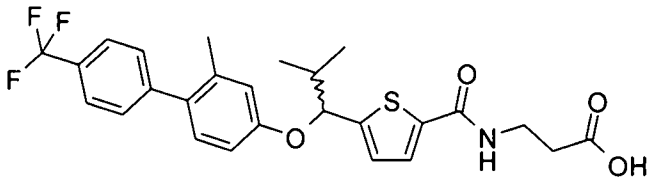
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 518.1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 60

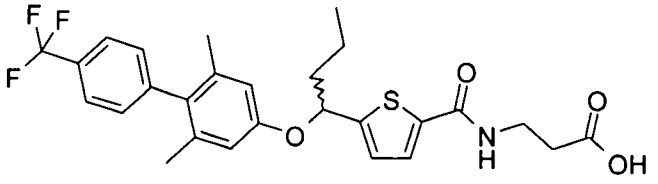
Ácido (R,S)-3-({5-[2-Metil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[2-metil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 504.1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 61

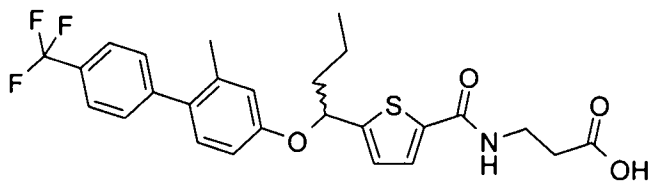
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 518.1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 62

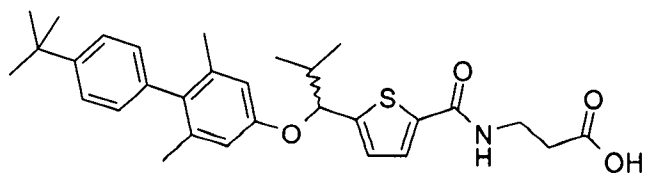
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 504.1 $[M-H]^-$.

Ejemplo 63

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

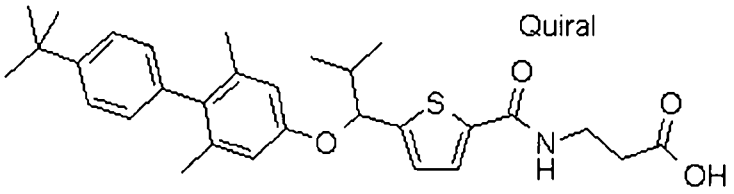


540

Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 506.2 $[M-H]^-$.

Ejemplo 64

Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1

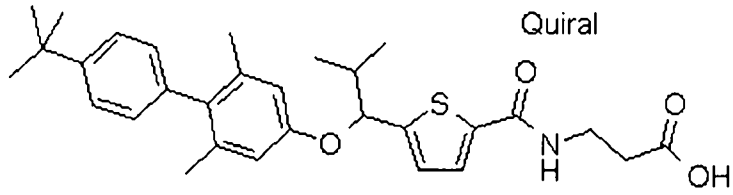


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 1) como el material de partida. EM (ER): 506.2 $[M-H]^-$.

591

Ejemplo 65

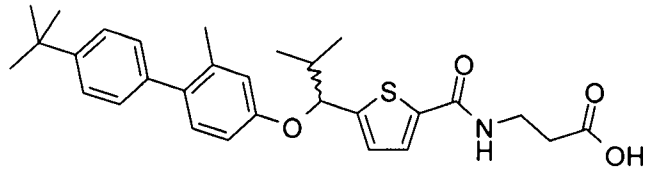
Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 2) como el material de partida. EM (ER): 506.2 $[M-H]^-$.

Ejemplo 66

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

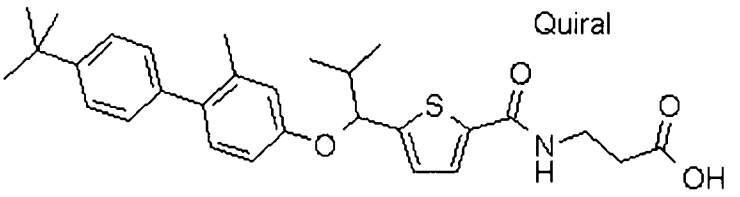


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 492.2 $[M-H]^-$.

542

Ejemplo 67

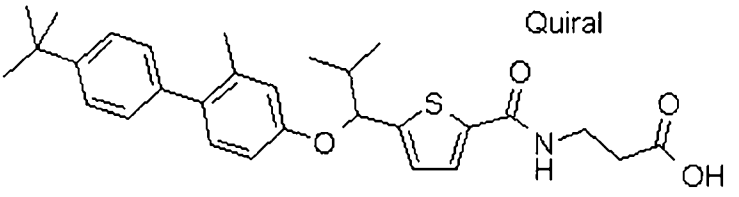
Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 1) como el material de partida. EM (ER): 492.3 $[M-H]^-$.

Ejemplo 68

Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero quiral 2

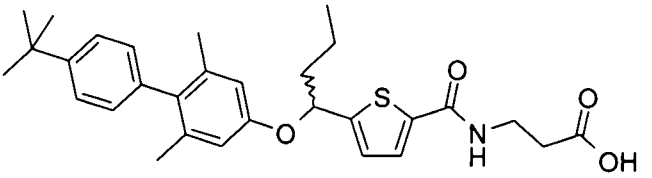


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-

propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 2) como el material de partida. EM (ER): 492.3 $[M-H]^-$.

Ejemplo 69

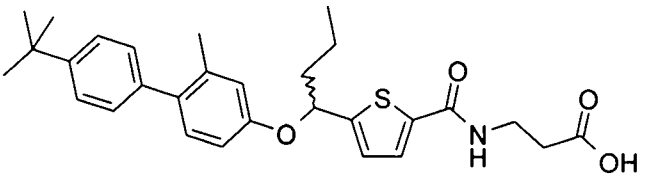
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 506.3 $[M-H]^-$.

Ejemplo 70

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



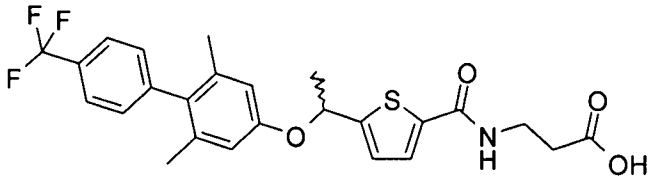
Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-butil]-

544

tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 492.3 $[M-H]^-$.

Ejemplo 71

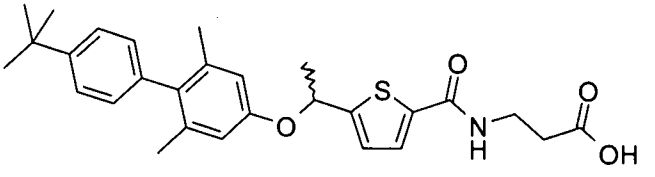
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 492.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 72

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

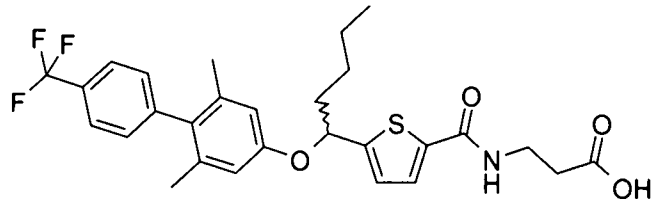


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-

etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 480.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 73

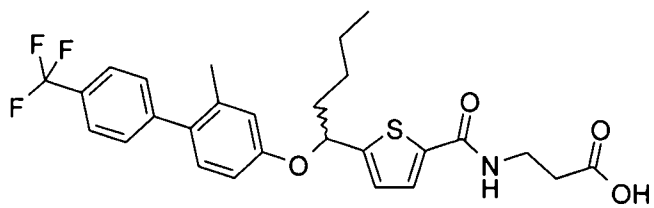
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 534.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 74

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



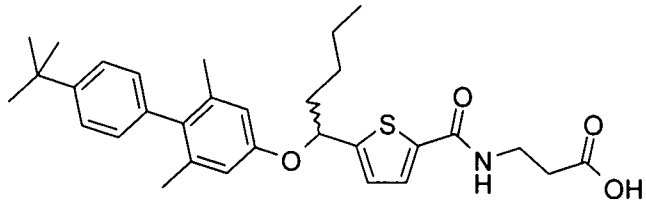
Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido

540

(±)-3-({5-[1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 520.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 75

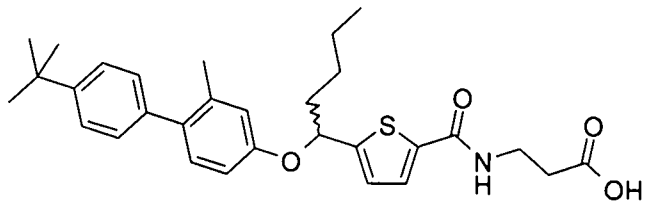
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 522.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 76

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

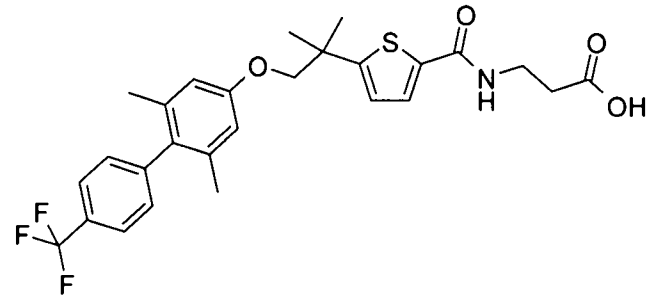


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido

(±)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 508.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 77

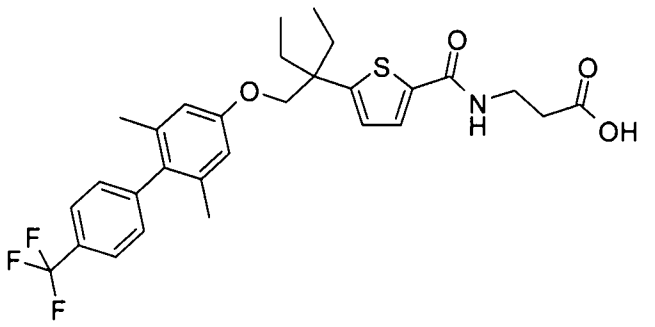
Ácido 3-({5-[2-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-1,1-dimetil-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[2-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-1,1-dimetil-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 520.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 78

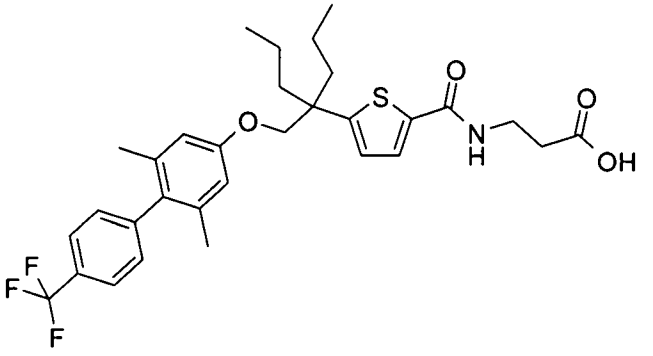
Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-1-etil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-1-etil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 548.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 79

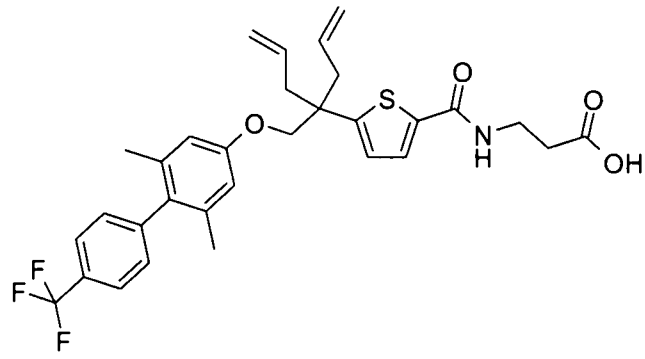
Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-1-propil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-1-propil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 576.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 80

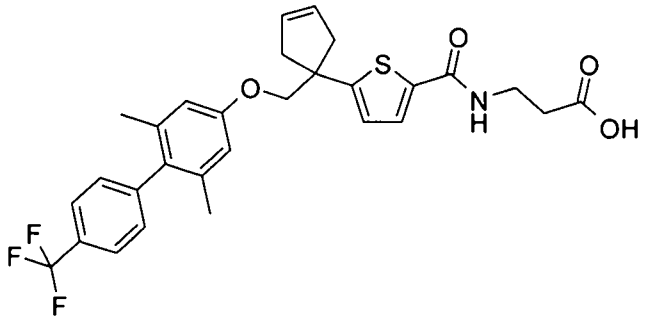
Ácido 3-({5-[1-Alil-1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-but-3-enil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-alil-1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-but-3-enil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 572.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 81

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-ciclopent-3-enil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

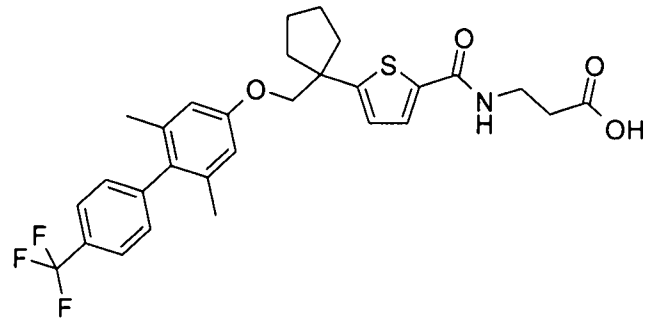


550

Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-ciclopent-3-enil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 544.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 82

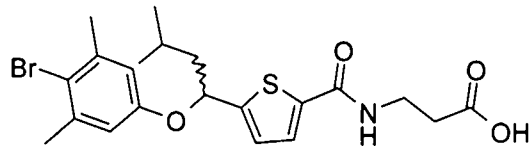
Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-ciclopentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 47 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-ciclopentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 546.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 83

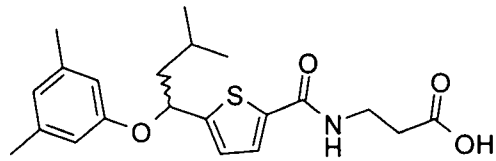
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace en una manera substancialmente similar al Ejemplo 47 iniciando con éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico EM (ER): 470.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 84

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(3,5-Dimetil-fenoxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

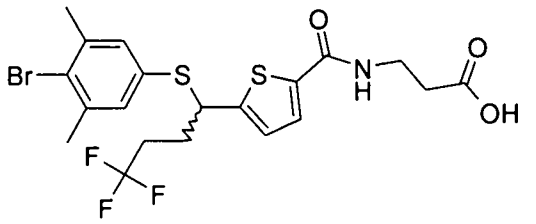


Este compuesto se hace en una manera substancialmente similar al Ejemplo 47 iniciando desde éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(3,5-dimetil-fenoxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico. **EM** (ER): 390.2 $[M+H]^+$.

53

Ejemplo 85

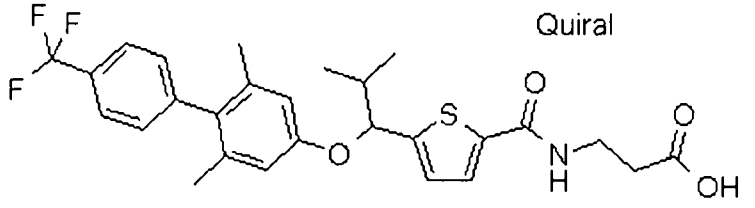
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace en una manera substancialmente similar al Ejemplo 47 iniciando desde éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico. EM (ER): 523.7, 535.8 $[M+H]^+$.

Ejemplo 86

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



Etapa A

Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

523

A una mezcla de éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4-yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 1) (0.218 g, 0.422 mmol), ácido (4-trifluorometil)fenilborónico (0.110 g, 0.536 mmol), y fluoruro de potasio (0.0628 g, 1.306 mmol) en THF (4.07 ml) se le agrega acetato de paladio (II) (5.5 mg, 0.024 mmol), y (oxidi-2,1-fenileno)bis-(difenilfosfina) (25.8 mg, 0.0479 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante la noche. El acetato de paladio (II) adicional (13.5 mg, 0.0601 mmol), y (oxidi-2,1-fenileno)bis-(difenilfosfina) (55.7 mg, 0.103 mmol) y THF (4.0 mL) se agregan. La reacción se calienta a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se concentra, se carga en gel de sílice y eluye usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 80% dando una mezcla del producto y material de partida. Este material se carga entonces en C_{18} y eluye usando H_2O con un gradiente MeCN desde 35% hasta 100% dando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (0.0392 g, 17%) como una espuma blanca. EM (ER): 534.4 $[M+H]^+$.

Etapa B

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

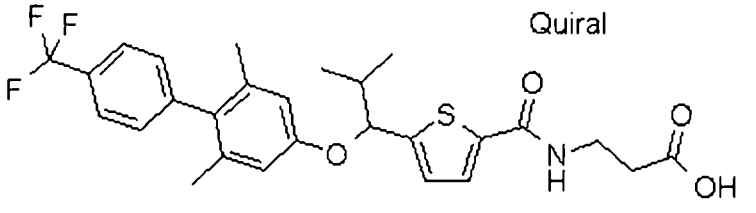
550

A una solución de éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (0.0390 mg, 0.0731 mmol) en THF (2.0 mL) se le agrega hidróxido de litio (1N acuoso, 2.0 mL) a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se hace ácida con HCl 1 N (2.4 mL), se extrae con EtOAc (3x10 mL), se seca sobre $MgSO_4$, se filtra, y concentra para proporcionar el compuesto del título (0.0356 g, 94%). EM (ER): 520.0 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se hicieron en una manera substancialmente similar:

Ejemplo 87

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2

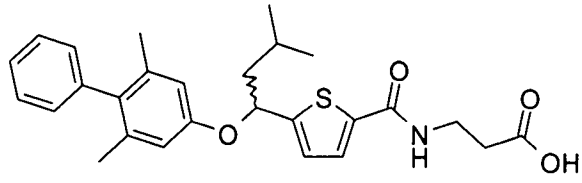


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 86 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4-yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero quiral 2) como el material de partida. EM (ER): 520.0 $[M+H]^+$.

555

Ejemplo 88

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Etapa A

Éster de tert-butilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

A una solución de éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (158 mg, 0.330 mmol) en tolueno (1.5 mL) se le agrega fluoruro de potasio (38.1 mg, 0.660 mmol), ácido fenil borónico (80 mg, 0.66 mmol), y paladio tetrakis trifenil fosfina (19 mg, 0.02 mmol). El agua (1 mL) se agrega y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se divide entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secan y concentran. El residuo resultante se aplica a gel de sílice y eluye usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo para dar el compuesto del título (2.06 g). EM (ER): 478.2 $[M-H]^-$.

55

Etapa B

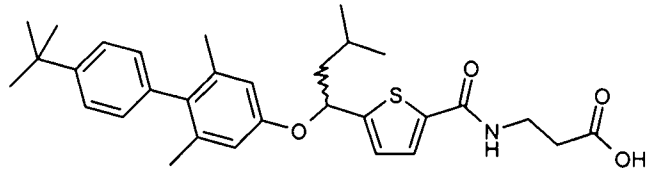
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

A una mezcla de éster de etilo del ácido (R,S)-5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carboxílico de la etapa previa en tetrahidrofurano (1.0 mL) se le agrega hidróxido de sodio (5N acuoso, 1.0 mL) a temperatura ambiente, y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se hace ácida por HCl 5N (1.0 mL), se extrae en acetato de etilo, se seca y concentra, luego se seca bajo vacío, dando el compuesto del título (50 mg). EM (ER): 464.0 $[M-H]^-$.

Los siguientes compuestos se hicieron en una manera substancialmente similar.

Ejemplo 89

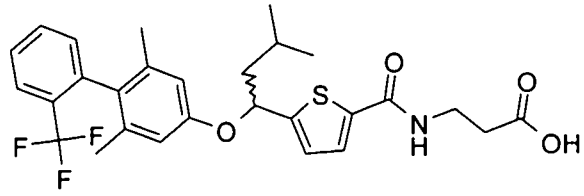
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 88 usando ácido 4-*t*-*Bu*-fenil borónico como el reactivo en la Etapa A. EM (ER): 522.7 $[M+H]^+$.

Ejemplo 90

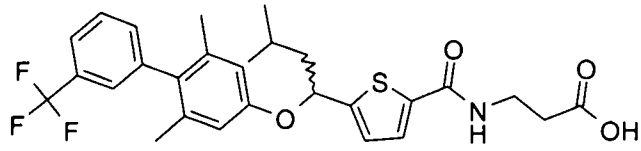
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-2'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 88 usando ácido 2-trifluorometilfenil borónico como el reactivo en la Etapa A. EM (ER): 534.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 91

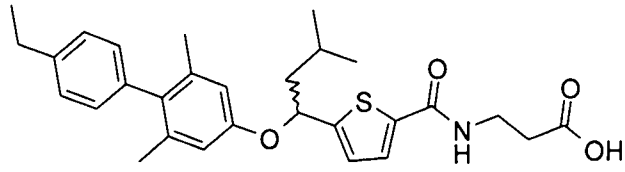
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-3'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 88 usando ácido 3-trifluorometilfenil borónico como el reactivo en la Etapa A. EM (ER): 534.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 92

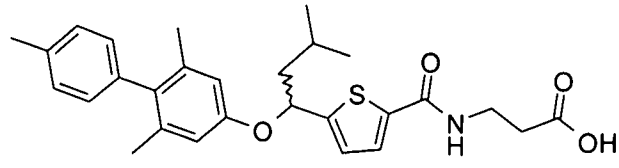
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-etil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 88 usando ácido 4-etilfenil borónico como el reactivo en la Etapa A. EM (ER): 494.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 93

Ácido (R,S)-3-({5-[3-Metil-1-(2,6,4'-trimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

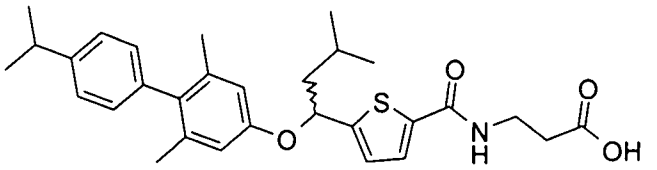


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 88 usando ácido 4-metilfenil borónico como el reactivo en la Etapa A. EM (ER): 480.0 $[M+H]^+$.

559

Ejemplo 94

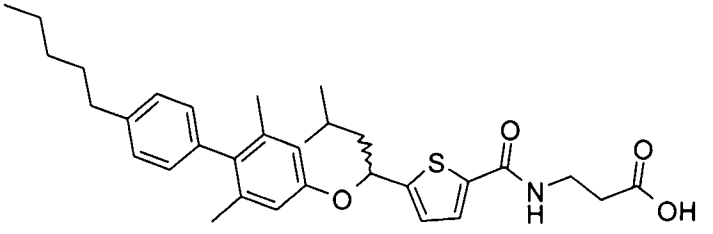
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 88 usando ácido 4-isopropilfenil borónico como el reactivo en la Etapa A. EM (ER): 508.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 95

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-pentil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

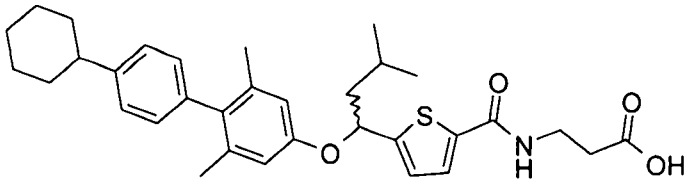


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 88 usando ácido 4-n-pentilfenil borónico como el reactivo en la Etapa A. EM (ER): 536.0 $[M+H]^+$.

560

Ejemplo 96

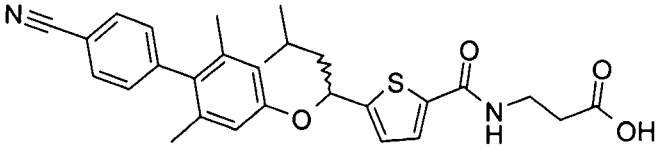
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-Ciclohexil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 88 usando ácido 4-ciclohexilfenil borónico como el reactivo en la Etapa A. EM (ER): 548.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 97

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-Ciano-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

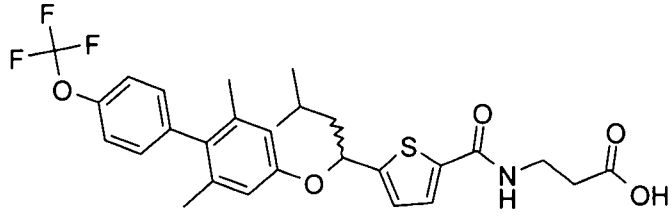


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 88 usando ácido 4-cianofenil borónico como el reactivo en la Etapa A. EM (ER): 492.1 $[M+H]^+$.

561

Ejemplo 98

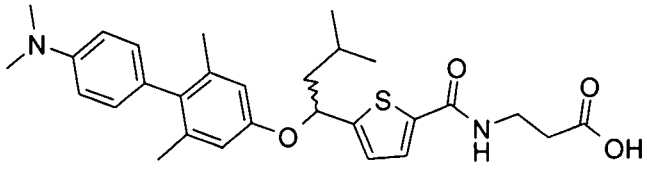
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 88 usando ácido 4-trifluorometoxifenil borónico como el reactivo en la Etapa A. EM (ER): 550.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 99

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-Dimetilamino-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

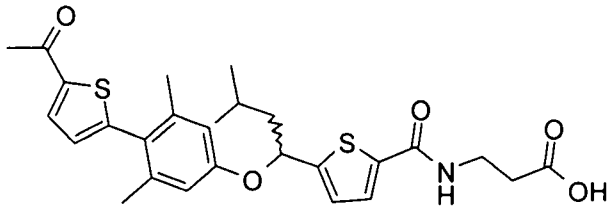


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 88 usando ácido 4-n-n-dimetilfenil borónico como el reactivo en la Etapa A. EM (ER): 509.2 $[M+H]^+$.

562

Ejemplo 100

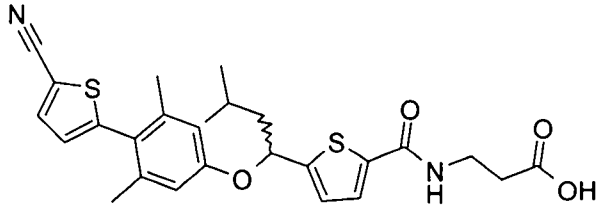
Ácido (R,S)-3-[(5-{1-[4-(5-Acetil-tiofen-2-il)-3,5-dimetil-fenoxi]-3-metil-butil}-tiofen-2-carbonil)-amino]-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 88 usando ácido 5-acetil-2-tiofenil borónico como el reactivo en la Etapa A. EM (ER): 514.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 101

Ácido (R,S)-3-[(5-{1-[4-(5-Ciano-tiofen-2-il)-3,5-dimetil-fenoxi]-3-metil-butil}-tiofen-2-carbonil)-amino]-propiónico

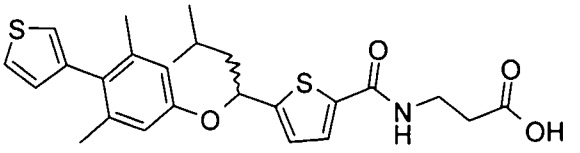


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 88 usando ácido 5-ciano-2-tiofenil borónico como el reactivo en la Etapa A. EM (ER): 497.0 $[M+H]^+$.

563

Ejemplo 102

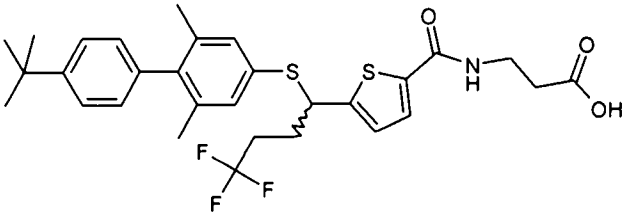
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(3,5-Dimetil-4-tiofen-3-il-fenoxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 88 usando ácido 2-tiofenil borónico como el reactivo en la Etapa A. EM (ER): 472.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 103

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

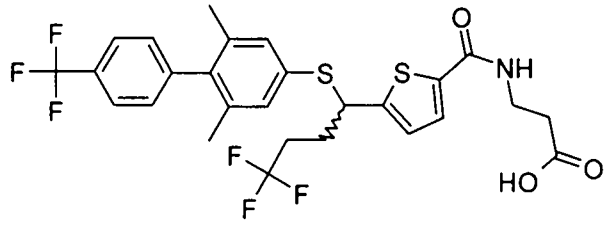


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 88 usando ácido 4-t-butilfenil borónico y ácido metil-3({5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como los materiales de partida en la Etapa A. EM (ER): 578.0 $[M+H]^+$.

569

Ejemplo 104

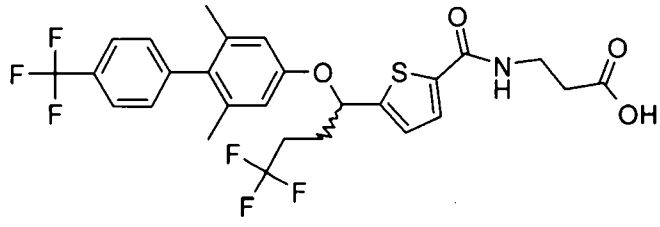
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 88 usando ácido 4-triflurometil borónico y ácido metil-3({5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como los materiales de partida en la Etapa A. EM (ER): 590.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 105

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



565

Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 58 usando éster de metilo del ácido (±)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 574.0 $[M+H]^+$.

Procedimiento BB, Separación Quiral

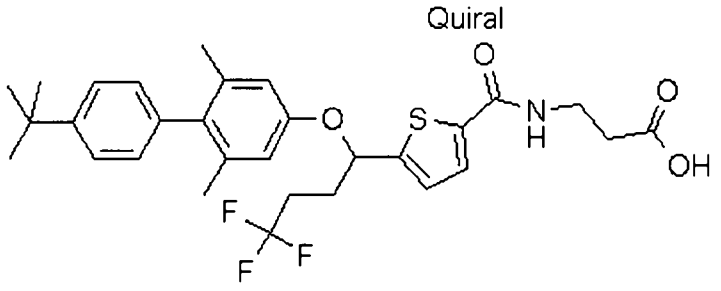
El éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico se resolvió en una columna Chiralpak AD-H (0.46 x 15.0 cm) con una relación de flujo de 0.6 mL/min. y detección a 270 nm. Se eluye con alcohol isopropílico en Heptano con 0.2% dimetil-etilamina y se concentran las fracciones para proporcionar un éster de enantiómero puro (Isómero quiral 1, 97.3% ee). La hidrólisis del enantiómero puro del éster proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. EM (ER): 577.34 (M^++1), 575.34 (M^+-1), la estructura se confirmó también por RMN de protón.

Los siguientes compuestos enantioméricos puros se obtuvieron por un procedimiento de separación quiral similar al Procedimiento BB, usando columna Chiralcel OD-H (4.6 x 250 mm), columna Chiralpak AD-H (4.6 x 150 mm), o usando columna Chiralcel OJ (4.6 x 250 mm):

566

Ejemplo 106

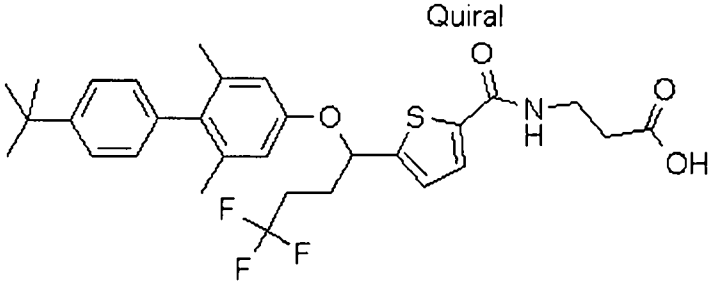
Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 58 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero quiral 1 como el material de partida. EM (ER): 562.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 107

Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2

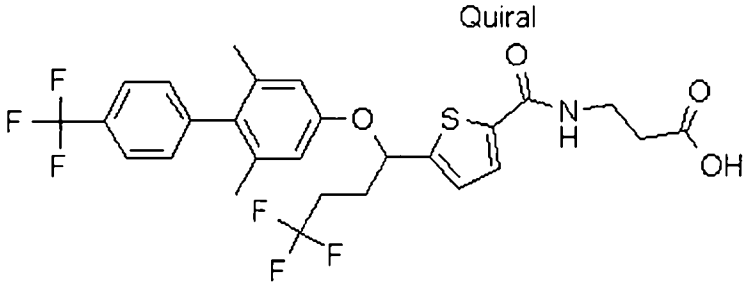


567

Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 58 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero quiral 2 como el material de partida. EM (ER): 562.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 108

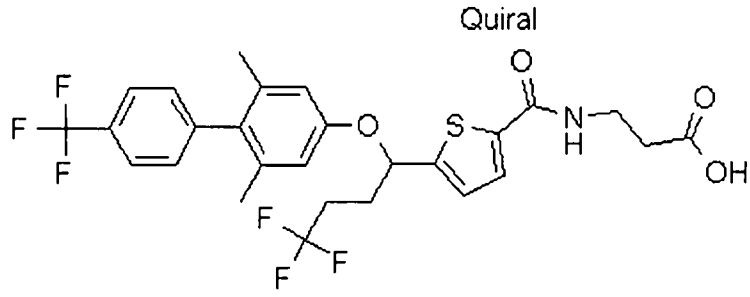
Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 58 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero quiral 1 como el material de partida. EM (ER): 574.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 109

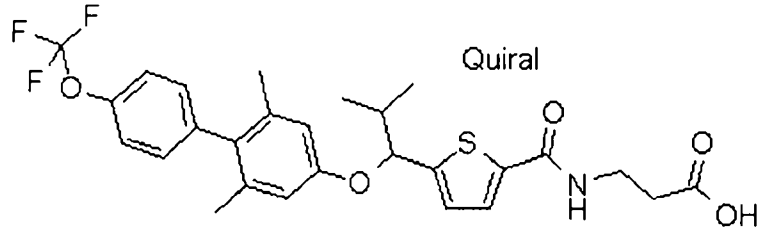
Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 58 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero quiral 2 como el material de partida. EM (ER): 574.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 110

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2

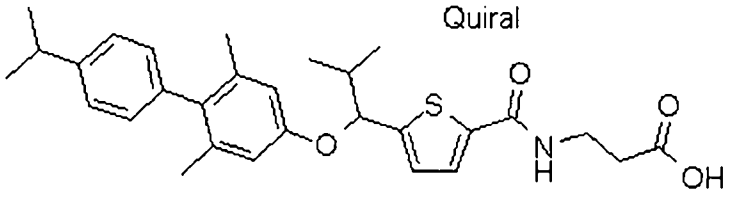


569

A una solución de éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero 2) en tetrahidrofurano (2.0 mL) se le agrega LiOH 1 N (2.0 mL) y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se hace ácida con HCl 1 N (2.2 mL) y se extrae con EtOAc (3 × 10 mL). Los extractos combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran, y concentran para proporcionar ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero 2) (0.101 g, 89%) como una espuma blanca. EM (ER): 536.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 111

Ácido 3-({5-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2

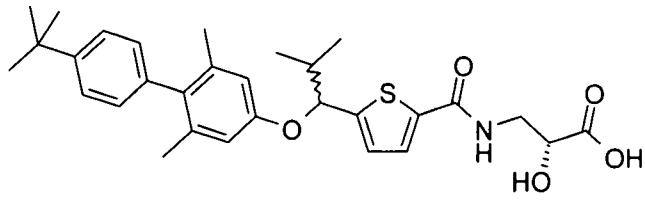


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 494.2 $[M+H]^+$.

570

Ejemplo 112

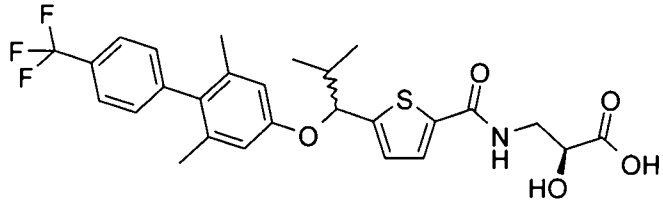
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*R*-hidroxi-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2-hidroxi-propiónico como el material de partida. EM (ER): 524.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 113

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2S-hidroxi-propiónico



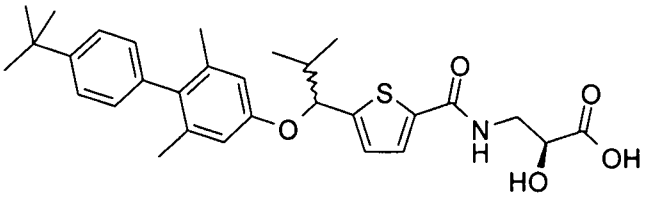
Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-

571

metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2R-hidroxi-propiónico como el material de partida. EM (ER): 536.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 114

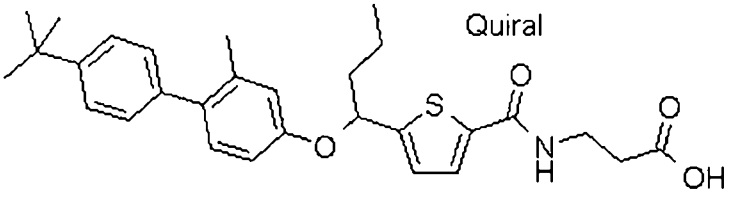
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*S*-hidroxi-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de etilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*S*-hidroxi-propiónico como el material de partida. EM (ER): 524.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 115

Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1

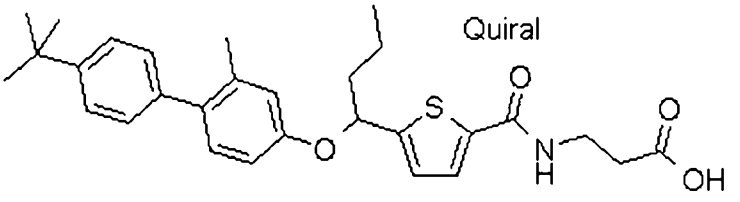


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 1) como el material de partida. EM (ER): 494.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 116

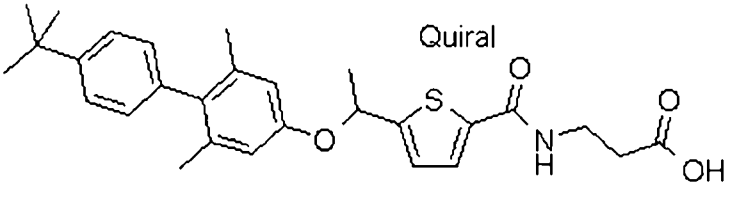
Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 494.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 117

Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1

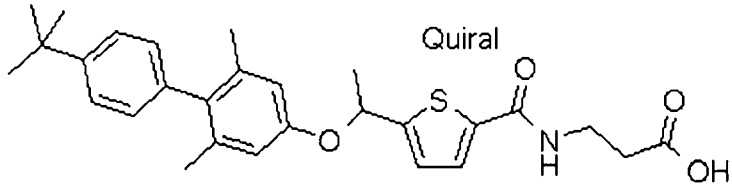


573

Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 1) como el material de partida. EM (ER): 480.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 118

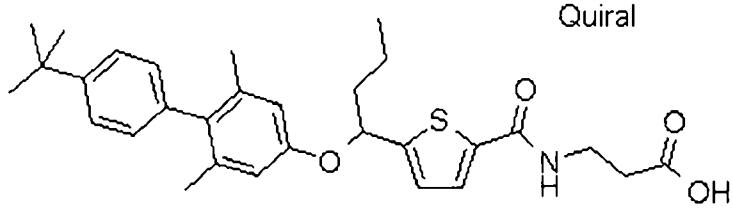
Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 480.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 119

Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1

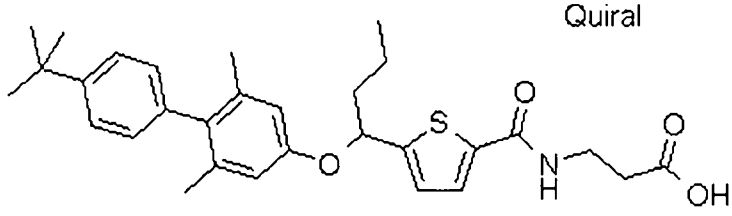


579

Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 1) como el material de partida. EM (ER): 508.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 120

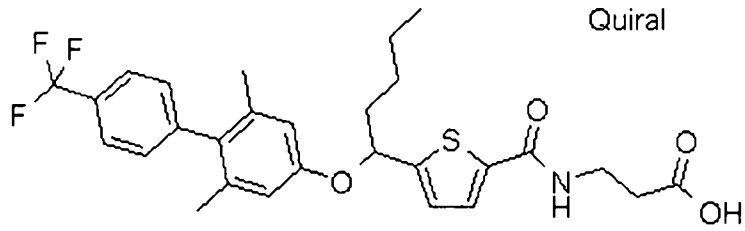
Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 508.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 121

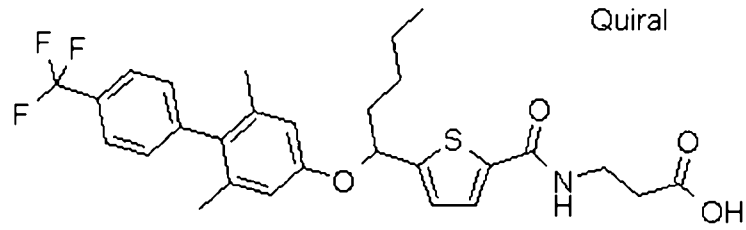
Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 1) como el material de partida. EM (ER): 534.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 122

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2

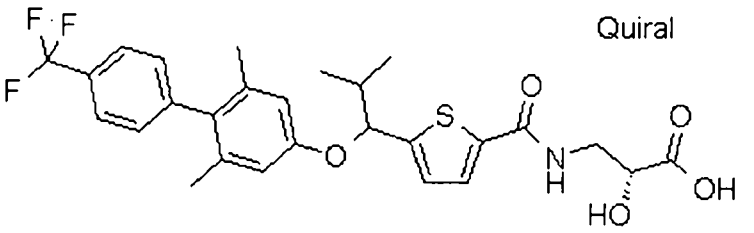


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 534.0 $[M+H]^+$.

576

Ejemplo 123

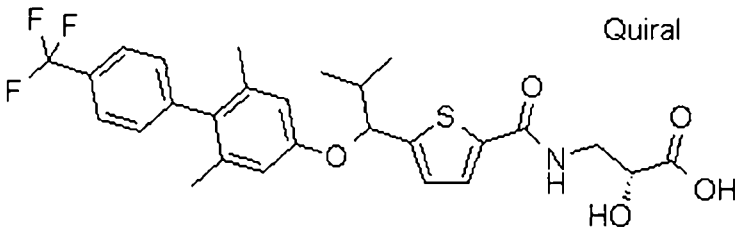
Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*R*-hidroxi-propiónico, Isómero 1



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*R*-hidroxi-propiónico (isómero 1) como el material de partida. EM (ER): 536.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 124

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*R*-hidroxi-propiónico, Isómero 2

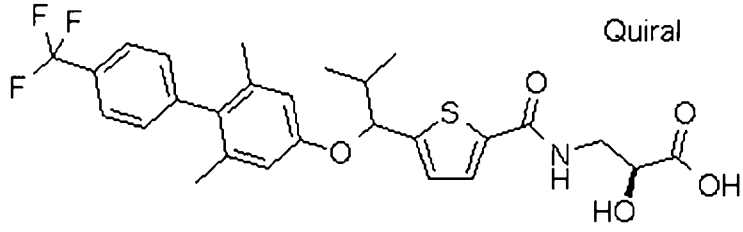


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del

ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*R*-hidroxi-propiónico (isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 536.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 125

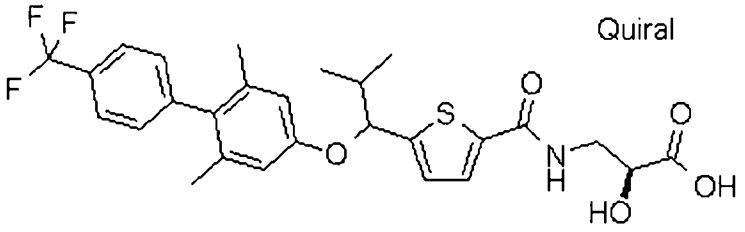
Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*S*-hidroxi-propiónico, Isómero 1



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de etilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*R*-hidroxi-propiónico (isómero 1) como el material de partida. EM (ER): 536.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 126

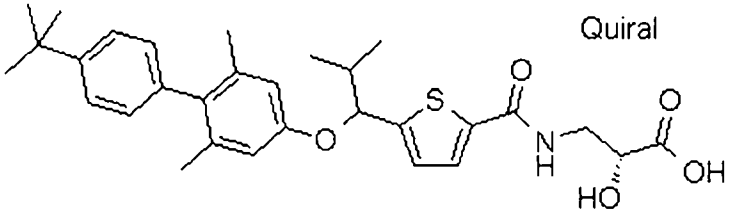
Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2S-hidroxi-propiónico, Isómero 2



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de etilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*R*-hidroxi-propiónico (isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 536.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 127

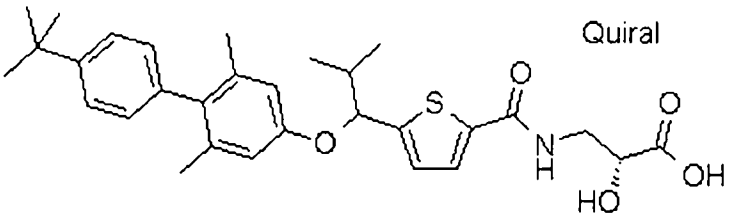
Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2R-hidroxi-propiónico, Isómero 1



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*R*-hidroxi-propiónico (isómero 1) como el material de partida. EM (ER): 524.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 128

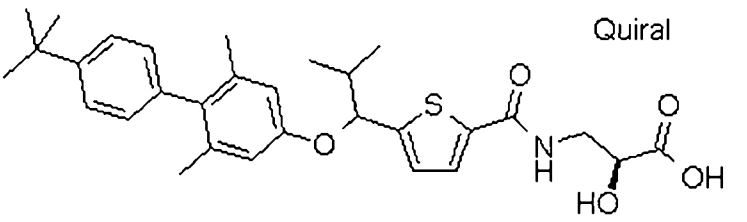
Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*R*-hidroxi-propiónico, Isómero 2



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*R*-hidroxi-propiónico (isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 524.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 129

Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2S-hidroxi-propiónico, Isómero 1



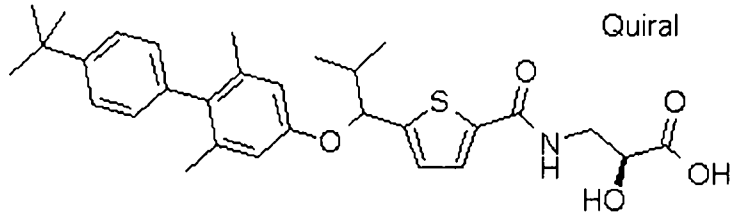
Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de etilo del ácido

580

3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*S*-hidroxi-propiónico (isómero 1) como el material de partida. EM (ER): 524.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 130

Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2S-hidroxi-propiónico, Isómero 2

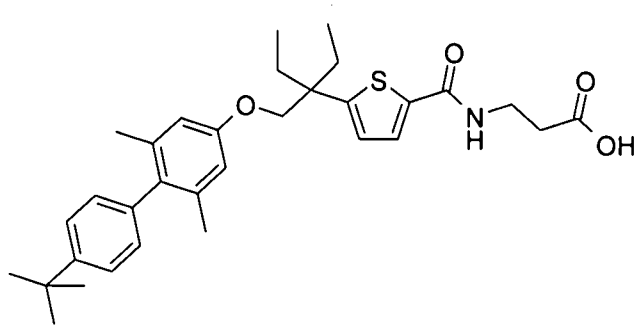


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de etilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2S-hidroxi-propiónico (isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 524.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 131

Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-1-etil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

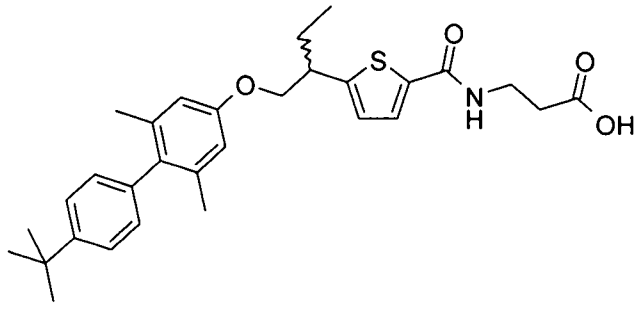
581



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-1-etil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 536.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 132

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

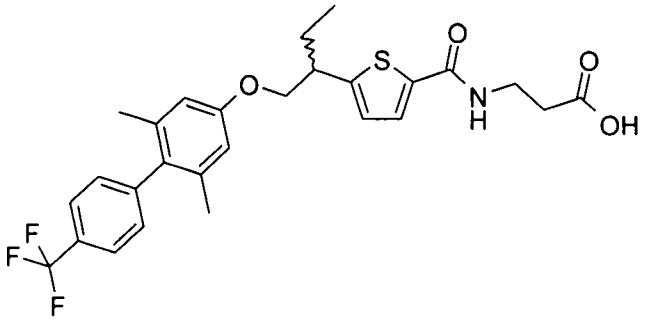


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 508.3 $[M+H]^+$.

582

Ejemplo 133

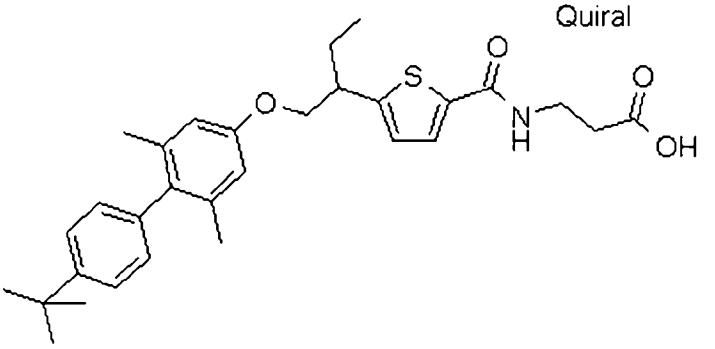
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 520.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 134

Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico acid, Isómero 1



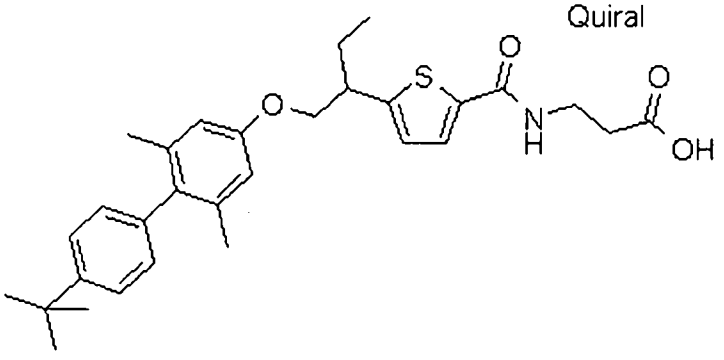
Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del

583

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 1) como el material de partida. EM (ER): 508.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 135

Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2

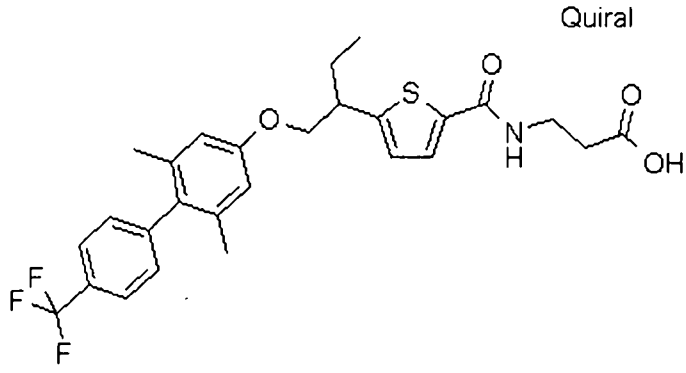


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 508.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 136

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1

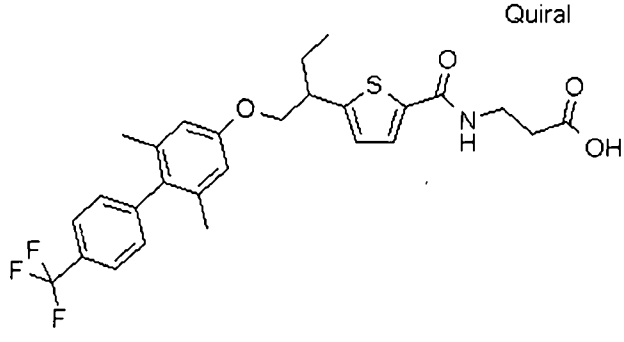
584



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 1) como el material de partida. EM (ER): 520.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 137

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



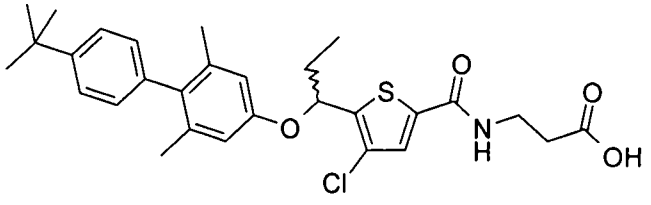
Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-

595

iloximetil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 520.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 138

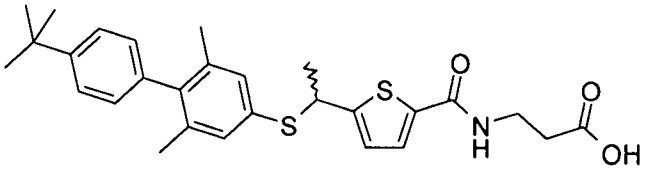
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-propil]-4-cloro-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-propil]-4-cloro-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 528.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 139

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



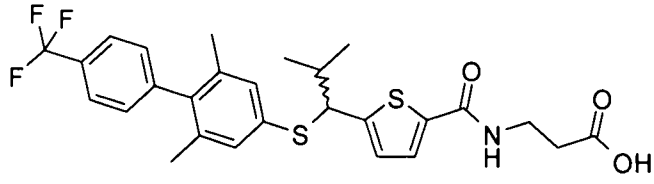
Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del

586

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 496.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 140

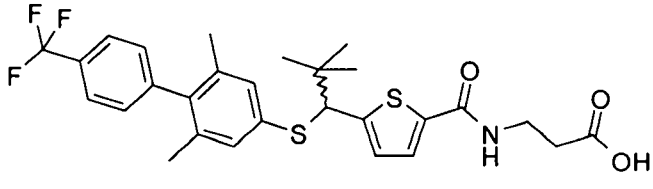
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 536.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 141

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

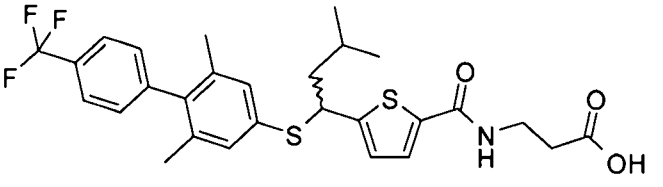


587

Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 550.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 142

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

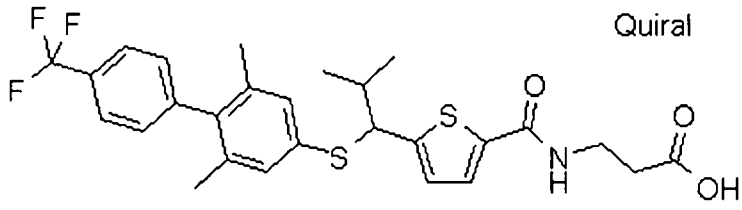


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 550.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 143

Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1

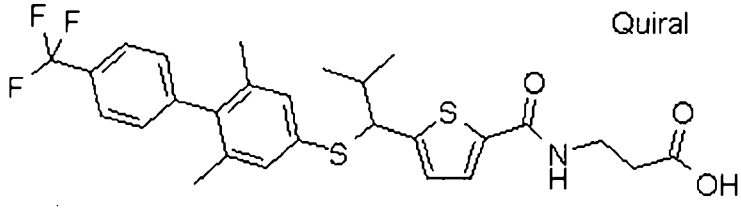
588



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 1) como el material de partida. EM (ER): 536.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 144

Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2

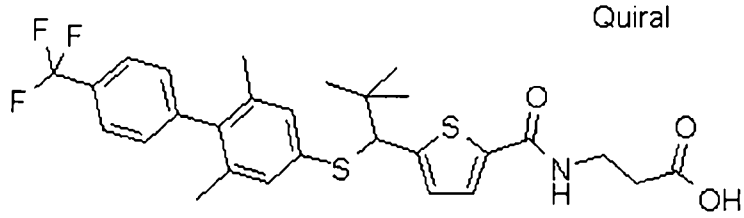


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 536.0 $[M+H]^+$.

589

Ejemplo 145

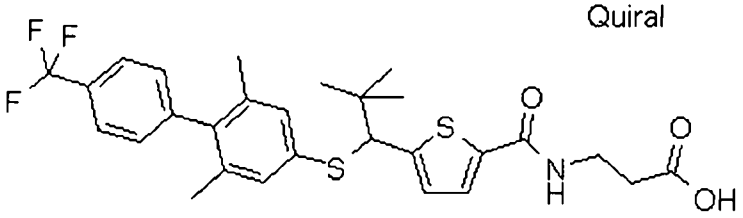
Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 1) como el material de partida. EM (ER): 550.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 146

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



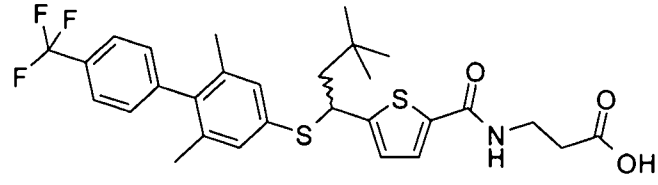
Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido

590

3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 550.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 147

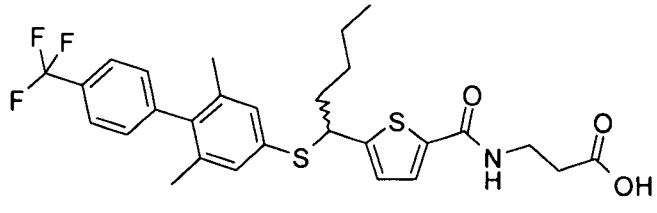
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 564.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 148

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

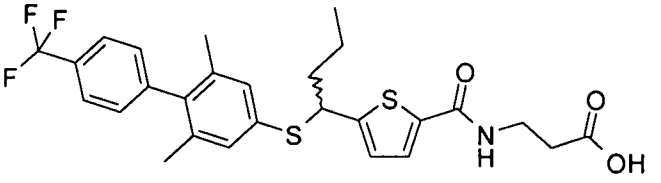


591

Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 550.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 149

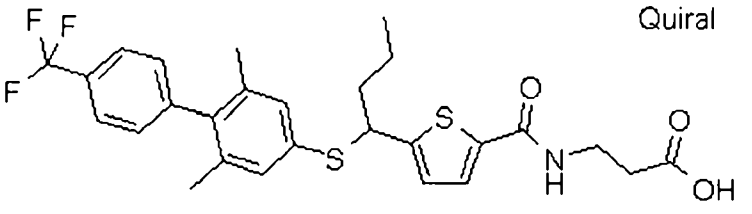
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico como el material de partida. EM (ER): 536.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 150

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1

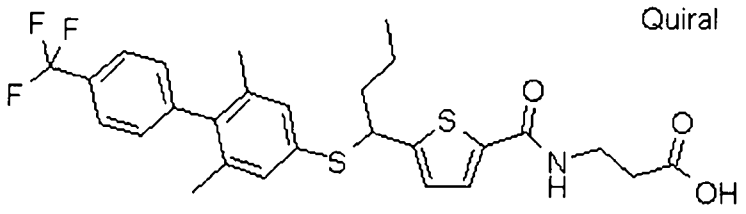


592

Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 1) como el material de partida. EM (ER): 536.0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 151

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2

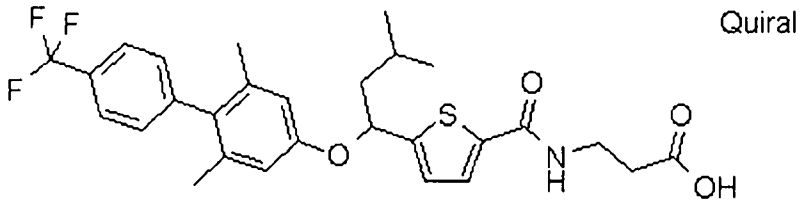


Este compuesto se hace por el método general como se ejemplifica en el Ejemplo 110 usando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (isómero 2) como el material de partida. EM (ER): 535.8 $[M+H]^+$.

543

Ejemplo 152

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



Etapa A

Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero 1)

El éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (190 mg) se separa por CLAR quiral (columna: Chiralpak AD 4.6 × 150 mm; eluyente: 100% 3A etanol; relación de flujo: 0.6 mL/min; Longitud de onda de absorbancia UV: 280 nm) para proporcionar éster de metilo del ácido 3-({5-[3-metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero 1) (91 mg).

Etapa B

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero 1)

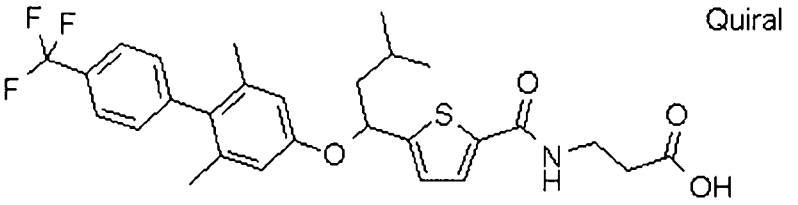
594

Una solución de éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero 1) (91 mg, 0.166 mmol) en metanol (1.66 mL) se trata con NaOH 5N (0.166 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 2h. La reacción se neutraliza con HCl 1N (0.170 mL), y extrae en acetato de etilo (2×). Las capas orgánicas combinadas se secan y concentran, dando el compuesto del título (142 mg). EM (ER): 534.4 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se hicieron en una manera substancialmente similar.

Ejemplo 153

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



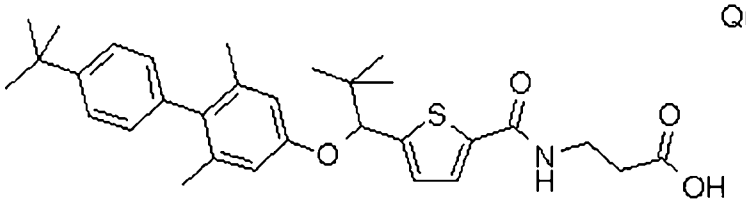
EM (ER): 534.4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 154

Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1

595

Quiral

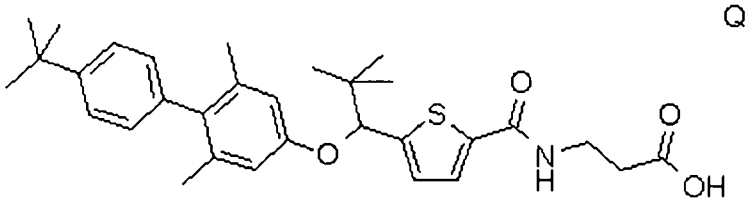


EM (ER): 522.4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 155

Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2

Quiral

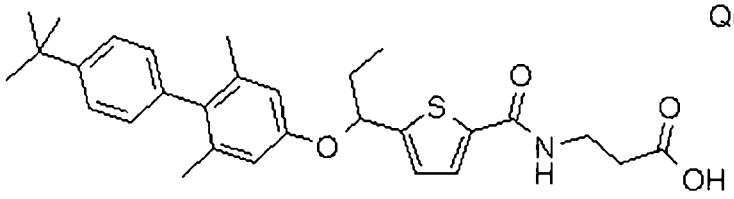


EM (ER): 522.5 $[M+H]^+$.

Ejemplo 156

Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2

Quiral



Etapa A

Éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2

A una solución de éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4-yodo-3,5-dimetil-fenoxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero 2) (203.5 mg, 0.406 mmol) en THF (4.1 ml) se agrega ácido (4-trifluorometil)fenilborónico (87 mg, 0.487 mmol), fluoruro de potasio (59 mg, 1.22 mmol), acetato de paladio (II) (18 mg, 0.081 mmol), y (oxidi-2,1-fenileno)bis-(difenilfosfina) (86 mg, 0.16 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se divide entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secan y concentran, luego se cargan en C_{18} y eluyen usando acetonitrilo con un gradiente de agua desde 15% hasta 100% dando éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero 1) (93 mg).

Etapa B

Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2

Una solución de éster de metilo del ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (Isómero 2) (90.2 mg, 0.178 mmol) en metanol (1.8 mL) se trata con NaOH 5N (0.178 mL) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se

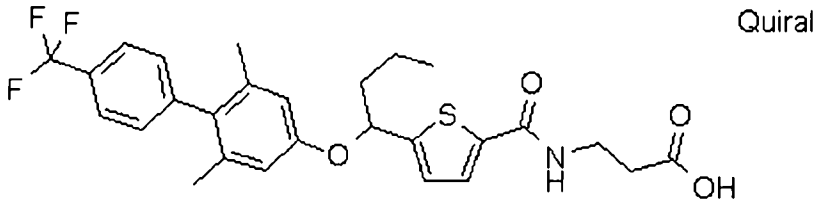
597

neutraliza con HCl 1N (0.182 mL), y se extrae en acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secan y concentran, dando el compuesto del título (70.5 mg). EM (ER): 494.3 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se hicieron en una manera substancialmente similar.

Ejemplo 157

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2

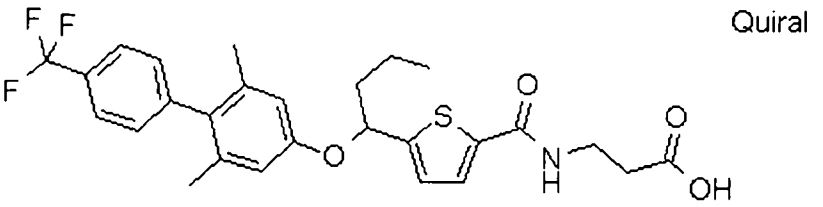


Quiral

EM (ER): 520.4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 158

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



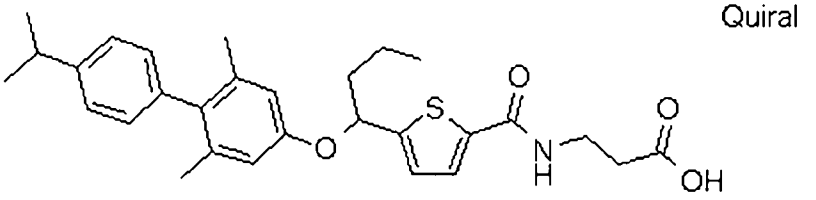
Quiral

EM (ER): 520.4 $[M+H]^+$.

598

Ejemplo 159

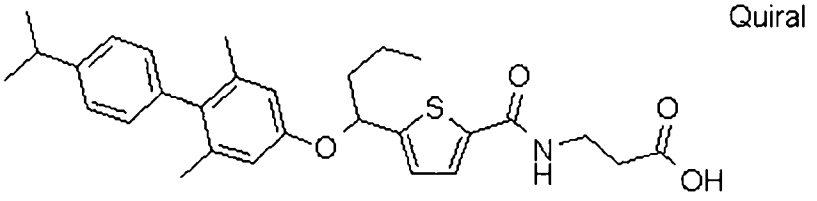
Ácido 3-({5-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



EM (ER): 494.4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 160

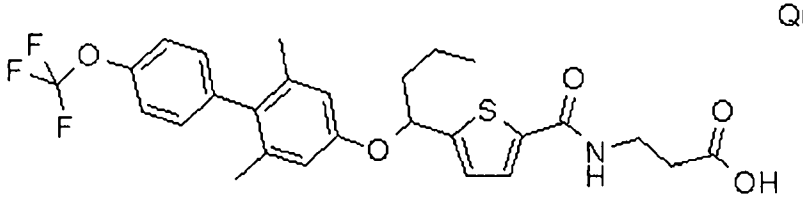
Ácido 3-({5-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



EM (ER): 494.4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 161

Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2

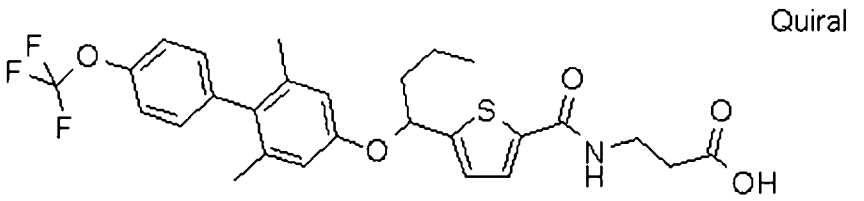


599

EM (ER): 536.4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 162

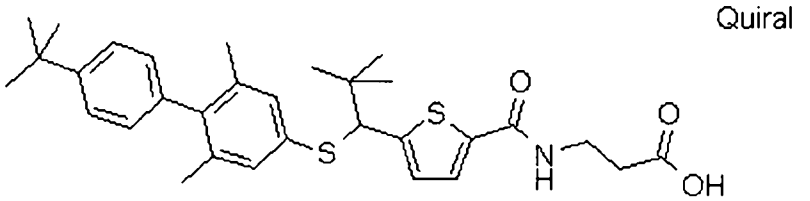
Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



EM (ER): 536.4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 163

Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1

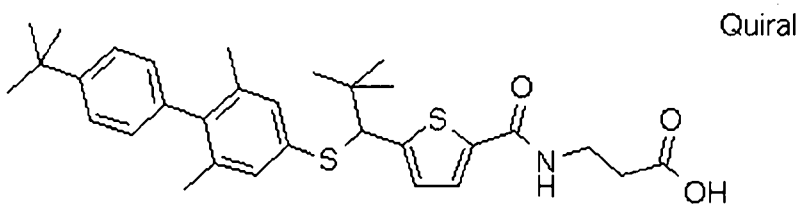


EM (ER): 538.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 164

Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2

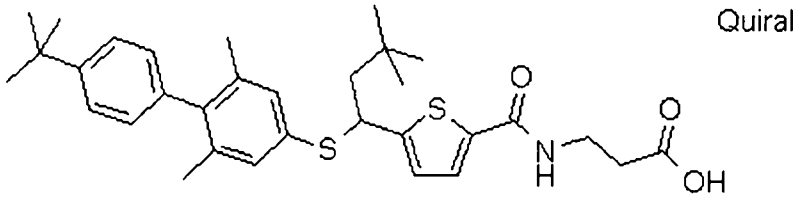
600



EM (ER): 538.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 165

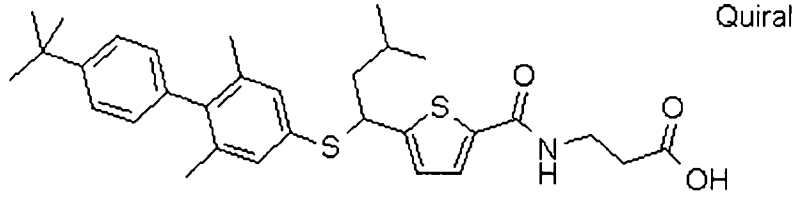
Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



EM (ER): 552.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 166

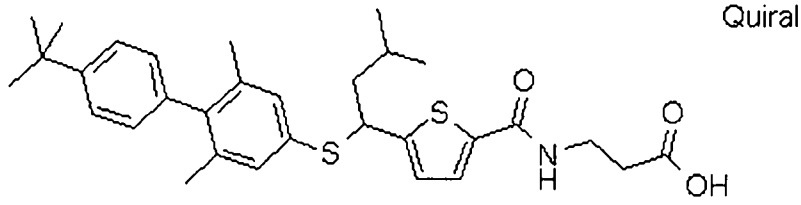
Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



EM (ER): 538.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 167

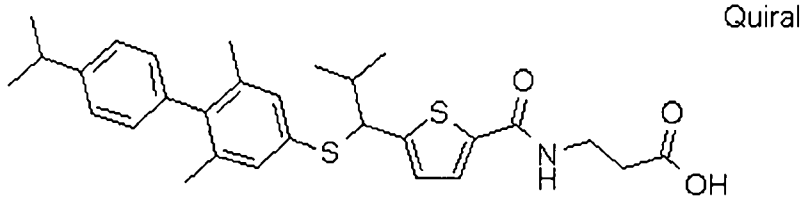
Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



EM (ER): 538.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 168

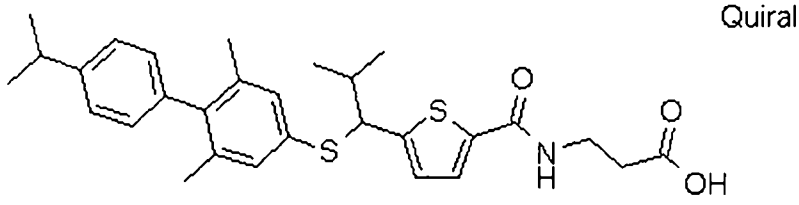
Ácido 3-({5-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



EM (ER): 510.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 169

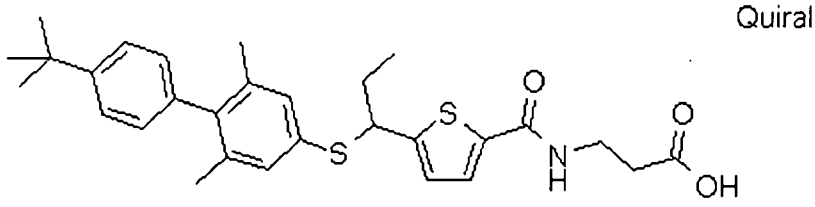
Ácido 3-({5-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



EM (ER): 510.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 170

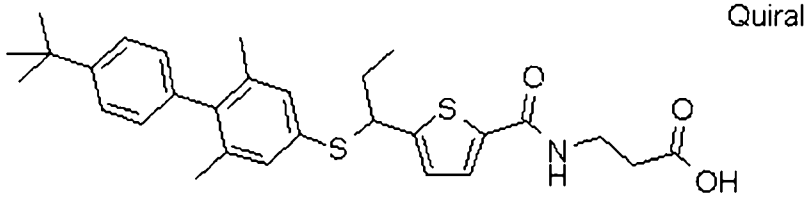
Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



EM (ER): 510.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 171

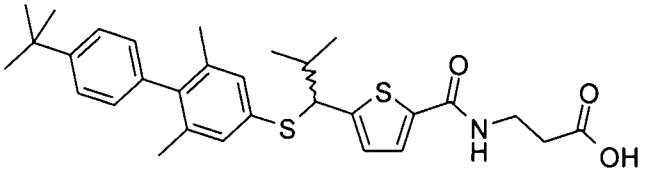
Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



EM (ER): 510.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 172

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Etapa A

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

Una solución de éster de metilo del ácido (R,S)-3-{[5-(1-hidroxi-2-metil-propil)-tiofen-2-carbonil]-amino}-propiónico (355.8 mg, 1.25 mmol) y 4-bromo-3,5-dimetil-bencenotiol (509 mg, 1.88 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 mL) se trata con yoduro de zinc (399 mg, 1.25 mmol) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se divide luego entre agua y diclorometano. La capa acuosa se extrae de nuevo con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secan, filtran, y concentran. El residuo resultante se aplica a gel de sílice y eluye usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 70% para dar éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4-

bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (336 mg).

Etapa B

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

A una solución de éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (244 mg, 0.504 mmol) en THF (5 ml) se le agrega ácido (4-tert-butil)fenilborónico (269 mg, 1.512 mmol), fluoruro de potasio (73 mg, 1.512 mmol), acetato de paladio (II) (23 mg, 0.101 mmol), y (oxidi-2,1-fenileno)bis-(difenilfosfina) (109 mg, 0.202 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla de reacción se divide entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secan y concentran, luego se cargan en C_{18} y eluyen usando acetonitrilo con un gradiente de agua desde 15% hasta 100% dando éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (83 mg).

600

Etapa C

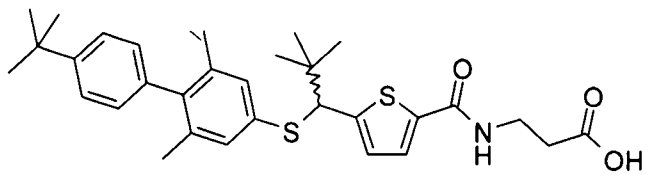
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

Una solución de éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-*tert*-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (77.7 mg, 0.144 mmol) en metanol (1.5 mL) se trata con NaOH 5N (0.144 mL) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutraliza con HCl 1N (0.148 mL), y extrae en acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secan y concentran, dando el compuesto del título (74.5 mg). EM (ER): 524.3 $[M+H]^+$.

El siguiente compuesto se hace en una manera substancialmente similar.

Ejemplo 173

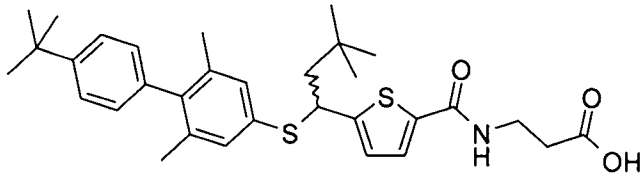
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



EM (ER): 538.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 174

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



Etapa A

éster de etilo del ácido (R,S)-5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carboxílico

Una solución de éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-3,3-dimetil-butil)-tiofen-2-carboxílico (766.7 mg, 2.99 mmol) y 4-bromo-3,5-dimetil-bencenotiol (1.2 mg, 4.49 mmol) en 1,2-dicloroetano (12 mL) se trata con yoduro de zinc (951 mg, 2.99 mmol) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se divide luego entre agua y diclorometano. La capa acuosa se extrae de nuevo con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secan, filtran, y concentran. El residuo resultante se aplica a C_{18} y eluye usando acetonitrilo con un gradiente de agua desde 15% hasta 100% dando para dar éster de etilo del ácido (R,S)-5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carboxílico (1.12 g).

Etapa B

Ácido (R,S)-5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carboxílico

A una mezcla de éster de etilo del ácido (R,S)-5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carboxílico (1.101 g, 2.42 mmol) en etanol (24.2 mL) se le agrega NaOH 5N (2.42 mL) a temperatura ambiente, y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se hace ácida por HCl 1N (2.46 mL), extrae en acetato de etilo, se seca y concentra, luego se seca bajo vacío, dando ácido (R,S)-5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carboxílico (896.2 mg).

Etapa C

Éster de tert-butilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

A una mezcla de ácido (R,S)-5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carboxílico (886.5 mg, 2.07 mmol) en DMF (21 mL) se le agrega clorohidrato del éster de metilo del ácido 3-amino-propiónico (346 mg, 2.48 mmol), hidrato 1-hidroxibenzotriazol (335 mg, 2.48 mmol), y diisopropiletilamina (0.724 mL, 4.14 mmol) a temperatura ambiente, y se agita 10 min. La mezcla se trata luego con

clorohidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (794 mg, 4.14 mmol), y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se trata con HCl 0.1N y se extrae en acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan y concentran, y se secan bajo vacío para dar éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (885 mg).

Etapa D

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

A una solución de éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (749.1 mg, 1.46 mmol) en THF (14.6 ml) se le agrega ácido (4-tert-butil)fenilborónico (780 mg, 4.38 mmol), fluoruro de potasio (211 mg, 4.38 mmol), acetato de paladio (II) (131 mg, 0.584 mmol), y (oxidi-2,1-fenileno)bis-(difenilfosfina) (629 mg, 0.584 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se divide entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrae de nuevo con acetato de etilo, las capas

orgánicas combinadas se secan y concentran, luego se cargan en C_{18} y eluyen usando acetonitrilo con un gradiente de agua desde 15% hasta 100% dando éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (274.7 mg).

Etapa E

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

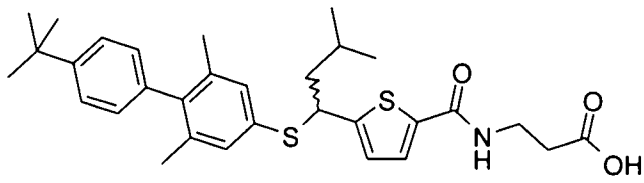
A una mezcla de éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (31 mg, 0.055 mmol) en metanol (0.548 mL) se le agrega NaOH 5N (0.055 mL) a temperatura ambiente, y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se hace ácida por HCl 1N (0.056 mL), se extrae en acetato de etilo, se seca y concentra, luego se seca bajo vacío, dando el compuesto del título (28.8 mg).

EM (ER): 552.2 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se hicieron en una manera substancialmente similar.

Ejemplo 175

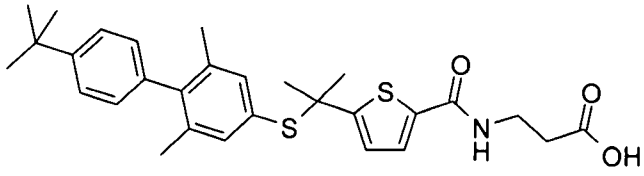
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



EM (ER): 538.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 176

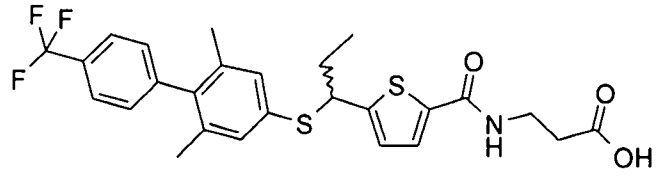
Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-1-metil-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



EM (ER): 510.4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 177

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



612

Etapa A

Éster de etilo del ácido (R,S)-5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-propil]-tiofen-2-carboxílico

Una solución de éster de etilo del ácido (R,S)-5-(1-hidroxi-propil)-tiofen-2-carboxílico (467.6 mg, 2.18 mmol) y 4'-trifluorometil-2,6-dimetil-bifenil-4-tiol (923 mg, 3.27 mmol) en 1,2-dicloroetano (8.72 mL) se trata con yoduro de zinc (694 mg, 2.18 mmol) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se divide luego entre agua y diclorometano. La capa acuosa se extrae de nuevo con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secan, filtran, y concentran. El residuo resultante se aplica a gel de sílice y eluye usando hexanos con un gradiente de acetato de etilo desde 0% hasta 40% para dar éster de etilo del ácido (R,S)-5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-propil]-tiofen-2-carboxílico (846.8 mg).

Etapa B

Ácido (R,S)-5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-propil]-tiofen-2-carboxílico

A una mezcla de éster de etilo del ácido (R,S)-5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-propil]-tiofen-2-carboxílico (114 mg, 0.238 mmol) en etanol (2.4 mL) se le agrega NaOH 5N (0.238 mL) a temperatura ambiente, y se

agita durante la noche. La mezcla de reacción se hace ácida por HCl 1N (0.242 mL), se extrae en acetato de etilo, se seca y concentra, luego se seca bajo vacío, dando ácido (R,S)-5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-propil]-tiofen-2-carboxílico (107 mg).

Etapa C

Éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

A una mezcla de ácido (R,S)-5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-propil]-tiofen-2-carboxílico (107 mg, 0.237 mmol) en DMF (2.4 mL) se le agrega clorohidrato de éster de metilo del ácido 3-amino-propiónico (40 mg, 0.284 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (38.4 mg, 0.284 mmol), y diisopropiletilamina (0.083 mL, 0.474 mmol) a temperatura ambiente, y se agita 10 min. La mezcla se trata luego con clorohidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (91 mg, 0.284 mmol), y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se trata con HCl 0.1N y extrae en acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan y concentran, y se secan bajo vacío para dar éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (81 mg).

619

Etapa D

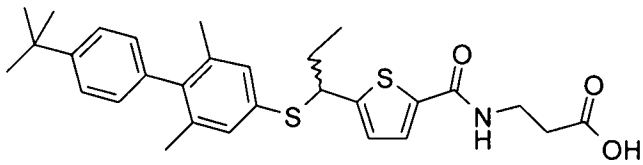
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

A una mezcla de éster de metilo del ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico (86 mg, 0.161 mmol) en metanol (1.6 mL) se le agrega NaOH 5N (0.162 mL) a temperatura ambiente, y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se hace ácida por HCl 1N (0.166 mL), se extrae en acetato de etilo, se seca y concentra, luego se seca bajo vacío, dando el compuesto del título (75 mg). EM (ER): 522.1 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se hicieron en una manera substancialmente similar.

Ejemplo 178

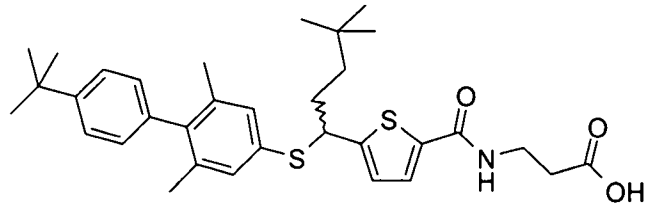
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



EM (ER): 510.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 179

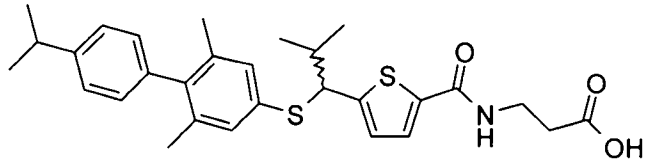
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4-dimetil-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



EM (ER): 566.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 180

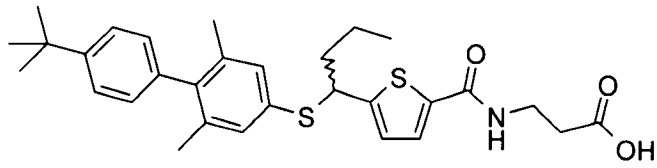
Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico



EM (ER): 510.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 181

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

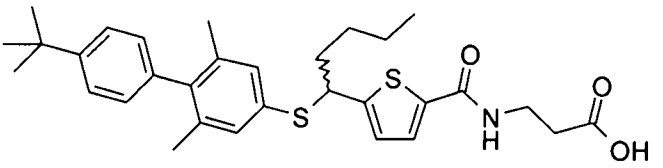


616

EM (ER): 524.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 182

Ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico

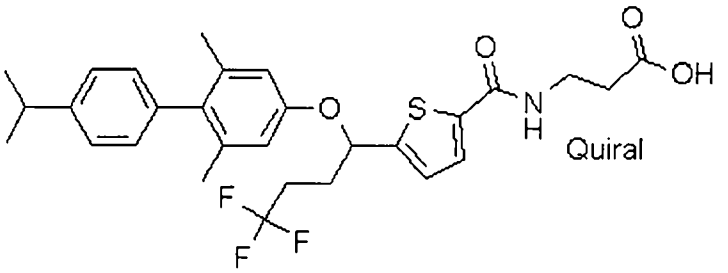


EM (ER): 538.3 $[M+H]^+$.

Los siguientes compuestos se hicieron en una manera substancialmente similar como en el Ejemplo 177, Etapa D, desde el éster de metilo apropiado.

Ejemplo 183

Ácido 3-({5-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1

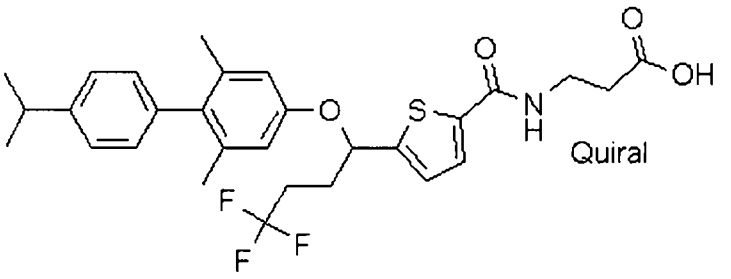


EM(ER): 548.3 $[M+H]^+$.

617

Ejemplo 184

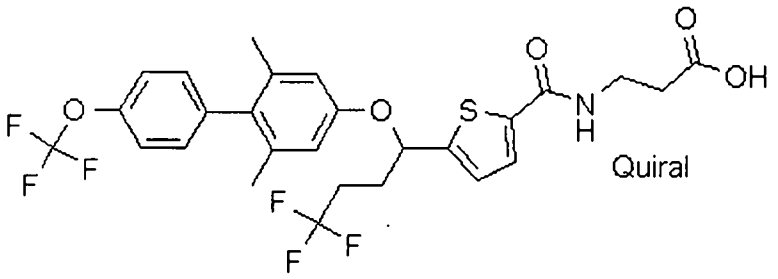
Ácido 3-({5-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



EM(ER): 548.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 185

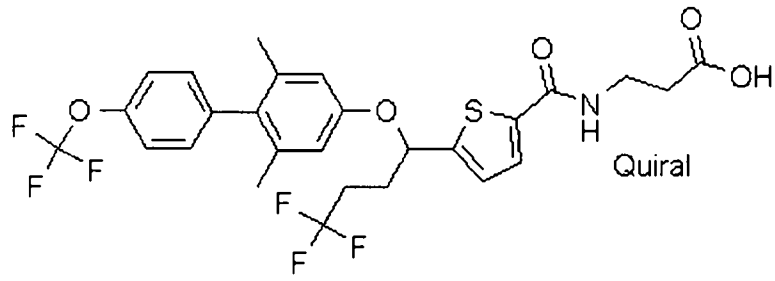
Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



EM(ER): 590.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 186

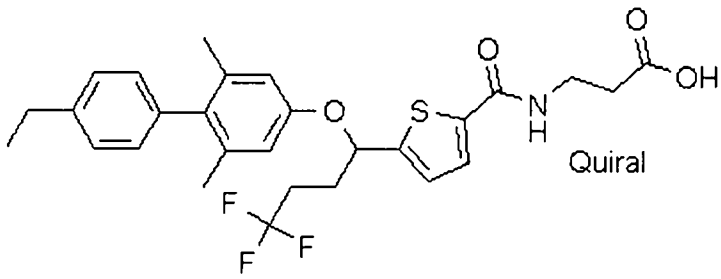
Ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



EM(ER): 590.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 187

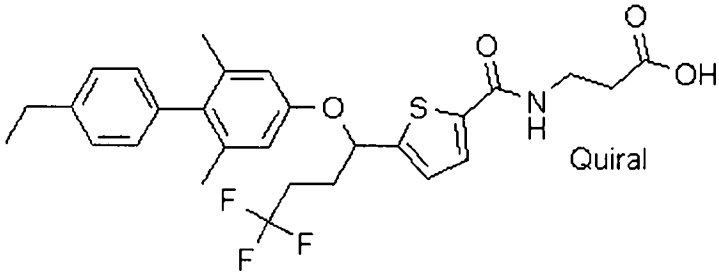
Ácido 3-({5-[1-(4'-etil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



EM(ER): 534.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 188

Ácido 3-({5-[1-(4'-etil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2

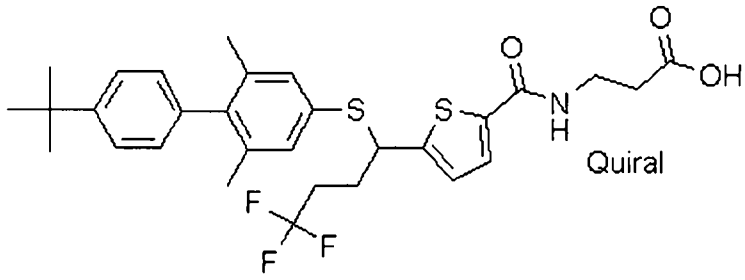


619

EM(ER): 534.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 189

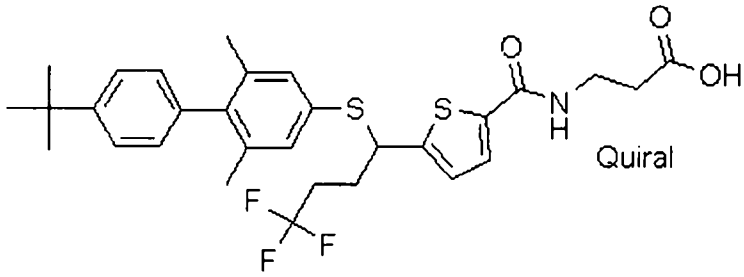
Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1



EM(ER): 578.3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 190

Ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2



EM (ER): 578.3 $[M+H]^+$.

El compuesto de las Fórmulas I-IV se formula preferiblemente en una forma de dosis unitaria posterior a la administración. Por lo tanto, todavía otra modalidad de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las Fórmulas I-IV y uno o más

portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las presentes composiciones farmacéuticas se preparan por procedimientos conocidos usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles. En la fabricación de las formulaciones de la presente invención, el ingrediente activo (compuesto de las Fórmulas I-IV) usualmente se podra mezclar con un portador, o diluir por un portador, o incluir dentro de un portador que puede ser en la forma de una cápsula, bolsa, papel u otro envase. Cuando el portador sirve como un diluyente, este puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actua como un vehículo, excipiente, o medio para el ingrediente activo. Así, las composiciones pueden ser en la forma de tabletas, píldoras, polvos, pastillas, bolsas, saquitos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosol (como un sólido o en un medio líquido), cápsulas de gelatina suaves o duras, supositorios, soluciones inyectables estériles y polvos empacados estériles.

Algunos ejemplos de portadores, excipientes, y diluyentes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, jarabe de agua, metil celulosa, metil y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Las formulaciones

60

pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, agentes conservadores, agentes edulcorantes o agentes saborizantes. Las composiciones de la invención se pueden formular para proporcionar liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente.

Las composiciones de la presente invención se pueden formular en forma de liberación sostenida para proporcionar la relación de liberación controlada de uno o más de cualesquiera de los componentes o ingredientes activos para optimizar los efectos farmacológicos y terapéuticos. Las formas de dosis adecuadas para liberación sostenida incluyen tabletas en capas que contienen capas de relaciones de desintegración de variantes o matrices poliméricas de liberación controlada impregnadas con los componentes activos y formados en forma de tableta o cápsulas que contienen tales matrices poliméricas porosas impregnadas o encapsuladas.

Las preparaciones de forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como un ejemplo se puede mencionar soluciones de agua o agua-propilen glicol para inyecciones parenterales o adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones de forma líquida pueden también incluir soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, los cuales pueden ser en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable tal como gas comprimido inerte, por ejemplo nitrógeno.

Para preparar los supositorios, una cera de baja fusión tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos tal como manteca de cacao primero se derrite, y el ingrediente activo se dispersa homogeneamente en esto al agitar o mezclar de forma similar. La mezcla homogénea fundida se vacía luego en moldes clasificados convenientemente, se permite enfriar y de tal modo solidificar.

También se incluyen preparaciones de forma sólida las cuales se pretende que se conviertan, rápidamente antes de usarse, a las preparaciones de forma líquida por administración ya sea oral o parenteral, Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención se pueden también liberar transdermalmente. Las composiciones transdermales pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y se pueden incluir en un remedio transdermal del tipo matriz o depósito como un re convencional en la técnica para este propósito.

Preferiblemente el compuesto se administra oralmente.

673

Preferiblemente, la preparación farmacéutica es en una forma de dosis unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias clasificadas adecuadamente que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad efectiva para alcanzar el propósito deseado.

La cantidad de la composición activa inventiva en una dosis unitaria de preparación se puede generalmente variar o ajustar 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 típicamente desde alrededor de 1 hasta alrededor de 250 miligramos, de conformidad con la aplicación particular. La dosis actual empleada se puede variar dependiendo sobre la edad del paciente, sexo, peso y severidad de la condición que esta siendo tratada. Tales técnicas son bien conocidas por aquellos expertos en la ténica. Generalmente, la forma de dosis oral humana que contiene los ingredientes activos se puede administrar 1 ó 2 veces por día.

MÉTODOS FARMACOLÓGICOS

En la siguiente sección, los ensayos de enlace así como ensayos funcionales útiles para evaluar la eficiencia de los compuestos de la invención se describen.

629

El enlace de los compuestos al receptor glucagón se puede determinar en un ensayo de enlace de competencia usando el receptor de glucagón humano clonado. El antagonismo se puede determinar como la capacidad de los compuestos para inhibir la cantidad de cAMP formado en la presencia de glucagón 5 nM.

Ensayo de Enlace (hGlucR) del Receptor de Glucagón

El ensayo de enlace del receptor usa el 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, et al. Gene 140 (2), 203-209 (1994)) aislado desde membranas 293HEK. El ADNc de hGlucR se subclona en el plásmido de expresión phD (La expresión Trans-activada de proteína C humana recombinante completamente carboxilada con gamma, un factor antitrombótico. Grinnell, B.W., Berg, D.T., Walls, J. and Yan, S.B. Bio/Technology 5: 1189-1192 (1987)). Este ADN plásmido se transfectó en células 293 HEK y seleccionó con higromicina 200 ug/ml.

Las membranas de plasma crudas se preparan usando células de cultivo de suspensión. Las células se lisan sobre hielo en solución amortiguadora hipotónica que contiene 25 mM de Tris HCL, pH 7.5, 1 mM MgCl2, ADNsel, 20 u/ml, e Inhibidores Completos Roche sin EDTA. La suspensión celular se homogeniza con un homogenizador de vidrio Dounce usando un

B25

mortero de Teflon para 25 carreras. El homogeneizado se centrifuga a 4 grados C a 1800 x g durante 15 minutos. El sobrenadante se colecta y el granulado se vuelve a suspender en solución amortiguadora hipotónica y se re-homogeniza. La mezcla se centrifuga a 1800 x g durante 15 minutos. El segundo sobrenadante se combina con el primer sobrenadante. Los sobrenadantes combinados se volvieron a centrifugar a 1800 x g durante 15 minutos para clarificar. El sobrenadante clarificado se transfiere a tubos de alta velocidad y centrifuga a 25000 x g durante 30 minutos a 4 grados C. El granulado de membrana se vuelve a suspender en homogenización de solución amortiguadora y almacena como alícuotas congeladas a -80 grados C de congelamiento hasta que se necesite.

El Glucagón se radioyoda por procedimiento de lactoperoxidasa I-125 y purifica por CLAR de fase inversa en Perkin-Elmer/NEN (NEX207). La actividad específica es 2200 Ci/mmol. La determinación Kd se realiza por competencia homóloga en lugar de enlace de saturación debido a alto contenido de propanol en el material de glucagón I-125. El Kd se estima para ser 3 nM y se usa para calcular los valores Ki para todos los compuestos probados.

Los ensayos de enlace se llevan a cabo usando un Ensayo de Proximidad de Escintilación (Amersham) con perlas WGA previamente bloqueadas con 1% de BSA libre de ácidos grasos

626

(ICN). La solución amortiguadora de enlace contiene 25 mM Hepes, pH 7.4, 2.5 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$, 0.1% de BSA libre de ácidos grasos, (ICN), 0.003% de tween-20, e Inhibidores Completos Roche sin EDTA. El glucagón se disuelve en HCl 0.01 N a 1 mg/ml e inmediatamente se congelan a -80 grados C en alícuotas de 30 ul. La alícuota de glucagón se diluye y usa en ensayos de enlace dentro de una hora. Los compuestos de prueba se disuelven en DMSO y diluyen en serie en DMSO. Los compuestos diluidos en 10 ul o DMSO se transfieren en placas de ensayo de fondo transparente opaco Corning 3632, que contienen 90 ul de solución amortiguadora de enlace de ensayo o glucagón frío (NSB a 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, recubren, y mezclan final sobre final. Las placas se leen con una MicroBeta después de 14 horas del tiempo colocado a temperatura ambiente.

Los resultados se calculan como un porcentaje de enlace de glucagón I-125 específico en la presencia del compuesto. La dosis EC50 absoluta del compuesto se deriva por regresión no lineal del porcentaje de enlace específico de glucagón I-125 vs. la dosis del compuesto agregado. La dosis EC50 se convierte a Ki usando la ecuación Cheng-Prusoff (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

627

Ensayo de Enlace del Receptor (Glp1-R) de Péptido 1 tipo Glucagón

El ensayo de enlace del receptor usa receptor (hGlp1-R) de péptido 1 tipo glucagón humano clonado (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 ADNc hGlp1-R se subclona en el plásmido de expresión phD (expresión activada Trans de proteína C humana recombinante completamente carboxilada con gamma, un factor antitrombótico. Grinnell, B.W., Berg, D.T., Walls, J. and Yan, S.B. Bio/Technology 5: 1189-1192 (1987)). Este ADN plásmido se transfecta en células 293 HEK y seleccionan con 200 ug/ml de higromicina.

La membrana de plasma cruda se prepara usando células de cultivo de suspensión. Las células se lisan sobre hielo en solución amortiguadora hipotónica que contiene 25 mM Tris HCL, pH 7.5, 1 mM MgCl2, ADNse, 20 u/ml, e inhibidores completos Roche sin EDTA. La suspensión celular se homogeniza con un homogenizador de vidrio Dounce usando un mortero de Teflon por 25 carreras. El homogeneizado se centrifuga a 4 grados C a 1800 x g durante 15 mins. El sobrenadante se colecta y el granulado se vuelve a suspender en solución amortiguadora hipotónica y se re-homogeniza. La mezcla se centrifuga a 1800 x g durante 15 mins. El segundo

sobrenadante se combina con el primer sobrenadante. Los sobrenadantes combinados se volvieron a centrifugar a 1800 x g durante 15 mins para clarificar. El sobrenadante clarificado se transfiere a tubos de alta velocidad y centrifuga a 25000 x g durante 30 minutos a 4 grados C. El granulado de membrana se vuelve a suspender en homogenización de solución amortiguadora y almacena como alícuotas congeladas en -80 grados C congelado hasta que se usa.

El péptido 1 (Glp-1) tipo Glucagón se radioyoda por el procedimiento de lactoperoxidasa I-125 y purifica por CLAR de fase inversa en Perkin-Elmer/NEN (NEX308). La actividad específica es 2200 Ci/mmol. La determinación Kd se realiza por competencia homóloga en lugar de enlace de saturación debido al alto contenido de propanol en el material Glp-1 I-125. El Kd se estima a ser 3 nM y se usa para calcular valores Ki para todos los compuestos probados.

Los ensayos de enlace se llevan a cabo usando un Ensayo de Proximidad de Escintilación (Amersham) con perlas (WGA) de aglutinina del germen de trigo previamente bloqueadas con ácido graso 1% libre de BSA (ICN). La solución amortiguadora de enlace contiene 25 mM Hepes, pH 7.4, 2.5 mM $CaCl_2$, 1 mM $MgCl_2$, ácido graso 0.1% libre de BSA, (ICN), 0.003% tween-20, e Inhibidores Completos Roche sin EDTA. El péptido 1 de tipo Glucagón se disuelve en PBS a 1 mg/ml e inmediatamente congelado a -80 grados C en alícuotas de 30 ul. La alícuota

de péptido tipo glucagón se diluye y usa en ensayos de enlace dentro de una hora. Los compuestos de prueba se disuelven en DMSO y diluyen en serie en DMSO. Los compuestos diluidos 10 ul o DMSO se transfieren en placas de ensayo de fondo transparente opaco Corning 3632, que contienen 90 ul de solución amortiguadora de enlace de ensayo o péptido 1 tipo glucagón frío (NSB a 1 uM final). 50 ul de Péptido 1 tipo 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, recubren, y mezclan final sobre final. Las placas se leen con una MicroBeta después de 14 horas del tiempo colocado a temperatura ambiente.

Los resultados se calculan como un porcentaje de péptido 1 tipo glucagón I-125 específico enlazado en la presencia del compuesto. La dosis EC50 absoluta del compuesto se deriva por regresión no lineal de porcentaje de enlace específico de Péptido 1 tipo glucagón I-125 contra la dosis del compuesto agregado. La dosis EC50 se convierte a Ki usando la ecuación Cheng-Prusoff (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

Ensayo de Antagonista Funcional cAMP Estimulado con Glucagón

El ensayo funcional cAMP usa la misma línea celular del receptor de glucagón humano clonado aislado para el ensayo de enlace hGlucR descrito anteriormente. Las células

630

se estimulan con una mezcla de una dosis EC80 de glucagón en la presencia de un compuesto. El cAMP generado dentro de la célula se cuantifica usando un Ensayo Homogéneo de Proximidad de Luminiscencia Amplificado, Alpha Screen, de Perkin Elmer (6760625R). Brevemente, 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 estreptavidina. Como el nivel cAMP dentro de la célula aumenta, una interrupción del complejo de perla donadora-cAMP biotinilado-perla aceptora se presenta y disminuye la señal.

El Glucagón se disuelve en HCl 0.01 N a 1 mg/ml e inmediatamente se congela 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 los platos de cultivo de tejido sub-confluente con Enzima libre de solución de disociación celular, (Specialty Media 5-004-B). Las células se peletizan a baja velocidad y lavan 3 veces con solución amortiguadora de ensayo [25 mM Hepes en HBSS-con Mg y Ca (GIBCO, 14025-092) con ácido graso BSA al 0.1% libre de ácidos grasos (ICN)] luego se diluyen a una concentración final de 250,000 células por ml. Los compuestos se diluyen en serie en DMSO luego diluyen en solución amortiguadora de ensayo con una concentración 3X de glucagón y 3% DMSO. El EC80 de glucagón se pre-determina de una respuesta de dosis

de glucagón completa y representa la dosis en la cual los glucagónes producen un 80% de la respuesta de glucagón máxima. Una mezcla de cAMP biotinilado (1 unidad/pozo final) del Kit Alpha Screen y 3X IBMX (1500 uM) se prepara en Solución amortiguadora de Ensayo.

El ensayo funcional se realiza en placas de 96 pozos, de volumen bajo, blancas, de poliestireno Costar (3688). La mezcla cAMP/IBMX biotinilada, 0.02 mls, se coloca en cada pozo, seguido por adición de 0.02 mls de respuesta de dosis de glucagón, curva estándar 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 ambiente, la reacción se para por la adición de 0.03 mls de solución amortiguadora de Lisis [10 mM Hepes, pH 7.4, 1% NP40, y 0.01% de BSA libre de ácidos grasos (ICN) que contiene 1 unidad de cada/pozo de perlas Aceptoras y Donadoras del Kit Alpha Screen]. La adición de solución amortiguadora de Lisis se realiza bajo una luz verde para prevenir el blanqueado de las perlas de detección. Las placas se envuelven en laminado y se dejan equilibrar durante la noche a temperatura ambiente. Las placas se leen en un instrumento Packard Fusion™.

Las unidades Alpha screen se convierten a pmoles de cAMP generado por pozo con base en la curva estándar cAMP. El cAMP de pmoles producidos en la presencia de un compuesto se

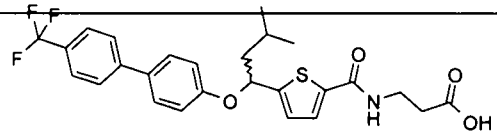
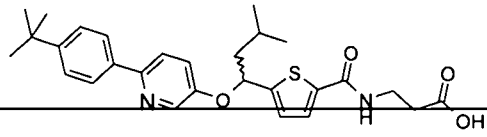
convierten a % de una respuesta máxima con la dosis EC80 de glucagón solo. Con cada experimento, la dosis de glucagón necesaria para producir una respuesta de 50% de cAMP de pmoles se determina. Esta dosis de EC50 se usa para normalizar resultados a un Kb usando una ecuación Cheng-Prusoff modificada (Cheng Y., Prusoff W. H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973), donde Kb = (compuesto EC50)/ [1 + (pM glucagón usado/ EC50 en pM para respuesta de dosis de glucagón)].

En general los compuestos de conformidad con la invención tienen un valor Ki de menos de 50μM como se determina por el Ensayo de Enlace del Receptor Glucagón (hGlucR) descrita en la presente. Los ejemplos suministrados tienen valores Ki de menos de 50μM. Preferiblemente los compuestos de conformidad con la invención tienen un valor Ki de menos de 5μM, y más preferiblemente de menos de 500 nM, y aún más preferiblemente de menos de 100 nM, como se determina por el Ensayo de Enlace del Receptor de Glucagón (hGlucR) descrito en la presente. Generalmente, los compuestos de conformidad con la invención muestran una alta afinidad para el receptor de glucagón comparado con el receptor GLP-1, y preferiblemente tiene una afinidad de enlace alta 10 hasta 10000 veces para el receptor de glucagón que para el receptor GLP-1.

Los resultados se dan abajo para el compuesto indicado.

637

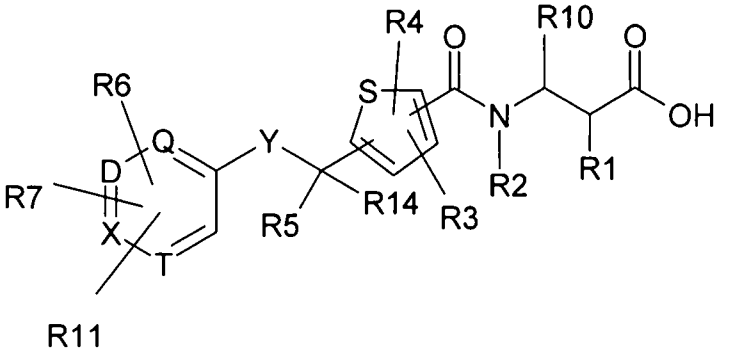
Tabla 2:

Ejemplo	Ki (nM)
	390
	296
	

A partir de la descripción anterior, un experto en la técnica puede comprobar las características esenciales de la presente invención, y sin salirse del espíritu y alcance de la misma, pueden hacerse diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarlo a diversos usos y condiciones. Así, otras modalidades son tambien dentro de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto estructuralmente representado por la fórmula I:



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo caracterizado porque:

Y es -O-, -S-, u $-O-CH_2-$;

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 -hidrógeno, -OH, o -halógeno;

R2 es -hidrógeno, o alquilo (C_1-C_3);

R3 y R4 son independientemente cada que se presentaN -hidrógeno, -halógeno, -CN, alcoxi (C_1-C_7), alquilo (C_1-C_7), o alquenilo (C_2-C_7);

R5 y R14 son independientemente -hidrógeno, -alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), -fenilo, -fenil-fenil-alquilo (C_1-C_{12}), -fenil-

635

cicloalquilo (C_3-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, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -aril-alquenilo (C_2-C_{10}), -heteroaril-alquenilo (C_2-C_{10}), -alquinilo (C_2-C_{12}), cicloalquinilo (C_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), -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}), -fenil-cicloalquilo (C_3-C_{12}), -arilo, -aril-alquilo (C_1-C_{12}), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C_1-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -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_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), o -heteroaril-alquinilo (C_2-C_{12}) están cada uno opcionalmente substituidos con 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, -$NR12SO_2R12$, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$; en donde opcionalmente R5 y R14 pueden formar un anillo de cuatro, cinco, o seis miembros con el átomo para el cual son

636

enlazados, y el anillo de esta manera formado opcionalmente puede incluir uno o dos enlaces dobles, y opcionalmente puede ser substituido con hasta cuatro halógenos.

R6 y R7 son independientemente cada que se presentan -hidrógeno, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7), -alquilo (C_1-C_7), -arilo, -heteroarilo, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterocicloalquilo (C_3-C_7),

en donde -alquenilo (C_2-C_7) , -alquilo (C_1-C_7), -alcoxi (C_1-C_7), -arilo, -heteroarilo, -cicloalquilo (C_3-C_7), -heterocicloalquilo (C_3-C_7), están cada uno opcionalmente substituidos con 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, -C(O)NR12R12, -$NR12SO_2R12$, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$;

con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a Q, y con la condición de que en donde X es nitrógeno, entonces R6 o R7 no

637

se enlazan a X; y en donde R6 y R7 pueden opcionalmente formar un anillo de seis miembros con los átomos los cuales son enlazados, y el anillo de esta manera formado puede opcionalmente contener hasta dos oxígenos, y además el anillo de esta manera formado puede opcionalmente ser substituido con hasta cuatro halógenos;

R8 y R9 son independientemente cada que se presentan -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo (C_1-C_7), -CF_3, -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, -N $R12SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$;

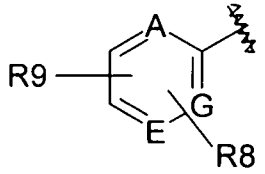
Y en donde -alquilo (C_1-C_7), -alcoxi (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), -arilo, -aril-alquilo (C_1-C_7), -heteroarilo, -heteroaril-alquilo (C_1-C_7), -ariloxi, están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -hidrógeno, -hidroxi, -ciano, -nitro, -halo, -oxo, -alquilo (C_1-C_7), -alquilo (C_1-C_7)-COOR12, -alcoxilo (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, -C(O)NR12R12, -$NR12SO_2$ R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$R12, y -$S(O)_2N(R12)_2$;

R10 es independientemente -hidrógeno, -halógeno, -alquilo(C_1-C_{12}), -cicloalquilo, -aril, -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_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), o -heteroaril-alquinilo (C_2-C_{12}),

en donde -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_8-C_{12}), -aril-alquinilo (C_2-C_{12}), -heteroaril-alquinilo (C_2-C_{12}), están cada uno opcionalmente substituidos con 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, -alcoxilo (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), -ariloxi, -arilo, -aril-C_1-C_7 alquilo, -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)$_2$N(R12)$_2$;

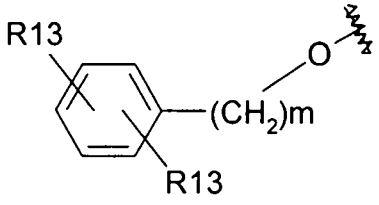
R11 es independientemente cada que se presenta -hidrógeno o



, en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace a la posición R11 en la fórmula I,

en donde A, G, y E independientemente representan carbono o nitrógeno, con la condición de que no mas entonces dos de A, G, y E son nitrógeno;

con la condición sin embargo de que en donde A es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a A, y con la condición de que en donde G es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a G, y con la condición de que en donde E es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a E; o



, en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace a la posición R11 en la fórmula I, en donde m es un entero de 0, 1, 2, ó 3, y cuando m es 0 entonces $(CH_2)m$ es un enlace,

con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, entonces R11 no se enlaza a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, entonces R11 no se enlaza a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, entonces R11 no se enlaza a Q, y con la condición de que en donde X es nitrógeno, entonces R11 no se enlaza a X;

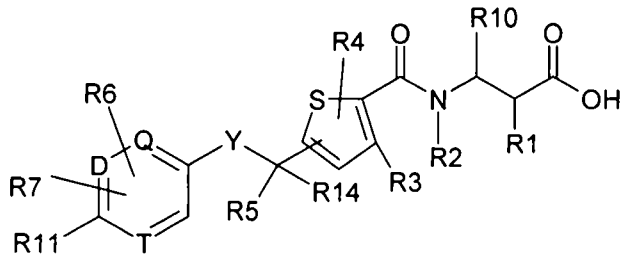
R12 es independientemente cada que se presenta-hidrógeno, -alquilo (C_1-C_7),

R13 es independientemente cada que se presenta-hidrógeno, -halógeno, -alquilo (C_1-C_7), $-CF_3$, $-OCF_3$, -alquenilo (C_2-C_7)

640

en donde -alquilo (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7) son cada uno opcionalmente sustituidos con substituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de -CF_3, -OCF_3.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque además es representado por la Fórmula Ia:



(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

Y es -O-, -S-, u -O-CH_2-;

Q, D, y T independientemente representan carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, D, y T son nitrógeno;

R1 es -hidrógeno, u -OH;

R2 es -hidrógeno;

R3 y R4 son independientemente cada que se presentan -hidrógeno, o -halógeno;

R5 y R14 son independientemente

-hidrógeno, alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -alquinilo (C_2-C_{12}), o cicloalquinilo (C_8-C_{12});

en donde -alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -alquinilo (C_2-C_{12}), o cicloalquinilo (C_8-C_{12}) están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

en donde opcionalmente R5 y R14 pueden formar un anillo de cuatro, cinco, o seis miembros con el átomo los cuales son enlazados, y el anillo de esta manera formado puede opcionalmente incluir uno o dos enlaces dobles, y opcionalmente puede ser substituido con hasta tres halógenos.

R6 y R7 son independientemente

-hidrógeno, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7), -alquilo (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), o -heterocicloalquilo (C_3-C_7),

en donde -alcoxi (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7), -alquilo (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), o -heterocicloalquilo (C_3-C_7), están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a Q, y

en donde R6 y R7 pueden opcionalmente formar un anillo de seis miembros con los átomos los cuales son enlazados, y el anillo de esta manera formado opcionalmente puede contener hasta dos oxígenos, y además el anillo que se forma de esta manera puede opcionalmente ser substituido con hasta cuatro halógenos;

R8 y R9 son independientemente cada que se presentan

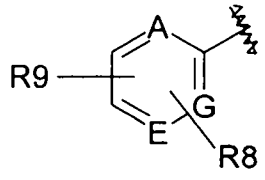
-hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo (C_1-C_7), $-CF_3$, -alcoxi (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), -C(O)R12, -COOR12, -OC(O)R12, $-OS(O)_2R12$, $-N(R12)_2$, -NR12C(O) R12, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, $-S(O)_2$ R12, o $-S(O)_2N(R12)_2$;

en donde -alquilo (C_1-C_7), -alcoxi (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

R10 es independientemente -hidrógeno;

R11 es independientemente cada que se presenta

-hidrógeno;

o 

, en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace a la posición R11 en la fórmula I;

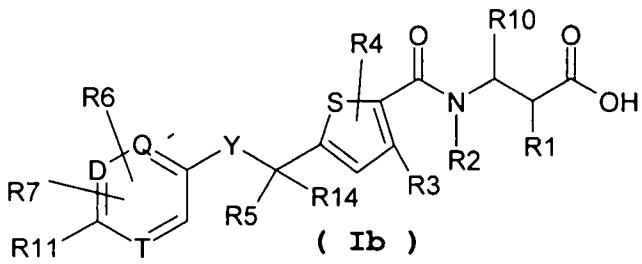
643

en donde A, G, y E independientemente representan carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G, y E son nitrógeno;

con la condición sin embargo de que en donde A es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a A, y con la condición de que en donde G es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a G, y con la condición de que en donde E es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a E; y

R12 es independientemente cada que se presenta -hidrógeno o -alquilo (C_1-C_7).

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque además es representado por la Fórmula Ib:



(Ib)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

Y es -O-, -S-, o -O-CH_2-;

Q, D, y T independientemente representan carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de Q, D, y T son nitrógeno;

R1 es -hidrógeno, u -OH;

R2 es -hidrógeno;

R3 y R4 son -hidrógeno;

R5 y R14 son independientemente

-hidrógeno, -alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -alquinilo (C_2-C_{12}), o cicloalquinilo (C_8-C_{12});

en donde -alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -alquinilo (C_2-C_{12}), o -cicloalquinilo (C_8-C_{12}) están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

en donde opcionalmente R5 y R14 pueden formar un anillo de cuatro, cinco, o seis miembros con el átomo los cuales son enlazados, y el anillo de esta manera formado opcionalmente puede incluir uno o dos enlaces dobles, y opcionalmente puede ser substituido con hasta tres halógenos.

R6 y R7 son independientemente

-hidrógeno, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7), -alquilo (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), o -heterocicloalquilo (C_3-C_7),

en donde -alcoxi (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7), -alquilo (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), o -heterocicloalquilo (C_3-C_7), están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

645

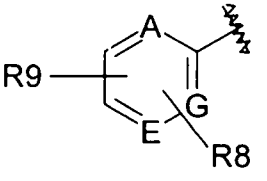
con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a D, y con la condición de que en donde T es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a Q, y en donde R6 y R7 pueden opcionalmente formar un anillo de seis miembros con los átomos los cuales son enlazados, y el anillo de esta manera formado opcionalmente puede contener hasta dos oxígenos, y además el anillo de esta manera formado puede opcionalmente ser substituido con hasta cuatro halógenos;

R8 y R9 son independientemente cada que se presentan -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo (C_1-C_7), -CF_3, -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, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, o -$S(O)_2N(R12)_2$;

en donde -alquilo (C_1-C_7), -alcoxi (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

R10 es independientemente -hidrógeno;

R11 es independientemente cada que se presenta -hidrógeno;

o 

, en donde la marca en zig-zag

646

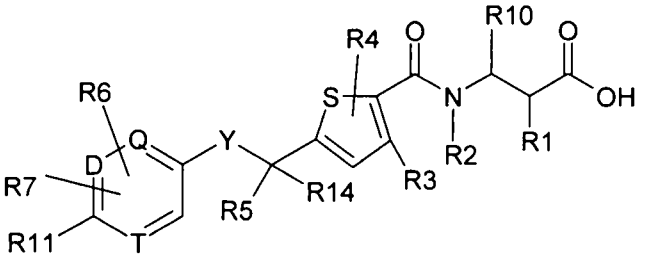
representa el punto de enlace a la posición R11 en la fórmula I;

en donde A, G, y E independientemente representan carbono o nitrógeno, de tal manera que no más de dos de A, G, y E son nitrógeno;

con la condición sin embargo de que en donde A es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a A, y con la condición de que en donde G es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a G, y con la condición de que en donde E es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a E; y

R12 es independientemente cada que se presenta-hidrógeno o -alquilo (C_1-C_7).

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque además es representado por la Fórmula Ic;



(Ic)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

Y es -O-, -S-, o -O-CH_2-;

Q, D, y T son carbono;

647

R1 es -hidrógeno;

R2 es -hidrógeno;

R3 y R4 son -hidrógeno;

R5 es hidrógeno;

R14 es

-alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -alquinilo (C_2-C_{12}), o -cicloalquinilo (C_8-C_{12});

en donde -alquilo (C_1-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12}), -cicloalquilo (C_3-C_{12})-alquilo (C_1-C_{12}), -alquenilo (C_2-C_{12}), -cicloalquenilo (C_3-C_{12}), -heterocicloalquilo, -heterocicloalquil-alquilo (C_1-C_{12}), -alquinilo (C_2-C_{12}), o -cicloalquinilo (C_8-C_{12}) están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

R6 y R7 son independientemente

-hidrógeno, -halógeno, -hidroxi, -CN, -alcoxi (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7), -alquilo (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7) o -heterocicloalquilo (C_3-C_7),

en donde -alcoxi (C_1-C_7), -alquenilo (C_2-C_7), -alquilo (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7) o -heterocicloalquilo (C_3-C_7), están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

con la condición sin embargo de que en donde D es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a D, y con la

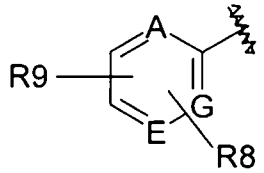
condición de que en donde T es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a T, y con la condición de que en donde Q es nitrógeno, entonces R6 o R7 no se enlazan a Q, y en donde R6 y R7 pueden opcionalmente formar un anillo de seis miembros con los átomos los cuales son enlazados, y el anillo de esta manera formado opcionalmente puede contener hasta dos oxígenos, y además el anillo de esta manera formado puede opcionalmente ser substituido con hasta cuatro halógenos;

R8 y R9 son independientemente cada que se presentan -hidrógeno, -hidroxi, -CN, -nitro, -halo, -alquilo (C_1-C_7), -CF_3, -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, -N R12SO_2 R12, -SR12, -S(O)R12, -$S(O)_2$ R12, o -$S(O)_2N(R12)_2$;

en donde -alquilo (C_1-C_7), -alcoxi (C_1-C_7), -cicloalquilo (C_3-C_7), están cada uno opcionalmente substituidos con uno hasta tres halógenos;

R10 es independientemente -hidrógeno;

R11 es independientemente cada que se presenta



, en donde la marca en zig-zag representa el punto de enlace a la posición R11 en la fórmula I;

629

en donde A, G, y E independientemente representan carbono o nitrógeno, con la condición de que no más de dos de A, G, y E son nitrógeno;

con la condición sin embargo de que en donde A es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a A, y con la condición de que en donde G es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a G, y con la condición de que en donde E es nitrógeno, entonces R8 o R9 no se enlazan a E; y

R12 es independientemente cada que se presenta - hidrógeno o -alquilo (C_1-C_7).

5. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-4 caracterizado porque D, X Q y T son carbono.

6. El compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque A, G y E son carbono.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

650

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-hexil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[Ciclohexil-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-metil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[2,2-Dimetil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[3,3-Dimetil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[4-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[3,3-Dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

651

ácido (R,S)-3-[(5-{3,3-Dimetil-1-[6-(4-trifluorometil-fenil)-piridin-3-iloxi]-butil}-tiofen-2-carbonil)-amino]-propiónico;

ácido (R,S)-3-[(5-{1-[6-(4-tert-butil-fenil)-piridin-3-iloxi]-3,3-dimetil-butil}-tiofen-2-carbonil)-amino]-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[2,2-Dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(2-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

65

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-{[5-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-tiofen-2-carbonil]-amino}-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[3-Metil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[2,2-Dimetil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

653

ácido 3-({5-[2,2-Dimetil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[3,3-Dimetil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[3,3-Dimetil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[2,2-Dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[2,2-Dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[3,3-Dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[3,3-Dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

659

ácido 3-({5-[3,3-Dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[3,3-Dimetil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido (R,S)-3-({5-[2-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[2-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[2-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido (R,S)-3-({5-[3-Metil-1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-octil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-octil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-octil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido (R,S)-3-({3-Cloro-5-[1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

656

ácido (R,S)-3-({5-[2-Metil-1-(2-metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(2-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(2-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[2-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-1,1-dimetil-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-1-etil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-1-propil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[1-Alil-1-(2,6-dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-but-3-enil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-ciclopent-3-enil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-ciclopentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenoxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(3,5-Dimetil-fenoxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4-bromo-3,5-dimetil-fenilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

659

ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-2'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-3'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-etil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[3-Metil-1-(2,6,4'-trimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-pentil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-Ciclohexil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-Ciano-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

160

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-Dimetilamino-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-[(5-{1-[4-(5-Acetil-tiofen-2-il)-3,5-dimetil-fenoxi]-3-metil-butil}-tiofen-2-carbonil)-amino]-propiónico;

ácido (R,S)-3-[(5-{1-[4-(5-Ciano-tiofen-2-il)-3,5-dimetil-fenoxi]-3-metil-butil}-tiofen-2-carbonil)-amino]-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(3,5-Dimetil-4-tiofen-3-il-fenoxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

6.61

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*R*-hidroxi-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2S-hidroxi-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*S*-hidroxi-propiónico;

662

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2-metil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2R-hidroxi-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*R*-hidroxi-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*S*-hidroxi-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*S*-hidroxi-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*R*-hidroxi-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*R*-hidroxi-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*S*-hidroxi-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-2*S*-hidroxi-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-1-etil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

669

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloximetil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloximetil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-propil]-4-cloro-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

665

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

668

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

667

ácido 3-({5-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

668

ácido 3-({5-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-2,2-dimetil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3,3-dimetil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-3-metil-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

669

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-1-metil-etil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilsulfanil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4-dimetil-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-2-metil-propil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido (R,S)-3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-pentil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico;

ácido 3-({5-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[4,4,4-trifluoro-1-(4'-Isopropil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

670

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(2,6-Dimetil-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(4'-etil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1;

ácido 3-({5-[1-(4'-etil-2,6-dimetil-bifenil-4-iloxi)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 1; y

ácido 3-({5-[1-(4'-tert-butil-2,6-dimetil-bifenil-4-ilsulfanil)-4,4,4-trifluoro-butil]-tiofen-2-carbonil}-amino)-propiónico, Isómero 2;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-7 y un portador farmacéuticamente aceptable.

671

9. 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 de los mismos, de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-8.

10. Un método para reducir selectivamente el nivel glicémico en un mamífero caracterizado porque comprende administrar a un mamífero que necesita del mismo una dosis para inhibir el receptor de glucagón de un compuesto de la fórmula I, o una sal de los mismos, de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-8.

11. Un método para el tratamiento de un trastorno diabético u otro metabólico relacionado con glucagón caracterizado porque comprende administrar a un mamífero que necesita de tal tratamiento o prevención una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-8.

12. Un método para el tratamiento de un trastorno diabético u otro metabólico relacionado con glucagón caracterizado comprende administrar a un mamífero que

672

necesite de tal tratamiento o prevención una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8.

13. Un método para el tratamiento de un trastorno o enfermedad caracterizado porque la inhibición del receptor de glucagón tiene un efecto benéfico el cual comprende administrar a un sujeto que necesita de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-8.

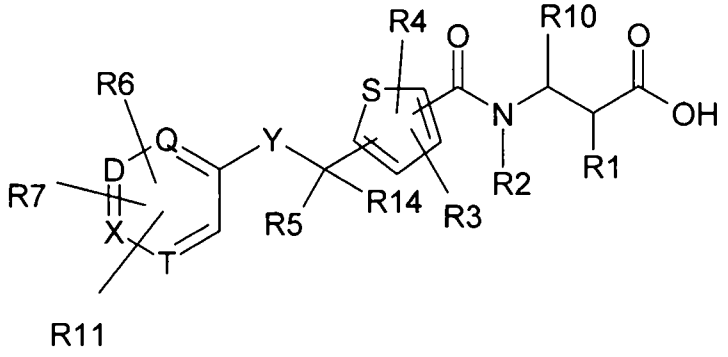
14. Un método para el tratamiento o prevención de un trastorno o enfermedad caracterizado porque la inhibición del receptor de glucagón tiene un efecto benéfico el cual comprende administrar a un sujeto que necesita de tal tratamiento o prevención una cantidad efectiva de una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8.

15. Un compuesto de la fórmula I, o una sal de los mismos, de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-7, para uso en el tratamiento de un trastorno diabético u otro metabólico relacionado con el glucagón.

16. El uso de un compuesto de la fórmula I, o una sal del mismo, de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-8, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un trastorno diabético u otro metabólico relacionado con el glucagón.

RESUMEN

La presente invención describe compuestos novedosos de la fórmula I



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos los cuales tienen actividad antagonista del receptor de glucagón o actividad agonista inversa, así como métodos para usar estos compuestos e intermediarios y métodos para preparar tales compuestos. En otra modalidad, la invención describe composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la fórmula I así como métodos para usar el mismo para tratar trastornos diabéticos y otros metabólicos relacionados con el glucagón, y los similares.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
17 August 2006 (17.08.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/086488 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 333/24 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2006/004461

(22) International Filing Date: 9 February 2006 (09.02.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/652,492 11 February 2005 (11.02.2005) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **CHAPPELL, Mark, Donald** [US/US]; 541 Pitney Drive, Noblesville, Indiana 46062 (US). **CONNER, Scott, Eugene** [US/US]; 8426 Carefree Circle, Indianapolis, Indiana 46236 (US). **TRIPP, Allie, Edward** [US/US]; 219 Byrkit Street, Indianapolis, Indiana 46217 (US). **ZHU, Guoxin** [US/CN]; Shanghai ChemExplorer Co., Ltd., No. 10 Building, 965 Halei Road, Pudong New Area, Shanghai 201203 (CN).

(74) Agents: **WOOD, Dan, L.** et al.; Eli Lilly and Company, P.O. Box 6288, Indianapolis, Indiana 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, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, 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, LV, 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).

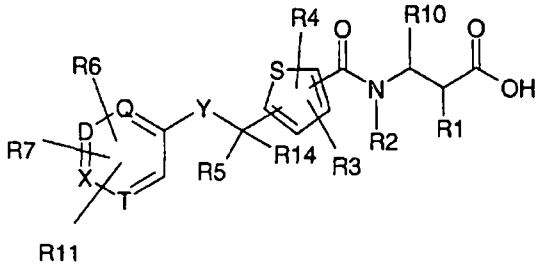
Declarations under Rule 4.17:
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:
— *with international search report*

(88) Date of publication of the international search report:
14 December 2006

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: SUBSTITUTED THIOPHENE DERIVATIVES AS GLUCAGON RECEPTOR ANTAGONISTS, PREPARATION AND THERAPEUTIC USES



(I)

(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 of using these compounds and intermediates and 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 2006/086488 A3

676

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/004461

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D333/24 A61K31/381 A61P3/10

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)
C07D

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, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/048109 A (NOVO NORDISK A/S) 12 June 2003 (2003-06-12) Claim 1 and examples	1-16
Y	WO 2004/002480 A (NOVO NORDISK A/S) 8 January 2004 (2004-01-08) Claim 1 and examples	1-16
P,Y	WO 2005/123668 A (ELI LILLY AND COMPANY; CONNER, SCOTT, EUGENE; ZHU, GUOXIN; LI, JIANKE) 29 December 2005 (2005-12-29) Claim 1 and examples	1-16
P,Y	WO 2005/118542 A (ELI LILLY AND COMPANY; CHAPPELL, MARK, DONALD; CONNER, SCOTT, EUGENE;) 15 December 2005 (2005-12-15) Claim 1 and examples	1-16
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C

[X] See patent family 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
1 August 2006	16/08/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Baston, E

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/004461

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	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 table 1	1-16
P,A	DUFFY, J.L.: "Discovery and investigation of a novel class of thiophene-derived antagonists of the human glucagon receptor" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 15, 2005, pages 1401-1405, XP002392897 table 1	1-16

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/004461

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member		Publication date
WO 03048109	A	12-06-2003	AU EP JP	200236[illegible]2 A1 1463[illegible]5 A1 2005511[illegible]3 T	17-06-2003 06-10-2004 28-04-2005
WO 2004002480	A	08-01-2004	AU EP JP	2003233[illegible]0 A1 1519[illegible]3 A1 2006500[illegible]5 T	19-01-2004 06-04-2005 05-01-2006
WO 2005123668	A	29-12-2005	NONE		
WO 2005118542	A	15-12-2005	NONE		

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

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-17068		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2006/004461	09/02/2006	11/02/2005
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:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 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 No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   SUBSTITUTED THIOPHENE DERIVATIVES AS GLUCAGON RECEPTOR ANTAGONISTS, PREPARATION AND THERAPEUTIC USES

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/US2006/004461

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D333/24 A61K31/381 A61P3/10

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)
C07D

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, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/048109 A (NOVO NORDISK A/S) 12 June 2003 (2003-06-12) Claim 1 and examples	1-16
Y	WO 2004/002480 A (NOVO NORDISK A/S) 8 January 2004 (2004-01-08) Claim 1 and examples	1-16
P,Y	WO 2005/123668 A (ELI LILLY AND COMPANY; CONNER, SCOTT, EUGENE; ZHU, GUOXIN; LI, JIANKE) 29 December 2005 (2005-12-29) Claim 1 and examples	1-16
P,Y	WO 2005/118542 A (ELI LILLY AND COMPANY; CHAPPELL, MARK, DONALD; CONNER, SCOTT, EUGENE;) 15 December 2005 (2005-12-15) Claim 1 and examples	1-16

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C

[X] See patent family 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
1 August 2006	16/08/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Baston, E

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/004461

681

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	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 table 1	1-16
P,A	DUFFY, J.L.: "Discovery and investigation of a novel class of thiophene-derived antagonists of the human glucagon receptor" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 15, 2005, pages 1401-1405, XP002392897 table 1	1-16

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2006/004461

682

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
		JP 2006500325 T	05-01-2006
WO 2005123668 A	29-12-2005	NONE	
WO 2005118542 A	15-12-2005	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

6883

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)	
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2006/004461	09.02.2006	11.02.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D333/24 A61K31/381 A61P3/10

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") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed 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 3 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.	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx. 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Baston, E Telephone No +49 89 2399-8229

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (April 2005)

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

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) 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:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic 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:

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. 9-14 "with respect to industrial applicability"

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 9-14 relate to the following subject matter which does not require an international search *(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 *(specify)*:

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

6987

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	1-16
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-16
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-8, 15,16
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

To section III

Claims 9-14 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).

To section V

The following documents were cited in the search report and were considered for the examination of the present application:

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)
D5: 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 present application is directed to thiophene derivatives which might be useful for the treatment of e.g. diabetes due to their antagonistic action on glucagon receptors. No document of the prior art already anticipates such compounds bearing a central thiophene moiety. Thus the requirements of Art. 33(2) PCT are met.

Documents D1 (e.g. page 188) and D2 already disclose similar structures which can be distinguished from the presently claimed compounds by a different bridging group (amide instead of an oxygen containing alkylene). A person skilled in the art would have necessarily expected that such compounds are active as well. The involvement of an inventive step cannot be acknowledged (Art. 33(3) PCT).

Claims 9,13 and 14 are not acceptable in view of Art. 6 PCT, since the inhibition of the glucagon receptor is a functional definition which has to be replaced by a well defined pathological condition.

For the assessment of the present claims 9-14 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.

To section VI

The priority document of the present application is not yet available. In case that the presently claimed subject matter is not fully supported by the priority document, D3,D4 and D6 might be relevant for the assessment of novelty and / or inventive step in the national / European phase.

D3: WO 2005/123668 A (ELI LILLY AND COMPANY; CONNER, SCOTT, EUGENE; ZHU, GUOXIN; LI, JIANKE) 29 December 2005 (2005-12-29)

D4: WO 2005/118542 A (ELI LILLY AND COMPANY; CHAPPELL, MARK, DONALD; CONNER, SCOTT, EUGENE;) 15 December 2005 (2005-12-15)

D6: DUFFY, J.L.: "Discovery and investigation of a novel class of thiophene-derived antagonists of the human glucagon receptor" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 15, 2005, pages 1401-1405, XP002392897

691

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] 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 [ ]

Edgar Navarro

Firma Responsable

Fecha_____

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