



27



ye

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

ok

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

09-33167

SOLICITUD DE PATENTE DE  
INVENCION

TITULO: COMPUESTOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUCAGÓN,  
COMPOSICIONES QUE CONTIENEN DICHS COMPUESTOS Y  
PROCEDIMIENTOS DE USO

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

DIRECCIÓN: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907.

E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 27 Marzo de 2009



No. 09-033167- -00000-0000

Fecha: 2009-03-31 17:08:53 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 147



## PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000045

### SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE  
(71)**

**Nombre:** MERCK & CO., INC.

**Dirección:** 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 E.U.A.

**Nacionalidad o Domicilio:** ESTADOS UNIDOS

**Lugar de Constitución:** ESTADOS UNIDOS

**Teléfono:** \_\_\_\_\_ **Fax:** \_\_\_\_\_  
**E-mail:** \_\_\_\_\_

### IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

**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. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79.782.747Bta  
TP 74.295

**INVENTOR (ES)  
(72)**

**Nombre:** VER PAGINA ADJUNTA

**Dirección:** VER PAGINA ADJUNTA

**Nacionalidad o Domicilio:** VER PAGINA ADJUNTA

5

**PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/020858

Fecha Septiembre 27, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/042223

Fecha Abril 10, 2008

6

**Título (54)** COMPUESTOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUCAGÓN,  
COMPOSICIONES QUE CONTIENEN DICHOS COMPUESTOS Y PROCEDIMIENTOS  
DE USO

7

**Clasificación Internacional (51)** C07D 209/18, A61K 31/404, A61P 3/10, A61P 3/04,  
A61P 3/06, A61P 9/10

8

**Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 3, 2006

(31) Número de Solicitud

60/848.967

9

**Comprobante de pago No.** 09-22,738

**Fecha** Marzo 24 de 2009

10

**ANEXOS**

☒

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.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 07-055-540

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

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.

☒

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

PCT7US2007/020858

1. **John E. STELMACH,**  
126 East Lincoln Avenue,  
Rahway, New Jersey 07065-0907  
Estados Unidos de América  
Nacionalidad: Estadounidense
2. **Emma R. PARMEE,**  
126 East Lincoln Avenue, Rahway,  
New Jersey 07065-0907  
Estados Unidos de América  
Nacionalidad: Británica
3. **James R. TATA,**  
126 East Lincoln Avenue, Rahway,  
New Jersey 07065-0907  
Estados Unidos de América  
Nacionalidad: Estadounidense
4. **Keith G. ROSAUER,**  
126 East Lincoln Avenue, Rahway,  
New Jersey 07065-0907  
Estados Unidos de América  
Nacionalidad: Estadounidense
5. **Ronald M. KIM,**  
126 East Lincoln Avenue, Rahway,  
New Jersey 07065-0907  
Estados Unidos de América  
Nacionalidad: Estadounidense
6. **Amy R. BITTNER,**  
126 East Lincoln Avenue, Rahway,  
New Jersey 07065-0907  
Estados Unidos de América  
Nacionalidad: Estadounidense
7. **Jiang CHANG,**  
126 East Lincoln Avenue, Rahway,  
New Jersey 07065-0907  
Estados Unidos de América  
Nacionalidad: Estadounidense
8. **Christopher Joseph SINZ,**  
126 East Lincoln Avenue, Rahway,  
New Jersey 07065-0907  
Estados Unidos de América  
Nacionalidad: Estadounidense

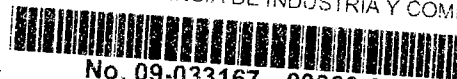
u

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 22,738  
FECHA : MARZO 24 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-033167-00000-0000

Fecha: 2009-03-31 17:08:53 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 147

\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*

| DEPOSITANTE    | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|----------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| OLARTE RAISBEK | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 110361134 | 20/03/2009 | 3,684,000.00 |

\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*

| CONCEPTO                  | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 540,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | \$ 540,000.00  |

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

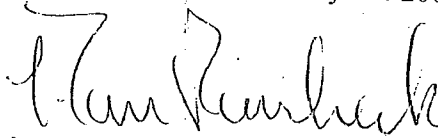
RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

PODER ESPECIAL

Yo el abajo firmante, J. Ian Raisbeck, identificado con cédula de ciudadanía No. 79.376.996 de Bogotá, representante legal de OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA., sociedad limitada constituida en la República de Colombia, y obrando bajo las facultades otorgadas por el Poder General adjunto por la sociedad MERCK & Co. Inc., constituida de acuerdo a las leyes de New Jersey, Estados Unidos de América domiciliada en 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, Estados Unidos de América, nombro por el presente a los Doctores CARLOS R. OLARTE y/o ANA MARIA FRIERI DEL CASTILLO y/o JUAN GUILLERMO MOURE PEREZ y/o NATALIA CASTRO VELEZ, para que representen a la sociedad MERCK & Co. Inc., en la Republica de Colombia, en materia de patentes, y ante las autoridades ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvenciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses. Por el presente instrumento se revoca todo poder anteriormente otorgado por mi representada para realizar las gestiones antes mencionadas.

Dado y firmado el 28 de Mayo de 2007

  
J. IAN RAISBECK

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y  
RECONOCIMIENTO DE IDENTIDAD Y FIRMA.

NOTARIA EL ANTERIOR CEDERIO DIGNADO A:

27

FUE RECONOCIDO POR EL  
ANTE EL ANTERIOR NOTARIO  
DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ

Con C.C.

Y ANTERIOR NOTARIO DE LA CIUDAD DE BOGOTÁ

RECONOCIMIENTO DE LA FIRMA DEL

ANTERIOR FUE HECHO POR EL

EL NOTARIO

HUBO

27 MAY 2006

HUELLA

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA VEINTISIETE

REPUBLICA DE COLOMBIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA

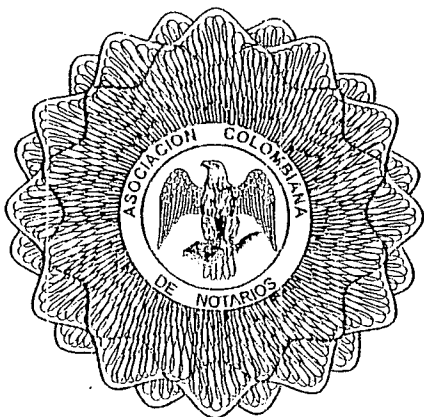


MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA  
NOTARIA

BOGOTÁ 27 - Bogotá D.C.

Don Basilio  
79376996 gb 1p138799es

WK 4682369



ESCRITURA PUBLICA NUMERO - - - - -  
TRESCIENTOS DOCE (312).- - - - -

En la ciudad de Bogotá, Distrito  
Capital, República de Colombia, a los  
Veintidos - - - (22 ) días del mes de  
Marzo - - - - - de dos mil siete (2007),  
ante mi, MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA - 7

- - - - - NOTARIA(O) VEINTISIETE (27) DEL  
CIRCULO DE BOGOTA, - - - se otorgó la escritura pública que se  
consigna en los siguientes términos: - - - - -

CLASE(S) DE ACTO: PROTOCOLIZACION: - - - - -

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.- - - - -

NIT: 830122870-6.- - - - -

Compareció CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA mayor de edad, vecino de ésta ciudad, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747, obrando en nombre y representación OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA, con número de identificación tributaria (NIT) 830122870-6 entidad legalmente constituida mediante escritura pública número mil ciento diecinueve (1119) de la notaría treinta y nueve (39) de Bogotá del diez (10) de junio de dos mil tres (2003), como lo acredita con el certificado de constitución y gerencia expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá que presenta para su protocolización y declaró - - - - -

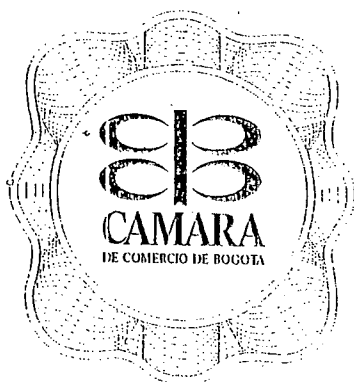
PRIMERO.- Que presenta para su protocolización y custodia en los archivos de ésta notaría, bajo el número y lugar que a ésta escritura corresponda, en cinco (5) folios autenticados, un poder con su traducción la cual es del siguiente tenor: - - - - -

PODER GENERAL - - - - -

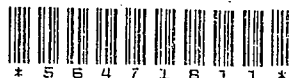
El suscrito, MERCK & CO., INC, domiciliado en 126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065-0907, USA.-----

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con Oficinas en el World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37, piso 10, Bogotá D.C. nuestro representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia y la República del Ecuador, la Republica del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de Policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales, elevar y tramitar solicitudes, declaraciones, y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvencciones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento allanarse a la pretensión, recibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses.-----

Firma: Donna L. Margiotto, Senior Manager, "Patent-----



\*01\*



\* 5 6 4 7 1 8 1 1 \*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

1 DE FEBRERO DE 2007

HORA 09:15:34

02C25020105804PCT0708

HOJA : 001

\* \* \* \* \*

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS.

LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA, CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL,

CERTIFICA :

NOMBRE : OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK

N.I.T. : 830122870-6 ADMINISTRACION: BOGOTA PERSONAS JURIDICAS, REGIMEN COMUN.

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA :

MATRICULA NO. 01284164

CERTIFICA :

CONSTITUCION : QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003 , INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD COMERCIAL DENOMINADA: OR LEGAL LTDA

CERTIFICA :

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001328 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 4 DE JULIO DE 2003 , INSCRITA EL 9 DE JULIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00887749 DEL LIBRO IX, LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE : OR LEGAL LTDA POR EL DE : OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA PERO PARA TODOS LOS EFECTOS PODRA OPERAR BAJO EL NOMBRE OLARTERAISBECK

CERTIFICA :

REFORMAS:

| ESCRITURA | FECHA      | NOTARIA | CIUDAD      | INSCRIPCION | FECHA      |
|-----------|------------|---------|-------------|-------------|------------|
| 0001328   | 2003/07/04 | 00039   | BOGOTA D.C. | 00887749    | 2003/07/09 |

CERTIFICA :

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 10 DE JUNIO DE 2103 .

CERTIFICA :

OBJETO SOCIAL : LA SOCIEDAD TENDRA POR OBJETO PRINCIPAL LA PRESTACION DE SERVICIOS DE ASESORIA EN EL AREA SOCIAL, TECNICA, COMERCIAL Y JURIDICA, DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS, NACIONALES O EXTRANJERAS, PUBLICAS O PRIVADAS. EN DESARROLLO DE SU OBJETO SOCIAL PODRA : A. PRESTAR ASESORIA Y EJERCER LA REPRESENTACION JUDICIAL DE PERSONAS NATURALES O JURIDICAS ANTE LAS DIFERENTES JURISDICCIONES Y PARTICIPAR EN SU NOMBRE Y REPRESENTACION EN TRIBUNALES DE ARBITRAMENTO, AMIGABLE COMPOSICION, CONCILIACION Y MEDIACION. B. CONFORMAR Y PARTICIPAR EN CENTROS DE ARBITRAJE Y CONCILIACION. C. CELEBRAR Y EJECUTAR TODAS LAS OPERACIONES DE CAMBIO Y COMERCIO EXTERIOR QUE REQUIERA EL BUEN FUNCIONAMIENTO DE LA COMPAÑIA ; D. ADQUIRIR, ENAJENAR, GRAVAR, DAR O TOMAR EN ARRENDAMIENTO TODA CLASE DE BIENES, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS ;

NOTARIA VELUTISSETC  
Maria Eugenia 10323 de Unzueta

E. INTERVENIR COMO DEUDORA O ACREEDORA EN TODA CLASE DE OPERACIONES DE CREDITO, DANDO O RECIBIENDO LAS GARANTIAS DEL CASO CUANDO HAYA LUGAR A ELLAS ; F. CELEBRAR CON ESTABLECIMIENTOS DE CREDITO NACIONALES O EXTRANJEROS Y CON COMPAÑIAS ASEGURADORAS TODAS LAS OPERACIONES QUE SE RELACIONEN CON LOS NEGOCIOS Y BIENES SOCIALES. G. ABRIR, OPERAR Y CERRAR CUALQUIER TIPO DE CUENTAS BANCARIAS ; H. GIRAR, ACEPTAR, ENDOSAR, ASEGURAR, COBRAR, RECHAZAR, PROTESTAR, AVALAR GARANTIZAR Y NEGOCIAR EN GENERAL TODA CLASE DE INSTRUMENTOS NEGOCIABLES Y CUALQUIER OTRA CLASE DE TITULOS DE CREDITO ; I. ORGANIZAR, PROMOVER, FORMAR Y FINANCIAR SOCIEDADES O EMPRESAS NACIONALES O EXTRANJERAS QUE TIENDAN A FACILITAR, ENSANCHAR, O COMPLEMENTAR LOS NEGOCIOS SOCIALES DENTRO Y FUERA DEL PAIS Y SUSCRIBIR ACCIONES O CUOTAS EN ELLAS, Y EJERCER TODOS LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES ECONOMICOS Y CORPORATIVOS QUE SURJAN DE DICHA PARTICIPACION. J. CREAR CONSORCIOS Y UNIONES TEMPORALES. K. SERVIR DE COMISIONISTA O INTERMEDIARIO COMERCIAL A TITULO DE CORRETAJE O A CUALQUIER OTRO TITULO ; L. SER CORRESPONSAL Y TENER CORRESPONSALES INTERNACIONALES ; M. EFECTUAR AVALUOS COMERCIALES DE TODA CLASE DE BIENES. N. ADQUIRIR Y CONSTRUIR TODA CLASE DE INSTALACIONES INDUSTRIALES O COMERCIALES COMO FABRICAS, TALLERES, ALMACENES DE DISTRIBUCION O VENTA ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO, ETC. O. DISTRIBUIR O VENDER TODO TIPO DE PRODUCTOS Y ABRIR Y ADMINISTRAR, DIRECTA O INDIRECTAMENTE, LOS ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO QUE SEAN NECESARIOS PARA ELLO. P. ENAJENAR, ARRENDAR, GRAVAR Y ADMINISTRAR EN GENERAL LOS BIENES QUE COMPONEN EL PATRIMONIO SOCIAL. Q. APORTAR SUS BIENES, EN TODO O EN PARTE, A OTRA U OTRAS SOCIEDADES A QUE LE CONVENGA VINCULARSE PARA UN MEJOR DESARROLLO DE SUS NEGOCIOS. R. TRANSIGIR, DESISTIR O SOMETER A DECISIONES ARBITRALES LAS CUESTIONES EN QUE TENGA INTERES FRENTE A TERCEROS. ; S. SOLICITAR, CONSEGUIR LOS REGISTROS RESPECTIVOS ANTE LA AUTORIDAD COMPETENTE Y EXPLOTAR EL DERECHO SOBRE MARCAS, NOMBRES COMERCIALES O CUALQUIER SIGNO DISTINTIVO, DIBUJOS, INSIGNIAS, PATENTES Y CUALQUIER OTRO DERECHO DE PROPIEDAD INDUSTRIAL O INTELECTUAL YA SEA A NOMBRE DE LA SOCIEDAD O DE UN TERCERO. T. HACER PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES RELACIONADAS CON EL OBJETO SOCIAL. U. CELEBRAR Y EJECUTAR CON SU PROPIO NOMBRE Y POR CUENTA DE TERCEROS O EN PARTICIPACION CON ELLOS, ACTOS O CONTRATOS Y OPERACIONES EN GENERAL, TODO ACTO O CONTRATO QUE SEA NECESARIO O CONVENIENTE PARA CUMPLIR O FACILITAR LOS ACTOS Y OPERACIONES PREVISTAS EN LOS ESTATUTOS Y QUE DE MANERA DIRECTA SE RELACIONEN CON EL OBJETO SOCIAL, TAL COMO QUEDA DETERMINADO.

CERTIFICA :

CAPITAL Y SOCIOS : \$ 120,000,000.00 DIVIDIDO EN 12,000.00 CUOTAS CON VALOR NOMINAL DE \$ 10,000.00 CADA UNA, DISTRIBUIDO ASI :

- SOCIOS CAPITALISTA(S)

FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA C.C. 00045483209

NO. CUOTAS: 4,000.00 VALOR:\$40,000,000.00

RAISBECK LLINAS JAMES IAN C.C. 00079376996

NO. CUOTAS: 4,000.00 VALOR:\$40,000,000.00

OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO C.C. 00079782747

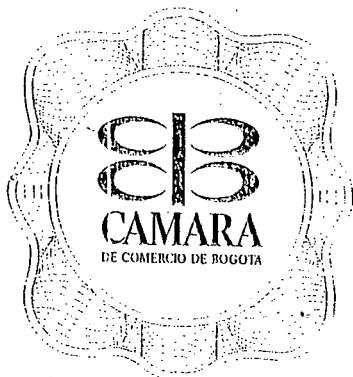
NO. CUOTAS: 4,000.00 VALOR:\$40,000,000.00

TOTALES

NO. CUOTAS: 12,000.00 VALOR :\$120,000,000.00

CERTIFICA :

REPRESENTACION LEGAL : LA SOCIEDAD TENDRA UN GERENTE GENERAL, EL CUAL TENDRA UN PRIMER SUPLENTE Y UN SEGUNDO SUPLENTE QUE LO



\*01\*



\* 5 6 4 7 1 8 1 2 \*

CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

1 DE FEBRERO DE 2007

HORA 09:15:35

02C25020105804PCT0708

HOJA : 002

\* \* \* \* \*

REEMPLAZARA EN SUS FALTAS ABSOLUTAS, TEMPORALES O ACCIDENTALES, Y CUYA DESIGNACION Y REMOCION CORRESPONDERA TAMBIEN A LA JUNTA DE SOCIOS.

CERTIFICA :

\*\* NOMBRAMIENTOS : \*\*

QUE POR ESCRITURA PUBLICA NO. 0001119 DE NOTARIA 39 DE BOGOTA D.C. DEL 10 DE JUNIO DE 2003 , INSCRITA EL 25 DE JUNIO DE 2003 BAJO EL NUMERO 00885810 DEL LIBRO IX , FUE(RON) NOMBRADO(S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

GERENTE

OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

C.C.00079782747

PRIMER SUPLENTE DEL GERENTE

RAISBECK LLINAS JAMES IAN

C.C.00079376996

SEGUNDO SUPLENTE DEL GERENTE

FRIERI DEL CASTILLO ANA MARIA

C.C.00045483209

CERTIFICA :

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL : EL GERENTE GENERAL ES EL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD, Y EN CASO DE FALTA TEMPORAL O ABSOLUTA HARA SUS VECES EL PRIMER SUPLENTE O EN SU DEFECTO EL SEGUNDO SUPLENTE, TAMBIEN ELEGIDOS POR LA JUNTA DE SOCIOS. EL GERENTE REPRESENTARA Y COMPROMETERA A LA SOCIEDAD FRENTE A TERCEROS, SEAN PERSONAS O ENTIDADES PARTICULARES, OFICIALES O JUDICIALES. ASI MISMO, PODRA CELEBRAR EN SU NOMBRE CONTRATO DE ARRENDAMIENTO COMO ARRENDADOR O ARRENDATARIO. CONSTITUIR APODERADOS DE LA SOCIEDAD, DESISTIR, INTERPONER TODA CLASE DE RECURSOS RECIBIR DINERO EN MUTUO, HACER DEPOSITOS BANCARIOS O DE CUALQUIER OTRA INDOLE, FIRMAR TITULOS VALORES Y NEGOCIARLOS, TENERLOS, CONTRATARLOS, PAGARLOS, ENDOSARLOS, DESCARGARLOS, CELEBRAR CONTRATOS COMERCIALES, EJECUTAR LOS ACUERDOS DE LA JUNTA DE SOCIOS Y CONVOCARLA A REUNIONES ORDINARIAS O EXTRAORDINARIAS, SUSCRIBIR CONTRATOS LABORALES A NOMBRE DE LA SOCIEDAD, Y EN GENERAL TODAS LAS GESTIONES QUE OBEDEZCAN A LA NATURALEZA DE SU ENCARGO Y QUE SE RELACIONEN DIRECTAMENTE CON EL GIRO ORDINARIO DE LOS NEGOCIOS SOCIALES. EL GERENTE REQUERIRA APROBACION DE LA JUNTA DE SOCIOS PARA CELEBRAR ACTOS CUYA CUANTIA SEA O EXCEDA LA SUMA DE DIEZ MILLONES DE PESOS (\$10,000,000) MONEDA CORRIENTE.

CERTIFICA :

\*\* REVISOR FISCAL: \*\*

QUE POR ACTA NO. 0000006 DE JUNTA DE SOCIOS DEL 5 DE MARZO DE 2004 , INSCRITA EL 8 DE JULIO DE 2004 BAJO EL NUMERO 00942232 DEL LIBRO IX , FUE(RON) NOMBRADO(S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

REVISOR FISCAL

LACHE NUÑEZ JOSE LUCIO

C.C.00006763005

CERTIFICA :

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : CLL 100 NO 8A-37 P 10 W.T.C.

T A

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.  
DIRECCION COMERCIAL : CLL 100 NO 8A-37 P 10 W.T.C. T A  
MUNICIPIO : BOGOTA D.C.  
E-MAIL : ELIZABETH.BARBOSA@OLARTERAISBECK.COM

CERTIFICA :

QUE LA SOCIEDAD TIENE MATRICULADOS LOS SIGUIENTES ESTABLECIMIENTOS :

NOMBRE : OR LEGAL LIMITADA

MATRICULA NO. 01284255

RENOVACION DE LA MATRICULA : EL 27 DE MARZO DE 2006

ULTIMO AÑO RENOVADO : 2006

CERTIFICA :

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO POR LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

INFORMACION COMPLEMENTARIA

LOS SIGUIENTES DATOS SOBRE RIT Y PLANEACION DISTRITAL SON INFORMATIVOS

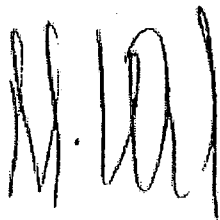
CONTRIBUYENTE INSCRITO EN EL REGISTRO RIT DE LA DIRECCION DISTRITAL DE IMPUESTOS, FECHA DE INSCRIPCION 2003/06/24

FECHA DE ENVIO DE INFORMACION A PLANEACION DISTRITAL: 10 DE JULIO DE 2004

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

VALOR : \$ 3,000.00

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.



Handwritten mark resembling a stylized 'd' or 'a'.

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

El documento de Poder de Merck & Co., Inc. a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. lleva una certificación notarial con el siguiente sello en inglés:

(Firmado)

Sello: "Barbara Ann Cozzi, Notario Público de New Jersey - Mi comisión vence el 30 de Noviembre de 2008".

MINISTERIO DE RELECCIONES ESTATO 573217 COSEJERIA APARELLERIA DOCUMENTO DESEMPENA LAS INSTRUCCIONES INDICADAS

Apostilla adjunta:

APOSTILLA:

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

|                                      |                                            |
|--------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1. País:                             | Estados Unidos de América                  |
| <u>El presente documento público</u> |                                            |
| 2. Ha sido firmado por:              | Barbara Ann Cozzi                          |
| 3. Actuando en calidad de:           | Notario Público de New Jersey              |
| 4. Lleva el sello/estampilla de:     | Barbara Ann Cozzi, Notario                 |
| <u>Certificado</u>                   |                                            |
| 5. En:                               | Trenton, New Jersey                        |
| 6. El:                               | 6 de February de 2007                      |
| 7. Por:                              | Bradley Abelow, Tesorero de New Jersey     |
| 8. Bajo el No.:                      | A282565                                    |
| 9. Sello / estampilla:               | El Estado de New Jersey – Sello del Estado |
| 10. Firma:                           | Bradley Abelow                             |

2007 MAR 1 A 8:49

JEFE DE REGALIZACIONES BUDOTA D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

---

*Certificación:*

*Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Merck & Co.Inc. - Apost."*

*Fecha: 15 de Febrero de 2007.*

*Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.*

*Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.*

*Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.*

*Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.*

*E-mail: [treseser1@yahoo.com](mailto:treseser1@yahoo.com). No. 9508*



Traductor Oficial  
JORGE E. SIERRA REYES  
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

80

APOSTILLE

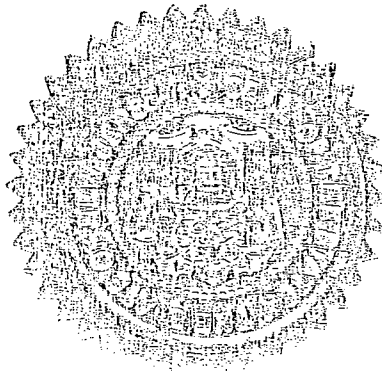
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:  
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:  
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:  
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 6TH DAY OF FEBRUARY 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A282565
9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE



*Bradley Abelow*

# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

## General Power

The undersigned,

domiciled in

126 EAST LINCOLN AVENUE, RAHWAY, NJ 07065-0907, USA.

hereby appoint Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. with offices in the World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., legal representatives with authority to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in patent matters, who at the same time have the authority to represent us before the administrative, judicial or police authorities of any hierarchy of the Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to draw up specifications; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

El suscrito,  
MERCK & CO., INC.

domiciliado en

nombramos por el presente a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. con oficinas en el World Trade Center – Torre A, Calle 100 No. 8A-37, Piso 10, Bogotá D.C., nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en materia de patentes, los cuales quedan a su vez facultados para representarnos ante las autoridades de cualquier jerarquía de la República de Colombia, la República del Ecuador, la República del Perú y la República Bolivariana de Venezuela, ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconversiones; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma: X

*Donna L. Margiotto*  
Donna L. Margiotto, Senior Manager, Patent Administration

Date/Fecha:

*February 1,* 2007

City/Country/Ciudad,País: Rahway, NJ, USA.

Carlos R. Olarte  
J. Ian Raisbeck  
Ana María Frieri  
Juan Guillermo Moure  
Natalia Castro

Zayde Chahin  
José Luis Londoño  
Felipe Mendoza  
Simón Salinas  
Alexander Agudelo  
Camilo A. Rodríguez

Of Counsel  
Guillermo Chahin  
Graciela Melo  
Jacqueline Chaparro  
Cruz E. de Moncaleano

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date, February 1, 2007  
The undersigned Notary Public certifies:

En esta fecha,  
el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

of legal age and domiciled in  
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA.  
signed the foregoing document.

Donna L. Margiotto

mayor de edad y domiciliado  
suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing  
document as Senior Manager, Patent  
Administration  
of MERCK & CO., INC.

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

de

3. That MERCK & CO., INC.,  
having its principal place of business located in  
New Jersey, USA.

4. Que  
con sede principal ubicada en

is duly incorporated, is currently in existence, and  
that the purposes for which the General Power is  
granted are within the scope of its corporate  
purposes.

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

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

5. The foundation for my certifications contained in  
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following  
authentic document(s):

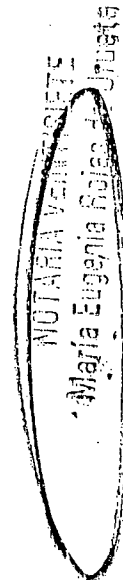
5. El fundamento de mis certificaciones  
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición  
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

Corporate Resolution No. 5 – Patent  
Matters, amended October 24, 2006 by the  
Board of Directors of Merck & Co., Inc. at  
a meeting held on October 24, 2006.

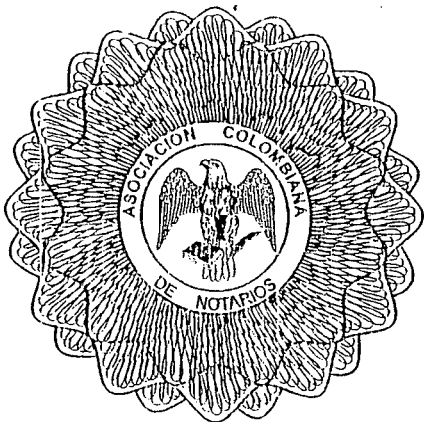
NOTARY PUBLIC (Signature): X

*Barbara Ann Cozzi*

**BARBARA ANN COZZI**  
Notary Public of New Jersey  
My Commission Expires Nov. 30, 2009



WK 4682370



Aministration. -----

Fecha febrero 2007 -----

Ciudad País: Rahway, NJ, USA-----

CERTIFICACION NOTARIAL -----

En esta fecha, -----

El notario público suscrito certifica: -----

1. Que Donna L. Margiotto mayor de edad, y domiciliado 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA. Suscribió el documento que antecede. -----

2. Que el otorgamiento 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 que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentran dentro de los que comprenden su objeto social.-----

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

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

NOTARY PUBLIC (fdo. ilegible) BARBARA ANN COZZI Notary Public Of New Jersey My Comisión Expires Nov. 30, 2006 -----

TRADUCCION OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTA ORIGINALMENTE EN INGLES -----

El documento de Poder de Merck & Co., Inc. a Olarte Raisbeck & Frieri Ltda. lleva una certificación notarial con el siguiente sello en inglés:-----

(Firmado) -----

Sello: " Barbara Ann Cozzi, Notario Público de New Jersey- Mi comisión vence el 30 de Noviembre de 2008".-----

APOSTILLA



(Convention de La Haye Du 5 octobre 1961)

1. País: Estados Unidos de América -----

El presenté documento público -----

2. Ha sido firmado por: Barbara Ann Cozzi-----

3. Actuando en calidad de: Notario Público de New Jersey.-----

4 Lleva el sello/ estampilla de: Barbara Ann Cozzi, notario -----

Certificado

5. En: Trenton, New Jersey} -----

6) El 6 de February de 2007 -----

7. Por: Bradley Abelow, Tesorero de New Jesery. -----

8 Bajo el No. A282565 -----

9. Sello/ estampilla: El Estado de New Jesery- Sello del Estado--

10. Firma: Bradley Abelow -----

Certificación: -----

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa  
del documento adjunto: "Merck & Co. Inc.- Apost"-----

Fecha: 15 de Febrero de 2007.-----

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.- -----

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.- -----

Dirección Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia. ---

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.- -----

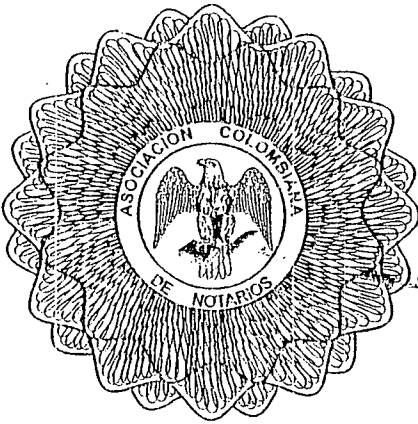
E-mail: [treseser1@yahoo.com](mailto:treseser1@yahoo.com) 9508- -----

SEGUNDO.- Que solicita a la señora Notaria la incorporación de  
dicho documentos al protocolo de ésta notaría para que de su  
tenor se expidan las copias que más adelante se soliciten -----

-----  
El(los) compareciente(s) hace(n) constar que han verificado  
cuidadosamente sus nombres completos, estado(s) civil(es), los  
número(s) de sus documentos de identidad; Declara(n) que  
todas las informaciones consignadas en el presente instrumento  
son correctas y, en consecuencia, asumen la responsabilidad que

WK

4682371



se derive de cualquier inexactitud en los mismos. Conocen la ley y saben que el Notario responde de la regularidad formal de los instrumentos que autoriza, pero no de la veracidad de las declaraciones de los interesados.

ADVERTENCIA, OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION.- Leído el presente instrumento por el (los) compareciente (s) y advertido (s) sobre las formalidades legales, lo aprueban y firman conmigo y ante mí la(el) Notaria(o) quién lo autoriza. A los otorgantes se les advirtió finalmente que una vez firmado el presente instrumento, La(el) Notaria(o) no aceptará correcciones o modificaciones sino en la forma y casos previstos por la Ley. --- Se utilizaron las hojas de papel Notarial Nos: WK 4682369, WK 4682370, WK 4682371. ---

DERECHOS LEGALES: \$ 38.110.00 ✓

RESOLUCION 7880 DE 2006

IVA \$ 14.642.00 ✓

CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

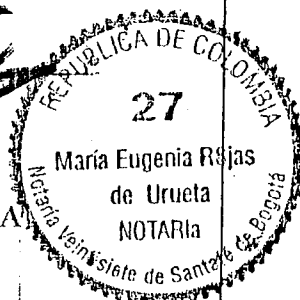
C.C.No. 79'782.747 Bogotá

TEL: 601-7700

*[Signature]*

MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA

NOTARIA(O) VENTISIETE (27) DE BOGOTA



redb.

Es fiel y Segunda (2ª)  
fotocopia de la Escritura Publica No. 312  
de fecha 22 de Marzo de 2007  
tomada de su original que expido en  
Ocho (8) hojas útiles de papel  
común autorizado (Decreto 1343 de 1970) con destino a

Interesado

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a 29 MAR. 2007

El Notario Veintisiete de Santafé de Bogotá,

*[Signature]*



ESTADO EN BLANCO

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
10 April 2008 (10.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2008/042223 A1**

(51) International Patent Classification:

C07D 209/18 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)  
A61K 31/404 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)

07065-0907 (US). **CHANG, Jiang** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).  
**SINZ, Christopher Joseph** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/020858

(74) Common Representative: **MERCK & CO., INC.**; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(22) International Filing Date:

27 September 2007 (27.09.2007)

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

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/848,967 3 October 2006 (03.10.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **MERCK & CO., INC.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US).

(72) Inventors; and

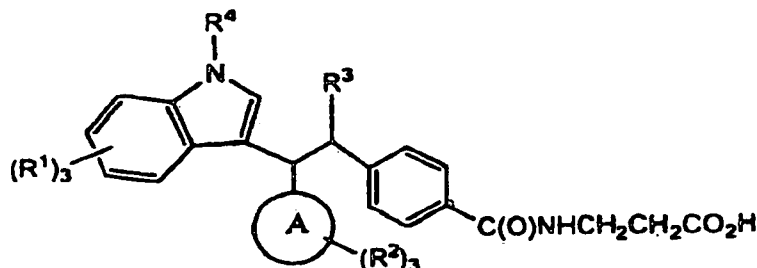
(75) Inventors/Applicants (for US only): **STELMACH, John, E.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **PARMEE, Emma, R.** [GB/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **TATA, James, R.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **ROSAUER, Keith, G.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **KIM, Ronald, M.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907 (US). **BITTNER, Amy, R.** [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey

(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, MT, 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).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: GLUCAGON RECEPTOR ANTAGONIST COMPOUNDS, COMPOSITIONS CONTAINING SUCH COMPOUNDS AND METHODS OF USE



(1)

(57) Abstract: Glucagon receptor antagonist compounds are disclosed. The compounds are useful for treating type 2 diabetes and related conditions. Pharmaceutical compositions and methods of treatment are also included. (I)

(9)

## TITLE OF THE INVENTION

GLUCAGON RECEPTOR ANTAGONIST COMPOUNDS, COMPOSITIONS CONTAINING SUCH COMPOUNDS AND METHODS OF USE

## BACKGROUND OF THE INVENTION

The present invention relates to glucagon receptor antagonist compounds, compositions containing such compounds and various methods of treatment relating to type 2 diabetes mellitus and related conditions.

Diabetes refers to a disease process derived from multiple causative factors and is characterized by elevated levels of plasma glucose (hyperglycemia) in the fasting state or following glucose administration during an oral glucose tolerance test. Frank diabetes mellitus (e.g., a blood glucose level  $>126$  mg/dL in a fasting state) is associated with increased and premature cardiovascular morbidity and mortality, and is related directly and indirectly to various metabolic conditions, including alterations of lipid, lipoprotein and apolipoprotein metabolism.

Patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (type 2 diabetes mellitus), approximately 95% of patients with diabetes mellitus, frequently display elevated levels of serum lipids, such as cholesterol and triglycerides, and have poor blood-lipid profiles, with high levels of LDL-cholesterol and low levels of HDL-cholesterol. Those suffering from Type 2 diabetes mellitus are thus at an increased risk of developing macrovascular and microvascular complications, including coronary heart disease, stroke, peripheral vascular disease, hypertension (for example, blood pressure  $>130/80$  mmHg in a resting state), nephropathy, neuropathy and retinopathy.

Patients having type 2 diabetes mellitus characteristically exhibit elevated plasma insulin levels compared with nondiabetic patients; these patients have developed a resistance to insulin stimulation of glucose and lipid metabolism in the main insulin-sensitive tissues (muscle, liver and adipose tissues). Thus, Type 2 diabetes, at least early in the natural progression of the disease is characterized primarily by insulin resistance rather than by a decrease in insulin production, resulting in insufficient uptake, oxidation and storage of glucose in muscle, inadequate repression of lipolysis in adipose tissue, and excess glucose production and secretion by the liver. The net effect of decreased sensitivity to insulin is high levels of insulin circulating in the blood without appropriate reduction in plasma glucose (hyperglycemia). Hyperinsulinemia is a risk factor for developing hypertension and may also contribute to vascular disease.

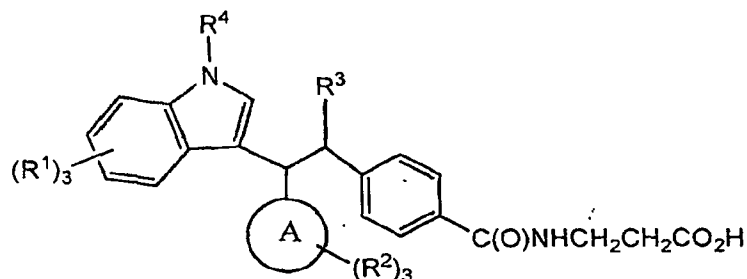
Glucagon serves as the major regulatory hormone attenuating the effect of insulin in its inhibition of liver gluconeogenesis and is normally secreted by alpha cells in pancreatic islets in response to falling blood glucose levels. The hormone binds to specific receptors in liver cells that triggers glycogenolysis and an increase in gluconeogenesis through cAMP-mediated events. These responses generate glucose (e.g. hepatic glucose production) to help maintain euglycemia by preventing blood glucose levels from falling significantly. In addition to elevated levels of circulating insulin, type 2 diabetics have elevated levels of plasma glucagon and increased rates of hepatic glucose production.

16

Antagonists of the glucagon receptor are useful in improving insulin responsiveness in the liver, decreasing the rate of gluconeogenesis and glycogenolysis, and lowering the rate of hepatic glucose output resulting in a decrease in the levels of plasma glucose.

## SUMMARY OF THE INVENTION

A compound represented by formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof wherein:

ring A represents a phenyl or naphthyl group;

each  $R^1$  and  $R^2$  represents H or is selected from the group consisting of halo, CN, OH,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ ,  $\text{C}_{1-10}\text{alkyl}$ ,  $\text{C}_{2-10}\text{alkenyl}$  or  $\text{C}_{1-10}\text{alkoxy}$ , the alkyl and alkenyl portions of,  $\text{C}_{1-10}\text{alkyl}$ ,  $\text{C}_{2-10}\text{alkenyl}$  and  $\text{C}_{1-10}\text{alkoxy}$  being optionally substituted with 1-5 halo atoms up to perhalo; and further optionally substituted with 1 group selected from OH, oxo and  $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ ;

p represents 0, 1 or 2;

each  $R^a$  and  $R^b$  independently represents H or  $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$  optionally substituted with 1-5 halo atoms up to perhalo; and further optionally substituted with 1 group selected from OH, oxo and  $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ ;

$R^3$  represents  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$  or  $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$ , each optionally substituted with 1-5 halo atoms up to perhalo, and further optionally substituted with 1 group selected from OH, oxo and  $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ , and

$R^4$  represents H or  $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$  optionally substituted with 1-3 halo atoms up to perhalo and 1 phenyl ring.

## DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention is described herein in detail using the terms defined below unless otherwise specified.

"Alkyl", as well as other groups having the prefix "alk", such as alkoxy, alkanoyl and the like, means carbon chains which may be linear, branched, or cyclic, or combinations thereof, containing the indicated number of carbon atoms. If no number is specified, 1-10 carbon atoms are intended for linear or branched alkyl groups. Examples of alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl,



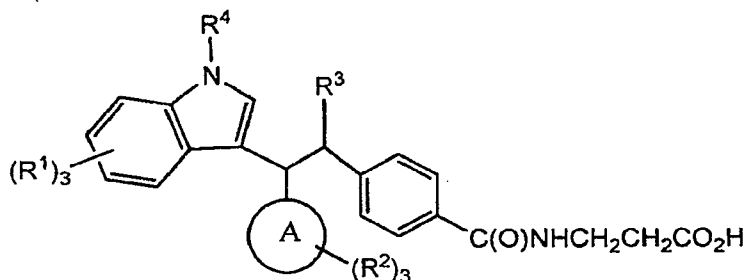
sec- and tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl and the like. Cycloalkyl is a subset of alkyl; if no number of atoms is specified, 3-10 carbon atoms are intended, forming 1-3 carbocyclic rings that are fused. Examples of cycloalkyl include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, decahydronaphthyl and the like.

"Alkenyl" means carbon chains which contain at least one carbon-carbon double bond, and which may be linear or branched or combinations thereof. Examples of alkenyl include vinyl, allyl, isopropenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, 1-propenyl, 2-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, and the like.

"Aryl" (Ar) means mono- and bicyclic aromatic rings containing 6-12 carbon atoms. Examples of aryl include phenyl, naphthyl, indenyl and the like. "Aryl" also includes monocyclic rings fused to an aryl group. Examples include tetrahydronaphthyl, indanyl and the like.

"Halogen" (Halo) includes fluorine, chlorine, bromine and iodine.

One aspect of the invention relates to a compound represented by formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof wherein:

ring A represents a phenyl or naphthyl group;

each R¹ and R² represents H or is selected from the group consisting of halo, CN, OH, NO₂, CO₂Rᵃ, NRᵃRᵇ, S(O)ₚRᵃ, C₁-₁₀alkyl, C₂-₁₀alkenyl or C₁-₁₀alkoxy, the alkyl and alkenyl portions of, C₁-₁₀alkyl, C₂-₁₀alkenyl and C₁-₁₀alkoxy being optionally substituted with 1-5 halo atoms up to perhalo; and further optionally substituted with 1 group selected from OH, oxo and C₁-₆alkoxy;

p represents 0, 1 or 2;

each Rᵃ and Rᵇ independently represents H or C₁-₄alkyl optionally substituted with 1-5 halo atoms up to perhalo; and further optionally substituted with 1 group selected from OH, oxo and C₁-₆alkoxy;

R³ represents C₁-₆alkyl or C₂-₆alkenyl, each optionally substituted with 1-5 halo atoms up to perhalo, and further optionally substituted with 1 group selected from OH, oxo and C₁-₆alkoxy, and

R⁴ represents H or C₁-₄alkyl optionally substituted with 1-3 halo atoms up to perhalo and

1 phenyl ring.

One aspect of the invention that is of interest relates to compounds of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof wherein ring A represents phenyl. Within this aspect of the invention, all other variables are as originally defined with respect to formula I.

Another aspect of the invention that is of interest relates to compounds of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof wherein ring A represents naphthyl. Within this aspect of the invention, all other variables are as originally defined with respect to formula I.

Another aspect of the invention that is of interest relates to compounds of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof wherein each  $R^1$  represents H or is selected from the group consisting of halo selected from fluoro and chloro;  $SCH_3$ ; CN,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{2-4}$ alkenyl and  $C_{1-6}$ alkoxy,

the alkyl and alkenyl portions of  $SCH_3$ ,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{2-4}$ alkenyl and  $C_{1-6}$ alkoxy being optionally substituted with 1-3 fluoro atoms. Within this aspect of the invention, all other variables are as originally defined with respect to formula I.

More particularly, an aspect of the invention that is interest relates to compounds of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof wherein each  $R^1$  represents H or is selected from the group consisting of fluoro, chloro;  $SCH_3$ ; CN,  $C_{1-4}$ alkyl and  $OCH_3$ , the alkyl portions of  $SCH_3$ ,  $C_{1-4}$ alkyl and  $OCH_3$  being optionally substituted with 1-3 fluoro atoms. Within this aspect of the invention, all other variables are as originally defined with respect to formula I.

Another aspect of the invention that is of interest relates to compounds of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof wherein each  $R^2$  represents H or is selected from the group consisting of halo selected from fluoro and chloro;  $SCH_3$ ; CN,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{2-4}$ alkenyl and  $C_{1-6}$ alkoxy, the alkyl and alkenyl portions of  $SCH_3$ ,  $C_{1-6}$ alkyl,  $C_{2-4}$ alkenyl and  $C_{1-6}$ alkoxy being optionally substituted with 1-3 fluoro atoms. Within this aspect of the invention, all other variables are as originally defined with respect to formula I.

More particularly, an aspect of the invention that is interest relates to compounds of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof wherein each  $R^2$  represents H or is selected from the group consisting of fluoro, chloro;  $SCH_3$ ; CN,  $C_{1-4}$ alkyl and  $OCH_3$ , the alkyl portions of  $SCH_3$ ,  $C_{1-4}$ alkyl and  $OCH_3$  being optionally substituted with 1-3 fluoro atoms. Within this aspect of the invention, all other variables are as originally defined with respect to formula I.

Another aspect of the invention that is of interest relates to compounds of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof wherein  $R^3$  represents a member selected from the group consisting of:  $CH_3$ , ethyl, n-propyl, n-, s- and t-butyl, and allyl. Within this aspect of the invention, all other variables are as originally defined with respect to formula I.

Another aspect of the invention that is of interest relates to compounds of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof wherein  $R^4$  is selected from the group consisting of: H, Me, Et, n-propyl, n-butyl and benzyl. Within this aspect of the invention, all other variables are as originally defined with respect to formula I.

A particular subset of compounds that is of interest relates to compounds of formula I or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof wherein:

ring A represents a phenyl or naphthyl group;

each R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> represents H or is selected from the group consisting of halo selected from fluoro and chloro; SCH<sub>3</sub>; CN, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-4</sub>alkenyl and C<sub>1-6</sub>alkoxy, the alkyl and alkenyl portions of SCH<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-4</sub>alkenyl and C<sub>1-6</sub>alkoxy being optionally substituted with 1-3 fluoro atoms;

R<sup>3</sup> represents a member selected from the group consisting of: CH<sub>3</sub>, ethyl, n-propyl, n-, s- and t-butyl, and allyl, and

R<sup>4</sup> is selected from the group consisting of: H, Me, Et, n-propyl, n-butyl and benzyl.

Within this aspect of the invention, all other variables are as originally defined with respect to formula I.

Examples of compounds that fall within the invention described herein are in the tables and examples contained herein. Pharmaceutically acceptable salts and solvates of the compounds disclosed in the tables are included as well.

Another aspect of the invention that is of interest relates to a pharmaceutical composition comprising a compound as described above with respect to formula I in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

Another aspect of the invention that is of interest relates to a method of treating type 2 diabetes mellitus in a mammalian patient in need of such treatment comprising administering to said patient a compound as described above with respect to formula I in an amount that is effective to treat type 2 diabetes mellitus.

Another aspect of the invention that is of interest relates to a method of delaying the onset of type 2 diabetes mellitus in a mammalian patient in need thereof, comprising administering to the patient a compound as described above in accordance with formula I in an amount that is effective to delay the onset of type 2 diabetes mellitus.

Another aspect of the invention that is of interest relates to a method of treating hyperglycemia, diabetes or insulin resistance in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to said patient a compound as described above in accordance with formula I in an amount that is effective to treat hyperglycemia, diabetes or insulin resistance.

Another aspect of the invention that is of interest relates to a method of treating non-insulin dependent diabetes mellitus in a mammalian patient in need of such treatment comprising administering to the patient an anti-diabetic effective amount of a compound in accordance with formula I as described above.

Another aspect of the invention that is of interest relates to a method of treating obesity in a mammalian patient in need of such treatment comprising administering to said patient a compound in accordance with formula I as described above in an amount that is effective to treat obesity.

Another aspect of the invention that is of interest relates to a method of treating Syndrome X in a mammalian patient in need of such treatment, comprising administering to said patient a

90

compound in accordance with formula I as described above in an amount that is effective to treat Syndrome X.

Another aspect of the invention that is of interest relates to a method of treating a lipid disorder selected from the group consisting of dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL and high LDL in a mammalian patient in need of such treatment, comprising administering to said patient a compound as described above with respect to formula I in an amount that is effective to treat said lipid disorder.

Another aspect of the invention that is of interest relates to a method of treating atherosclerosis in a mammalian patient in need of such treatment, comprising administering to said patient a compound in accordance with formula I as described above in an amount effective to treat atherosclerosis.

Another aspect of the invention that is of interest relates to a method of treating a condition selected from the group consisting of: (1) hyperglycemia, (2) low glucose tolerance, (3) insulin resistance, (4) obesity, (5) lipid disorders, (6) dyslipidemia, (7) hyperlipidemia, (8) hypertriglyceridemia, (9) hypercholesterolemia, (10) low HDL levels, (11) high LDL levels, (12) atherosclerosis and its sequelae, (13) vascular restenosis, (14) pancreatitis, (15) abdominal obesity, (16) neurodegenerative disease, (17) retinopathy, (18) nephropathy, (19) neuropathy, (20) Syndrome X, and other conditions and disorders where insulin resistance is a component, in a mammalian patient in need of such treatment, comprising administering to the patient a compound in accordance with formula I as described above in an amount that is effective to treat said condition.

Another aspect of the invention that is of interest relates to a method of delaying the onset of a condition selected from the group consisting of (1) hyperglycemia, (2) low glucose tolerance, (3) insulin resistance, (4) obesity, (5) lipid disorders, (6) dyslipidemia, (7) hyperlipidemia, (8) hypertriglyceridemia, (9) hypercholesterolemia, (10) low HDL levels, (11) high LDL levels, (12) atherosclerosis and its sequelae, (13) vascular restenosis, (14) pancreatitis, (15) abdominal obesity, (16) neurodegenerative disease, (17) retinopathy, (18) nephropathy, (19) neuropathy, (20) Syndrome X, and other conditions and disorders where insulin resistance is a component in a mammalian patient in need of such treatment, comprising administering to the patient a compound in accordance with formula I as described above in an amount that is effective to delay the onset of said condition.

Another aspect of the invention that is of interest relates to a method of reducing the risk of developing a condition selected from the group consisting of (1) hyperglycemia, (2) low glucose tolerance, (3) insulin resistance, (4) obesity, (5) lipid disorders, (6) dyslipidemia, (7) hyperlipidemia, (8) hypertriglyceridemia, (9) hypercholesterolemia, (10) low HDL levels, (11) high LDL levels, (12) atherosclerosis and its sequelae, (13) vascular restenosis, (14) pancreatitis, (15) abdominal obesity, (16) neurodegenerative disease, (17) retinopathy, (18) nephropathy, (19) neuropathy, (20) Syndrome X, and other conditions and disorders where insulin resistance is a component in a mammalian patient in need of such treatment, comprising administering to the patient a compound of formula I as described above in an amount that is effective to reduce the risk of developing said condition.

Another aspect of the invention that is of interest relates to a method of treating a condition selected from the group consisting of:

(1) hyperglycemia, (2) low glucose tolerance, (3) insulin resistance, (4) obesity, (5) lipid disorders, (6) dyslipidemia, (7) hyperlipidemia, (8) hypertriglyceridemia, (9) hypercholesterolemia, (10) low HDL levels, (11) high LDL levels, (12) atherosclerosis and its sequelae, (13) vascular restenosis, (14) pancreatitis, (15) abdominal obesity, (16) neurodegenerative disease, (17) retinopathy, (18) nephropathy, (19) neuropathy, (20) Syndrome X, and other conditions and disorders where insulin resistance is a component, in a mammalian patient in need of such treatment,

comprising administering to the patient effective amounts of a compound of formula I as described above, and a compound selected from the list provided below.

Compounds of formula I may be used in combination with other drugs that are used in the treatment/prevention/suppression or amelioration of the diseases or conditions for which compounds of formula I are useful. Such other drugs may be administered, by a route and in an amount commonly used therefore, contemporaneously or sequentially with a compound of formula I. When a compound of formula I is used contemporaneously with one or more other drugs, a pharmaceutical composition containing such other drugs in addition to the compound of Formula I is preferred. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that also contain one or more other active ingredients, in addition to a compound of formula I.

Examples of other active ingredients that may be combined with a compound of formula I for the treatment or prevention of type 2 diabetes and the other conditions described herein, either administered separately or in the same pharmaceutical compositions, include, but are not limited to:

(a) anti-obesity agents, such as (1) growth hormone secretagogues, growth hormone secretagogue receptor agonists/antagonists, such as NN703, hexarelin, MK-0677, SM-130686, CP-424,391, L-692,429, and L-163,255, and such as those disclosed in U.S. Patent Nos. 5,536,716, and 6,358,951, U.S. Patent Application Nos. 2002/049196 and 2002/022637, and PCT Application Nos. WO 01/56592 and WO 02/32888; (2) protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) inhibitors; (3) cannabinoid receptor ligands, such as cannabinoid CB<sub>1</sub> receptor antagonists or inverse agonists, such as rimonabant (Sanofi Synthelabo), AMT-251, and SR-14778 and SR 141716A (Sanofi Synthelabo), SLV-319 (Solvay), BAY 65-2520 (Bayer), and those disclosed in U.S. Patent Nos. 5,532,237, 4,973,587, 5,013,837, 5,081,122, 5,112,820, 5,292,736, 5,624,941, 6,028,084, PCT Application Nos. WO 96/33159, WO 98/33765, WO98/43636, WO98/43635, WO 01/09120, WO98/31227, WO98/41519, WO98/37061, WO00/10967, WO00/10968, WO97/29079, WO99/02499, WO 01/58869, WO 01/64632, WO 01/64633, WO 01/64634, W002/076949, WO 03/007887, WO 04/048317, and WO 05/000809; and EPO Application No. EP-658546, EP-656354, EP-576357; (4) anti-obesity serotonergic agents, such as fenfluramine, dexfenfluramine, phentermine, and sibutramine; (5)  $\beta$ 3-adrenoreceptor agonists, such as AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, Trecadrine, Zeneca D7114, SR 59119A, and such as those

92

disclosed in U.S. Patent Application Nos. 5,705,515, and US 5,451,677 and PCT Patent Publications WO94/18161, WO95/29159, WO97/46556, WO98/04526 and WO98/32753, WO 01/74782, and WO 02/32897; (6) pancreatic lipase inhibitors, such as orlistat (Xenical®), Triton WR1339, RHC80267, lipstatin, tetrahydrolipstatin, teasaponin, diethylumbelliferyl phosphate, and those disclosed in PCT Application No. WO 01/77094; (7) neuropeptide Y1 antagonists, such as BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A, and those disclosed in U.S. Patent No. 6,001,836, and PCT Patent Publication Nos. WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173, and WO 01/89528; (8) neuropeptide Y5 antagonists, such as GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR226928, FR 240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A and JCF-104, and those disclosed in U.S. Patent Nos. 6,057,335; 6,043,246; 6,140,354; 6,166,038; 6,180,653; 6,191,160; 6,313,298; 6,335,345; 6,337,332; 6,326,375; 6,329,395; 6,340,683; 6,388,077; 6,462,053; 6,649,624; and 6,723,847, hereby incorporated by reference in their entirety; European Patent Nos. EP-01010691, and EP-01044970; and PCT International Patent Publication Nos. WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 98/24768; WO 98/25907; WO 98/25908; WO 98/27063, WO 98/47505; WO 98/40356; WO 99/15516; WO 99/27965; WO 00/64880, WO 00/68197, WO 00/69849, WO 01/09120, WO 01/14376; WO 01/85714, WO 01/85730, WO 01/07409, WO 01/02379, WO 01/02379, WO 01/23388, WO 01/23389, WO 01/44201, WO 01/62737, WO 01/62738, WO 01/09120, WO 02/22592, WO 0248152, and WO 02/49648; WO 02/094825; WO 03/014083; WO 03/10191; WO 03/092889; WO 04/002986; and WO 04/031175; (9) melanin-concentrating hormone (MCH) receptor antagonists, such as those disclosed in WO 01/21577 and WO 01/21169; (10) melanin-concentrating hormone 1 receptor (MCH1R) antagonists, such as T-226296 (Takeda), and those disclosed in PCT Patent Application Nos. WO 01/82925, WO 01/87834, WO 02/051809, WO 02/06245, WO 02/076929, WO 02/076947, WO 02/04433, WO 02/51809, WO 02/083134, WO 02/094799, WO 03/004027, and Japanese Patent Application Nos. JP 13226269, and JP 2004-139909; (11) melanin-concentrating hormone 2 receptor (MCH2R) agonist/antagonists; (12) orexin-1 receptor antagonists, such as SB-334867-A, and those disclosed in PCT Patent Application Nos. WO 01/96302, WO 01/68609, WO 02/51232, and WO 02/51838; (13) serotonin reuptake inhibitors such as fluoxetine, paroxetine, and sertraline, and those disclosed in U.S. Patent Application No. 6,365,633, and PCT Patent Application Nos. WO 01/27060 and WO 01/162341; (14) melanocortin agonists, such as Melanotan II, CHIR86036 (Chiron), ME-10142, and ME-10145 (Melacure), CHIR86036 (Chiron); PT-141, and PT-14 (Palatin); (15) other MC4R (melanocortin 4 receptor) agonists, such as those disclosed in: US Patent Nos. 6,410,548; 6,294,534; 6,350,760; 6,458,790; 6,472,398; 6,376,509; and 6,818,658; US Patent Publication No. US2002/0137664; US2003/0236262; US2004/009751; US2004/0092501; and PCT Application Nos. WO 99/64002; WO 00/74679; WO 01/70708; WO 01/70337; WO 01/74844; WO 01/91752; WO 01/991752; WO 02/15909; WO 02/059095; WO 02/059107; WO 02/059108; WO 02/059117; WO 02/067869; WO 02/068387; WO 02/068388; WO 02/067869; WO 02/11715; WO 02/12166; WO 02/12178; WO 03/007949; WO 03/009847; WO 04/024720; WO 04/078716; WO 04/078717; WO 04/087159; WO 04/089307; and WO

73

05/009950; (16) 5HT-2 agonists; (17) 5HT<sub>2C</sub> (serotonin receptor 2C) agonists, such as BVT933, DPCA37215, WAY161503, R-1065, and those disclosed in U.S. Patent No. 3,914,250, and PCT Application Nos. WO 02/36596, WO 02/48124, WO 02/10169, WO 01/66548, WO 02/44152, WO 02/51844, WO 02/40456, and WO 02/40457; (18) galanin antagonists; (19) CCK agonists; (20) CCK-1 agonists (cholecystokinin -A) agonists, such as AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 and SR146131, and those disclosed in U.S. Patent No. 5,739,106; (21) GLP-1 agonists; (22) corticotropin-releasing hormone agonists; (23) histamine receptor-3 (H<sub>3</sub>) modulators; (24) histamine receptor-3 (H<sub>3</sub>) antagonists/inverse agonists, such as hioperamide, 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl N-(4-pentenyl)carbamate, clobenpropit, iodophenpropit, imoproxifan, GT2394 (Gliatech), and those described and disclosed in PCT Application No. WO 02/15905, and O-[3-(1H-imidazol-4-yl)propanol]-carbamates (Kiec-Kononowicz, K. et al., *Pharmazie*, 55:349-55 (2000)), piperidine-containing histamine H<sub>3</sub>-receptor antagonists (Lazewska, D. et al., *Pharmazie*, 56:927-32 (2001)), benzophenone derivatives and related compounds (Sasse, A. et al., *Arch. Pharm.(Weinheim)* 334:45-52 (2001)), substituted N-phenylcarbamates (Reidemeister, S. et al., *Pharmazie*, 55:83-6 (2000)), and proxifan derivatives (Sasse, A. et al., *J. Med. Chem.* 43:3335-43 (2000)); (25)  $\beta$ -hydroxy steroid dehydrogenase-1 inhibitors ( $\beta$ -HSD-1); (26) PDE (phosphodiesterase) inhibitors, such as theophylline, pentoxifylline, zaprinast, sildenafil, amrinone, milrinone, cilostamide, rolipram, and cilomilast; (27) phosphodiesterase-3B (PDE3B) inhibitors; (28) NE (norepinephrine) transport inhibitors, such as GW 320659, despiramine, talsupram, and nomifensine; (29) ghrelin receptor antagonists, such as those disclosed in PCT Application Nos. WO 01/87335, and WO 02/08250; (30) leptin, including recombinant human leptin (PEG-OB, Hoffman La Roche) and recombinant methionyl human leptin (Amgen); (31) leptin derivatives, such as those disclosed in U.S. Patent Nos. 5,552,524, 5,552,523, 5,552,522, 5,521,283, and PCT International Publication Nos. WO 96/23513, WO 96/23514, WO 96/23515, WO 96/23516, WO 96/23517, WO 96/23518, WO 96/23519, and WO 96/23520; (32) other BRS3 (bombesin receptor subtype 3) agonists such as [D-Phe<sup>6</sup>,beta-Ala<sup>11</sup>,Phe<sup>13</sup>,Nle<sup>14</sup>]Bn(6-14) and [D-Phe<sup>6</sup>,Phe<sup>13</sup>]Bn(6-13)propylamide, and those compounds disclosed in *Pept. Sci.* 2002 Aug; 8(8): 461-75); (33) CNTF (Ciliary neurotrophic factors), such as GI-181771 (Glaxo-SmithKline), SR146131 (Sanofi Synthelabo), butabindide, PD170,292, and PD 149164 (Pfizer); (34) CNTF derivatives, such as axokine (Regeneron), and those disclosed in PCT Application Nos. WO 94/09134, WO 98/22128, and WO 99/43813; (35) monoamine reuptake inhibitors, such as sibutramine, and those disclosed in U.S. Patent Nos. 4,746,680, 4,806,570, and 5,436,272, U.S. Patent Publication No. 2002/0006964 and PCT Application Nos. WO 01/27068, and WO 01/62341; (36) UCP-1 (uncoupling protein-1), 2, or 3 activators, such as phytanic acid, 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethyl-2-naphthalenyl)-1-propenyl]benzoic acid (TTNPB), retinoic acid, and those disclosed in PCT Patent Application No. WO 99/00123; (37) thyroid hormone  $\beta$  agonists, such as KB-2611 (KaroBioBMS), and those disclosed in PCT Application No. WO 02/15845, and Japanese Patent Application No. JP 2000256190; (38) FAS (fatty acid synthase) inhibitors, such as Cerulenin and C75; (39) DGAT1 (diacylglycerol acyltransferase 1) inhibitors; (40) DGAT2 (diacylglycerol acyltransferase 2) inhibitors; (41) ACC2 (acetyl-CoA carboxylase-2) inhibitors; (42) glucocorticoid antagonists; (43) acyl-

estrogens, such as oleoyl-estrone, disclosed in del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001); (44) dipeptidyl peptidase IV (DP-IV) inhibitors, such as isoleucine thiazolidide, valine pyrrolidide, NVP-DPP728, LAF237, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444 and sitagliptin; and the compounds disclosed in US Patent No. US 6,699,871, which is incorporated herein by reference; and International Patent Application Nos. WO 03/004498; WO 03/004496; EP 1 258 476; WO 02/083128; WO 02/062764; WO 03/000250; WO 03/002530; WO 03/002531; WO 03/002553; WO 03/002593; WO 03/000180; and WO 03/000181; (46) dicarboxylate transporter inhibitors; (47) glucose transporter inhibitors; (48) phosphate transporter inhibitors; (49) Metformin (Glucophage®); and (50) Topiramate (Topimax®); and (50) peptide YY, PYY 3-36, peptide YY analogs, derivatives, and fragments such as BIM-43073D, BIM-43004C (Olitvak, D.A. et al., Dig. Dis. Sci. 44(3):643-48 (1999)), and those disclosed in US 5,026,685, US 5,604,203, US 5,574, 010, US 5,696,093, US 5,936,092, US 6,046, 162, US 6,046,167, US, 6,093,692, US 6,225,445, U.S. 5,604,203, US 4,002,531, US 4, 179,337, US 5,122,614, US 5,349,052, US 5,552,520, US 6, 127,355, WO 95/06058, WO 98/32466, WO 03/026591, WO 03/057235, WO 03/027637; and WO 2004/066966, which are incorporated herein by reference; (51) Neuropeptide Y2 (NPY2) receptor agonists such NPY3-36, N acetyl [Leu(28,31)] NPY 24-36, TASP-V, and cyclo-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (52) Neuropeptide Y4 (NPY4) agonists such as pancreatic peptide (PP) as described in Batterham et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 88:3989-3992 (2003), and other Y4 agonists such as 1229U91; (54) cyclooxygenase-2 inhibitors such as etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib, BMS347070, tiracoxib or JTE522, ABT963, CS502 and GW406381, and pharmaceutically acceptable salts thereof; (55) Neuropeptide Y1 (NPY1) antagonists such as BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A and those disclosed in U.S. Patent No. 6,001,836; and PCT Application Nos. WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173, and WO 01/89528; (56) Opioid antagonists such as nalmefene (Revex ®), 3-methoxynaltrexone, naloxone, naltrexone, and those disclosed in: PCT Application No. WO 00/21509; (57) 11 $\beta$  HSD-1 (11-beta hydroxy steroid dehydrogenase type 1) inhibitors such as BVT 3498, BVT 2733, and those disclosed in WO 01/90091, WO 01/90090, WO 01/90092, and US Patent No. US 6,730,690 and US Publication No. US 2004-0133011, which are incorporated by reference herein in their entirety; and (58) aminorex; (59) amphechloral; (60) amphetamine; (61) benzphetamine; (62) chlorphentermine; (63) clobenzorex; (64) cloforex; (65) clominorex; (66) clortermine; (67) cyclexedrine; (68) dextroamphetamine; (69) diphemethoxidine, (70) N-ethylamphetamine; (71) fenbutrazate; (72) fenisorex; (73) fenproporex; (74) fludorex; (75) fluminorex; (76) furfurylmethylamphetamine; (77) levamfetamine; (78) levophacetoperane; (79) mefenorex; (80) metamfepramone; (81) methamphetamine; (82) norpseudoephedrine; (83) pentorex; (84) phendimetrazine; (85) phenmetrazine; (86) picilorex; (87) phytopharm 57; (88) zonisamide, (89) neuromedin U and analogs or derivatives thereof, (90) oxyntomodulin and analogs or derivatives thereof, (91) Neurokinin-1 receptor antagonists (NK-1 antagonists) such as the compounds disclosed in: U.S. Patent Nos. 5,162,339, 5,232,929, 5,242,930, 5,373,003, 5,387,595, 5,459,270, 5,494,926, 5,496,833, and 5,637,699; and (92) Qnexa; and

28

(e) smoking cessation agents, such as a nicotine agonist or a partial nicotine agonist such as varenicline, or a monoamine oxidase inhibitor (MAOI), or another active ingredient demonstrating efficacy in aiding cessation of tobacco consumption; for example, an antidepressant such as bupropion, doxepine, ornortriptyline; or an anxiolytic such as buspirone or clonidine.

Specific compounds of use in combination with a compound of the present invention include: simvastatin, mevastatin, ezetimibe, atorvastatin, sitagliptin, metformin, sibutramine, orlistat, Qnexa, topiramate, naltrexone, bupropion, phentermine, and losartan, losartan with hydrochlorothiazide.

Specific CB1 antagonists/inverse agonists of use in combination with a compound of the present invention include: those described in WO03/077847, including: *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2(*S*)-phenyl-1(*S*)-methylpropyl]-2-(4-trifluoromethyl-2-pyrimidyloxy)-2-methylpropanamide, *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(3-cyanophenyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide, *N*-[3-(4-chlorophenyl)-2-(5-chloro-3-pyridyl)-1-methylpropyl]-2-(5-trifluoromethyl-2-pyridyloxy)-2-methylpropanamide, and pharmaceutically acceptable salts thereof; as well as those in WO05/000809, which includes the following: 3-{1-[bis(4-chlorophenyl)methyl]azetidin-3-ylidene}-3-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethylpropanenitrile, 1-{1-[1-(4-chlorophenyl)pentyl]azetidin-3-yl}-1-(3,5-difluorophenyl)-2-methylpropan-2-ol, 3-[(*S*)-(4-chlorophenyl){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-hydroxy-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl]benzonitrile, 3-[(*S*)-(4-chlorophenyl){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl]benzonitrile, 3-[(4-chlorophenyl){3-[1-(3,5-difluorophenyl)-2,2-dimethylpropyl]azetidin-1-yl}methyl]benzonitrile, 3-[(1*S*)-1-{1-[(*S*)-(3-cyanophenyl)(4-cyanophenyl)methyl]azetidin-3-yl}-2-fluoro-2-methylpropyl]-5-fluorobenzonitrile, 3-[(*S*)-(4-chlorophenyl){3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4*H*-1,2,4-triazol-4-yl)phenyl]-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl]benzonitrile, and 5-[(4-chlorophenyl){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl]thiophene-3-carbonitrile, and pharmaceutically acceptable salts thereof; as well as: 3-[(*S*)-(4-chlorophenyl){3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl]benzonitrile, 3-[(*S*)-(4-chlorophenyl){3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl]benzonitrile, 3-[(*S*)-(3-[(1*S*)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-fluorophenyl]-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)(4-chlorophenyl)methyl]benzonitrile, 3-[(*S*)-(4-cyanophenyl){3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl]benzonitrile, 3-[(*S*)-(3-[(1*S*)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-5-fluorophenyl]-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)(4-cyanophenyl)methyl]benzonitrile, 3-[(*S*)-(4-cyanophenyl){3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl]benzonitrile, 3-[(*S*)-(4-chlorophenyl){3-[(1*S*)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}methyl]benzonitrile, 3-[(1*S*)-1-(1-[(*S*)-(4-cyanophenyl){3-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]-methyl]azetidin-3-yl)-2-fluoro-2-methylpropyl]-5-fluorobenzonitrile, 5-(3-{1-[1-(diphenylmethyl)azetidin-3-yl]-2-fluoro-2-methylpropyl}-5-fluorophenyl)-1*H*-tetrazole, 5-(3-{1-[1-(diphenylmethyl)azetidin-3-yl]-2-fluoro-2-methylpropyl}-5-fluorophenyl)-1-methyl-1*H*-tetrazole, 5-(3-{1-[1-(diphenylmethyl)azetidin-3-yl]-2-fluoro-2-methylpropyl}-5-fluorophenyl)-2-methyl-2*H*-tetrazole,

26

3-[(4-chlorophenyl)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)phenyl]-2-methylpropyl}azetidin-1-yl)methyl]benzonitrile, 3-[(4-chlorophenyl)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)phenyl]-2-methylpropyl}azetidin-1-yl)methyl]benzonitrile, 3-[(4-cyanophenyl)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)phenyl]-2-methylpropyl}azetidin-1-yl)methyl]benzonitrile, 3-[(4-cyanophenyl)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)phenyl]-2-methylpropyl}azetidin-1-yl)methyl]benzonitrile, 5-{3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}(4-chlorophenyl)methyl]phenyl}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-chlorophenyl)[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]methyl}azetidin-3-yl)-2-fluoro-2-methylpropyl]-5-fluorobenzonitrile, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cyanophenyl)[3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]methyl}azetidin-3-yl)-2-fluoro-2-methylpropyl]-5-fluorobenzonitrile, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cyanophenyl)[3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]methyl}azetidin-3-yl)-2-fluoro-2-methylpropyl]-5-fluorobenzonitrile, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-chlorophenyl)[3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]methyl}azetidin-3-yl)-2-fluoro-2-methylpropyl]-5-fluorobenzonitrile, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl](4-chlorophenyl)methyl}azetidin-3-yl)-2-fluoro-2-methylpropyl]-5-fluorobenzonitrile, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl](4-cyanophenyl)methyl}azetidin-3-yl)-2-fluoro-2-methylpropyl]-5-fluorobenzonitrile, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cyanophenyl)[3-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]methyl}azetidin-3-yl)-2-fluoro-2-methylpropyl]-5-fluorobenzonitrile, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-chlorophenyl)[3-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl]methyl}azetidin-3-yl)-2-fluoro-2-methylpropyl]-5-fluorobenzonitrile, 5-[3-((S)-(4-chlorophenyl){3-[(1S)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl}phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one, 5-[3-((S)-(4-chlorophenyl){3-[(1S)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl)methyl}phenyl]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one, 4-{(S)-{3-[(1S)-1-(3,5-difluorophenyl)-2-fluoro-2-methylpropyl]azetidin-1-yl}{3-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl]methyl}-benzonitrile, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Specific NPY5 antagonists of use in combination with a compound of the present invention include: 3-oxo-N-(5-phenyl-2-pyrazinyl)-spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidine]-1'-carboxamide, 3-oxo-N-(7-trifluoromethylpyrido[3,2-b]pyridin-2-yl)spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidine]-1'-carboxamide, N-[5-(3-fluorophenyl)-2-pyrimidinyl]-3-oxospiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidine]-1'-carboxamide, trans-3'-oxo-N-(5-phenyl-2-pyrimidinyl)spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-isobenzofuran]-4-carboxamide, trans-3'-oxo-N-[1-(3-quinolyl)-4-imidazolyl]spiro[cyclohexane-1,1'(3'H)-isobenzofuran]-4-carboxamide, trans-3-oxo-N-(5-phenyl-2-pyrazinyl)spiro[4-azaiso-benzofuran-1(3H),1'-cyclohexane]-4'-carboxamide, trans-N-[5-(3-fluorophenyl)-2-pyrimidinyl]-3-oxospiro[5-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cyclohexane]-4'-carboxamide, trans-N-[5-(2-fluorophenyl)-2-pyrimidinyl]-3-oxospiro[5-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cyclohexane]-4'-carboxamide, trans-N-[1-(3,5-difluorophenyl)-4-imidazolyl]-3-oxospiro[7-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cyclohexane]-4'-carboxamide, trans-3-oxo-N-(1-phenyl-4-pyrazolyl)spiro[4-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cyclohexane]-4'-carboxamide, trans-N-[1-(2-fluorophenyl)-3-pyrazolyl]-3-oxospiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cyclohexane]-4'-carboxamide, trans-3-oxo-N-(1-phenyl-3-pyrazolyl)spiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cyclohexane]-4'-carboxamide, trans-3-oxo-N-(2-

phenyl-1,2,3-triazol-4-yl)spiro[6-azaisobenzofuran-1(3H),1'-cyclohexane]-4'-carboxamide, and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

Specific ACC-1/2 inhibitors of use in combination with a compound of the present invention include: 1'-[(4,8-dimethoxyquinolin-2-yl)carbonyl]-6-(1*H*-tetrazol-5-yl)spiro[chroman-2,4'-piperidin]-4-one; (5-{1'-[(4,8-dimethoxyquinolin-2-yl)carbonyl]-4-oxospiro[chroman-2,4'-piperidin]-6-yl}-2*H*-tetrazol-2-yl)methyl pivalate; 5-{1'-[(8-cyclopropyl-4-methoxyquinolin-2-yl)carbonyl]-4-oxospiro[chroman-2,4'-piperidin]-6-yl}nicotinic acid; 1'-(8-methoxy-4-morpholin-4-yl-2-naphthoyl)-6-(1*H*-tetrazol-5-yl)spiro[chroman-2,4'-piperidin]-4-one; and 1'-[(4-ethoxy-8-ethylquinolin-2-yl)carbonyl]-6-(1*H*-tetrazol-5-yl)spiro[chroman-2,4'-piperidin]-4-one; and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof.

Specific MCH1R antagonist compounds of use in combination with a compound of the present invention include: 1-{4-[(1-ethylazetidin-3-yl)oxy]phenyl}-4-[(4-fluorobenzyl)oxy]pyridin-2(1*H*)-one, 4-[(4-fluorobenzyl)oxy]-1-{4-[(1-isopropylazetidin-3-yl)oxy]phenyl}pyridin-2(1*H*)-one, 1-[4-(azetidin-3-yloxy)phenyl]-4-[(5-chloropyridin-2-yl)methoxy]pyridin-2(1*H*)-one, 4-[(5-chloropyridin-2-yl)methoxy]-1-{4-[(1-ethylazetidin-3-yl)oxy]phenyl}pyridin-2(1*H*)-one, 4-[(5-chloropyridin-2-yl)methoxy]-1-{4-[(1-propylazetidin-3-yl)oxy]phenyl}pyridin-2(1*H*)-one, and 4-[(5-chloropyridin-2-yl)methoxy]-1-(4-{[(2*S*)-1-ethylazetidin-2-yl]methoxy}phenyl)pyridin-2(1*H*)-one, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Specific DP-IV inhibitors of use in combination with a compound of the present invention are selected from 7-[(3*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoyl]-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyrazine. In particular, the compound of formula I is favorably combined with 7-[(3*R*)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoyl]-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyrazine, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Specific H3 (histamine H3) antagonists/inverse agonists of use in combination with a compound of the present invention include: those described in WO05/077905, including: 3-{4-[(1-cyclobutyl-4-piperidinyl)oxy]phenyl}-2-ethylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one, 3-{4-[(1-cyclobutyl-4-piperidinyl)oxy]phenyl}-2-methylpyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one, 2-ethyl-3-(4-{3-[(3*S*)-3-methylpiperidin-1-yl]propoxy}phenyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one, 2-methyl-3-(4-{3-[(3*S*)-3-methylpiperidin-1-yl]propoxy}phenyl)pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one, 3-{4-[(1-cyclobutyl-4-piperidinyl)oxy]phenyl}-2,5-dimethyl-4(3*H*)-quinazolinone, 3-{4-[(1-cyclobutyl-4-piperidinyl)oxy]phenyl}-2-methyl-5-trifluoromethyl-4(3*H*)-quinazolinone, 3-{4-[(1-cyclobutylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-5-methoxy-2-methyl-4(3*H*)-quinazolinone, 3-{4-[(1-cyclobutylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-5-fluoro-2-methyl-4(3*H*)-quinazolinone, 3-{4-[(1-cyclobutylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-6-methoxy-2-methyl-4(3*H*)-quinazolinone, 3-{4-[(1-cyclobutylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-6-fluoro-2-methyl-4(3*H*)-quinazolinone, 3-{4-[(1-cyclobutylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-8-fluoro-2-methyl-4(3*H*)-quinazolinone, 3-{4-[(1-cyclopentyl-4-piperidinyl)oxy]phenyl}-2-methylpyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one, 3-{4-[(1-cyclobutylpiperidin-4-yl)oxy]phenyl}-6-fluoro-2-methylpyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one, 3-{4-[(1-cyclobutyl-4-piperidinyl)oxy]phenyl}-2-ethylpyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one, 6-methoxy-2-methyl-3-

{4-[3-(1-piperidinyl)propoxy]phenyl}pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one, 6-methoxy-2-methyl-3-{4-[3-(1-pyrrolidinyl)propoxy]phenyl}pyrido[3,4-d]pyrimidin-4(3H)-one, 2,5-dimethyl-3-{4-[3-(1-pyrrolidinyl)propoxy]phenyl}-4(3H)-quinazolinone, 2-methyl-3-{4-[3-(1-pyrrolidinyl)propoxy]phenyl}-5-trifluoromethyl-4(3H)-quinazolinone, 5-fluoro-2-methyl-3-{4-[3-(1-piperidinyl)propoxy]phenyl}-4(3H)-quinazolinone, 6-methoxy-2-methyl-3-{4-[3-(1-piperidinyl)propoxy]phenyl}-4(3H)-quinazolinone, 5-methoxy-2-methyl-3-(4-{3-[(3S)-3-methylpiperidin-1-yl]propoxy}phenyl)-4(3H)-quinazolinone, 7-methoxy-2-methyl-3-(4-{3-[(3S)-3-methylpiperidin-1-yl]propoxy}phenyl)-4(3H)-quinazolinone, 2-methyl-3-(4-{3-[(3S)-3-methylpiperidin-1-yl]propoxy}phenyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one, 5-fluoro-2-methyl-3-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-4(3H)-quinazolinone, 2-methyl-3-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-one, 6-methoxy-2-methyl-3-(4-{3-[(2R)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-4(3H)-quinazolinone, 6-methoxy-2-methyl-3-(4-{3-[(2S)-2-methylpyrrolidin-1-yl]propoxy}phenyl)-4(3H)-quinazolinone, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Specific CCK1R agonists of use in combination with a compound of the present invention include: 3-(4-{[1-(3-ethoxyphenyl)-2-(4-methylphenyl)-1*H*-imidazol-4-yl]carbonyl}-1-piperazinyl)-1-naphthoic acid; 3-(4-{[1-(3-ethoxyphenyl)-2-(2-fluoro-4-methylphenyl)-1*H*-imidazol-4-yl]carbonyl}-1-piperazinyl)-1-naphthoic acid; 3-(4-{[1-(3-ethoxyphenyl)-2-(4-fluorophenyl)-1*H*-imidazol-4-yl]carbonyl}-1-piperazinyl)-1-naphthoic acid; 3-(4-{[1-(3-ethoxyphenyl)-2-(2,4-difluorophenyl)-1*H*-imidazol-4-yl]carbonyl}-1-piperazinyl)-1-naphthoic acid; and 3-(4-{[1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-(4-fluorophenyl)-1*H*-imidazol-4-yl]carbonyl}-1-piperazinyl)-1-naphthoic acid; and pharmaceutically acceptable salts thereof. Specific MC4R agonists of use in combination with a compound of the present invention include: 1) (5*S*)-1'-{[(3*R*,4*R*)-1-*tert*-butyl-3-(2,3,4-trifluorophenyl)piperidin-4-yl]carbonyl}-3-chloro-2-methyl-5-[1-methyl-1-(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)ethyl]-5*H*-spiro[furo[3,4-*b*]pyridine-7,4'-piperidine]; 2) (5*R*)-1'-{[(3*R*,4*R*)-1-*tert*-butyl-3-(2,3,4-trifluorophenyl)piperidin-4-yl]carbonyl}-3-chloro-2-methyl-5-[1-methyl-1-(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)ethyl]-5*H*-spiro[furo[3,4-*b*]pyridine-7,4'-piperidine]; 3) 2-(1'-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl}-3-chloro-2-methyl-5*H*-spiro[furo[3,4-*b*]pyridine-7,4'-piperidin]-5-yl)-2-methylpropanenitrile; 4) 1'-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butyl-4-(2,4-difluorophenyl)pyrrolidin-3-yl]carbonyl}-3-chloro-2-methyl-5-[1-methyl-1-(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)ethyl]-5*H*-spiro[furo[3,4-*b*]pyridine-7,4'-piperidine]; 5) *N*-[(3*R*,4*R*)-3-({3-chloro-2-methyl-5-[1-methyl-1-(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)ethyl]-1'*H*,5*H*-spiro[furo[3,4-*b*]pyridine-7,4'-piperidin]-1'-yl}carbonyl)-4-(2,4-difluorophenyl)-cyclopentyl]-*N*-methyltetrahydro-2*H*-pyran-4-amine; 6) 2-[3-chloro-1'-({(1*R*,2*R*)-2-(2,4-difluorophenyl)-4-[methyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino]-cyclopentyl}-carbonyl)-2-methyl-5*H*-spiro[furo[3,4-*b*]pyridine-7,4'-piperidin]-5-yl]-2-methyl-propane-nitrile; and pharmaceutically acceptable salts thereof. Still further, neurokinin-1 (NK-1) receptor antagonists may be favorably employed in combination with a compound of the present invention. NK-1 receptor antagonists of use in the present invention are fully described in the art. Specific neurokinin-1 receptor antagonists of use in the present invention include: (±)-(2*R*3*R*,2*S*3*S*)-*N*-{[2-cyclopropoxy-5-(trifluoromethoxy)-phenyl]methyl}-2-

29

phenylpiperidin-3-amine; 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)ethoxy)-3-(S)-(4-fluorophenyl)-4-(3-(5-oxo-1*H*,4*H*-1,2,4-triazolo)methyl)morpholine; aperpitant; CJ17493; GW597599; GW679769; R673; RO67319; R1124; R1204; SSR146977; SSR240600; T-2328; and T2763.; or a pharmaceutically acceptable salts thereof. Examples of other anti-obesity agents that can be employed in combination with a compound of formula I are disclosed in "Patent focus on new anti-obesity agents," Exp. Opin. Ther. Patents, 10: 819-831 (2000); "Novel anti-obesity drugs," Exp. Opin. Invest. Drugs, 9: 1317-1326 (2000); and "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity," Exp. Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001). The role of neuropeptide Y in obesity is discussed in Exp. Opin. Invest. Drugs, 9: 1327-1346 (2000). Cannabinoid receptor ligands are discussed in Exp. Opin. Invest. Drugs, 9: 1553-1571 (2000).

Another aspect of the invention that is of interest relates to a method of treating a condition selected from the group consisting of hypercholesterolemia, atherosclerosis, low HDL levels, high LDL levels, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia and dyslipidemia, in a mammalian patient in need of such treatment, comprising administering to the patient therapeutically effective amounts of a compound of formula I as described above and an HMG-CoA reductase inhibitor.

More particularly, another aspect of the invention that is of interest relates to a method of treating a condition selected from the group consisting of hypercholesterolemia, atherosclerosis, low HDL levels, high LDL levels, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia and dyslipidemia, in a mammalian patient in need of such treatment, comprising administering to the patient therapeutically effective amounts of a compound of formula I as described above and an HMG-CoA reductase inhibitor wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin.

Even more particularly, another aspect of the invention that is of interest relates to a method of treating a condition selected from the group consisting of hypercholesterolemia, atherosclerosis, low HDL levels, high LDL levels, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia and dyslipidemia, in a mammalian patient in need of such treatment, comprising administering to the patient therapeutically effective amounts of a compound of formula I as described above and an HMG-CoA reductase inhibitor, wherein the HMG CoA reductase inhibitor is a statin selected from the group consisting of lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, itavastatin, ZD-4522 and rivastatin.

Another aspect of the invention that is of interest relates to a method of reducing the risk of developing a condition selected from the group consisting of hypercholesterolemia, atherosclerosis, low HDL levels, high LDL levels, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia and dyslipidemia, and the sequelae of such conditions comprising administering to a mammalian patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of a compound of formula I as described above and an HMG-CoA reductase inhibitor.

Another aspect of the invention that is of interest relates to a method for delaying the onset or reducing the risk of developing atherosclerosis in a human patient in need of such treatment

30

comprising administering to said patient effective amounts of a compound of formula I as described above and an HMG-CoA reductase inhibitor.

More particularly, another aspect of the invention that is of interest relates to a method for delaying the onset of, or reducing the risk of developing atherosclerosis in a human patient in need of such treatment comprising administering to said patient effective amounts of a compound of formula I as described above and an HMG-CoA reductase inhibitor wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin.

Even more particularly, another aspect of the invention that is of interest relates to a method for delaying the onset or reducing the risk of developing atherosclerosis in a human patient in need of such treatment comprising administering to said patient effective amounts of a compound of formula I as described above and an HMG-CoA reductase inhibitor wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is a statin selected from the group consisting of: lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, itavastatin, ZD-4522 and rivastatin.

Yet even more particularly, another aspect of the invention that is of interest relates to a method for delaying the onset or reducing the risk of developing atherosclerosis in a human patient in need of such treatment comprising administering to said patient effective amounts of a compound of formula I as described above and an HMG-CoA reductase inhibitor wherein the HMG-CoA reductase inhibitor is simvastatin.

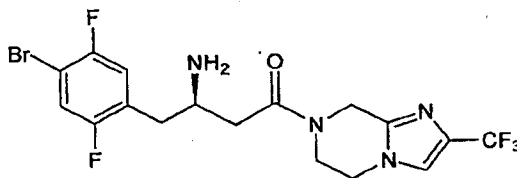
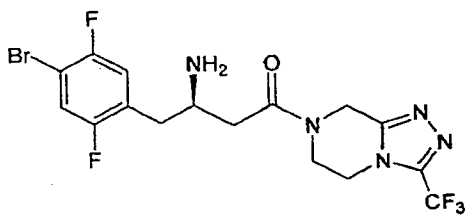
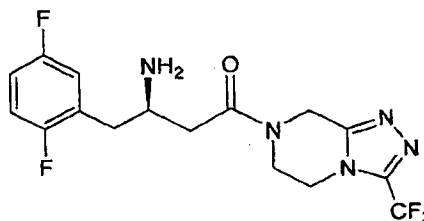
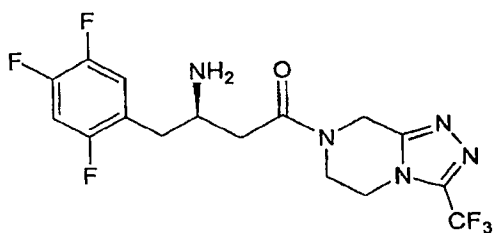
Another aspect of the invention that is of interest relates to a method for delaying the onset or reducing the risk of developing atherosclerosis in a human patient in need of such treatment comprising administering to said patient effective amounts of a compound of formula I as described above and a cholesterol absorption inhibitor. More particularly, another aspect of the invention that is of interest relates to a method for delaying the onset or reducing the risk of developing atherosclerosis in a human patient in need of such treatment comprising administering to said patient effective amounts of a compound of formula I as described above and a cholesterol absorption inhibitor wherein the cholesterol absorption inhibitor is ezetimibe.

Another aspect of the invention that is of interest relates to a method for delaying the onset or reducing the risk of developing the other diseases and conditions mentioned above, in a mammalian patient in need of such treatment comprising administering to said patient effective amounts of a compound of formula I as described above, and a cholesterol absorption inhibitor.

More particularly, another aspect of the invention that is of interest relates to a method for delaying the onset or reducing the risk of developing the other diseases and conditions mentioned above, in a human patient in need of such treatment comprising administering to said patient effective amounts of a compound of formula I as described above, and a cholesterol absorption inhibitor, wherein the cholesterol absorption inhibitor is ezetimibe.

Another aspect of the invention that is of interest relates to a pharmaceutical composition comprising (1) a compound of formula I as described above; (2) a compound selected from the list provide above in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

One pharmaceutical composition that is of interest is comprised of a compound of formula I as described herein, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, in combination with a DPP-IV inhibitor selected from the group consisting of:



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

#### Optical Isomers - Diastereomers - Geometric Isomers - Tautomers

Many of the compounds of formula I contain one or more asymmetric centers and thus occur as racemates and racemic mixtures, single enantiomers, diastereomeric mixtures and individual diastereomers. The present invention includes all such isomeric forms of the compounds, in pure form as well as in mixtures.

Some of the compounds described herein contain olefinic double bonds, and unless specified otherwise, are meant to include both E and Z geometric isomers.

Some of the compounds described herein may exist with different points of attachment of hydrogen, referred to as tautomers. Such an example may be a ketone and its enol form known as keto-enol tautomers. The individual tautomers as well as mixtures thereof are encompassed with the compounds of Formula I.

#### Salts and Solvates

Salts and solvates of compounds of formula I are included in the present invention. The term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable substantially non-toxic bases or acids including inorganic or organic bases and inorganic or organic acids, as well as salts that can be converted into pharmaceutically acceptable salts. Salts derived from inorganic bases include aluminum, ammonium, calcium, copper, ferric, ferrous, lithium, magnesium, manganic salts, manganous, potassium, sodium, zinc, and the like. Particularly preferred are the ammonium,

32

calcium, magnesium, potassium, and sodium salts. Salts derived from pharmaceutically acceptable organic non-toxic bases include salts of primary, secondary, and tertiary amines, substituted amines including naturally occurring substituted amines, cyclic amines, and basic ion exchange resins, such as arginine, betaine, caffeine, choline, N,N'-dibenzylethylenediamine, diethylamine, 2-diethylaminoethanol, 2-dimethylaminoethanol, ethanolamine, ethylenediamine, N-ethyl-morpholine, N-ethylpiperidine, glucamine, glucosamine, histidine, hydrabamine, isopropylamine, lysine, methylglucamine, morpholine, piperazine, piperidine, polyamine resins, procaine, purines, theobromine, triethylamine, trimethylamine, tripropylamine, tromethamine and the like.

When the compound of the present invention is basic, salts may be prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids, including inorganic and organic acids. Such acids include acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric, p-toluenesulfonic acid, and the like.

Particularly preferred are citric, hydrobromic, hydrochloric, maleic, phosphoric, sulfuric, and tartaric acids.

Solvates as used herein refers to the compound of formula I or a salt thereof, in association with a solvent, such as water. Representative examples include hydrates, hemihydrates, trihydrates and the like.

References to the compounds of Formula I are intended to include the pharmaceutically acceptable salts and solvates.

This invention relates to a method of inhibiting the activity of glucagon by antagonizing the glucagon receptor, thereby reducing the rate of gluconeogenesis and glycogenolysis, and the concentration of glucose in plasma.

The compounds of formula I can be used in the manufacture of a medicament for the prophylactic or therapeutic treatment of disease states in mammals associated with elevated levels of glucose, comprised of combining the compound of formula I with the carrier materials to provide the medicament.

#### Dose Ranges

The prophylactic or therapeutic dose of a compound of formula I will, of course, vary with the nature or severity of the condition to be treated, the particular compound selected and its route of administration. It will also vary according to the age, weight and response of the individual patient. In general, the daily dose range lies within the range of from about 0.001 mg to about 100 mg per kg body weight, preferably about 0.01 mg to about 50 mg per kg, and more preferably 0.1 to 10 mg per kg, in single or divided doses. It may be necessary to use dosages outside of these limits in some cases. The terms "effective amount", "anti-diabetic effective amount" and the other terms appearing throughout the application addressing the amount of the compound to be used refer to the dosage ranges provided, taking into account any necessary variation outside of these ranges, as determined by the skilled physician.

Representative dosages of compounds of formula I, as well as the pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, for adults range from about 0.1 mg to about 1.0 g per day, preferably about 1 mg to about 500 mg, in single or divided doses. Examples of suitable dosages include 0.1mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg and similar such doses. Representative dosages of compounds used in combination with the compounds of formula I are known, or the determination thereof is within the level of skill in the art, taking into account the description provided herein.

When intravenous or oral administration is employed, a representative dosage range is from about 0.001 mg to about 100 mg (preferably from 0.01 mg to about 10 mg) of a compound of Formula I per kg of body weight per day, and more preferably, about 0.1 mg to about 10 mg of a compound of formula I per kg of body weight per day.

When used in combination with other agents, the dosages noted above for the glucagon antagonist are provided along with the usual dose for the other medication. For example, when a DPP-IV inhibitor such as those disclosed in US Pat No. 6,699,871B1, is included, the DPP-IV inhibitor can be used in an amount ranging from about 1.0mg to as high as about 1000mg, preferably about 2.5mg to about 250mg, and in particular, about 50 mg or about 100 mg administered in single daily doses or in divided doses as appropriate. Similarly, when the glucagon receptor antagonist is used in combination with a CB1 antagonist/inverse agonist, the CB1 antagonist/inverse agonist can be used in an amount ranging from as low as about 0.1 mg to as high as about 1000 mg, more particularly, in an amount ranging from about 1.0 mg to about 100 mg, and even more particularly, in an amount from about 1.0 mg to about 10 mg, administered in single daily doses or in divided doses as appropriate. Examples of doses of CB1 antagonist/inverse agonist include 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7mg, 8mg, 9mg and 10mg.

#### Pharmaceutical Compositions

As mentioned above, the pharmaceutical composition comprises a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier. The term "composition" encompasses a product comprising the active and inert ingredient(s), (pharmaceutically acceptable excipients) that make up the carrier, as well as any product which results, directly or indirectly, from the combination, complexation or aggregation of any two or more of the ingredients, or from dissociation of one or more of the ingredients, or from other types of reactions or interactions between ingredients. Preferably the composition is comprised of a compound of formula I in an amount that is effective to treat, prevent or delay the onset of type 2 diabetes mellitus, in combination with the pharmaceutically acceptable carrier.

Any suitable route of administration may be employed for providing a mammal, especially a human with an effective dosage of a compound of the present invention. For example, oral, rectal, topical, parenteral, ocular, pulmonary, nasal, and the like may be employed. Examples of dosage forms include tablets, troches, dispersions, suspensions, solutions, capsules, creams, ointments, aerosols and the like, with oral tablets being preferred.

34

In preparing oral compositions, any of the usual pharmaceutical media may be employed, such as, for example, water, glycols, oils, alcohols, flavoring agents, preservatives, coloring agents and the like, in the case of oral liquids, e.g., suspensions, elixirs and solutions; or carriers such as starches, sugars, microcrystalline cellulose, diluents, granulating agents, lubricants, binders, disintegrating agents and the like in the case of oral solids, e.g., powders, capsules and tablets. Solid oral preparations are preferred. Because of their ease of administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit forms. If desired, tablets may be coated by standard aqueous or nonaqueous techniques.

In addition to the common dosage forms set out above, the compounds of Formula I may also be administered by controlled release means and/or delivery devices such as those described in U. S. Patent Nos. 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 3,630,200 and 4,008,719.

Pharmaceutical compositions of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient, as a powder or granules or as a solution or a suspension in an aqueous liquid, a non-aqueous liquid, an oil-in-water emulsion or a water-in-oil liquid emulsion. Such compositions may be prepared by any acceptable pharmaceutical process. All such methods include the step of combining the active ingredient(s) with the carrier components. In general, the compositions are prepared by uniformly and intimately admixing the active ingredient(s) with a liquid or finely divided solid carrier component, and then, if necessary, manipulating the blend into the desired product form. For example, a tablet may be prepared by compression or molding. Compressed tablets may be prepared by compressing free-flowing powder or granules, containing the active(s) optionally mixed with one or more excipients, e.g., binders, lubricants, diluents, surfactants and dispersants. Molded tablets may be made by molding a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid. Desirably, each tablet may contain, for example, from about 0.1 mg to about 1.0 g of the active ingredient and each cachet or capsule contains from about 0.1 mg to about 500 mg of the active ingredient.

The following are examples of pharmaceutical dosage forms containing a compound of

Formula I:

| Injectable Suspension (im.) | mg/mL       | Tablet                     | Mg/tablet |
|-----------------------------|-------------|----------------------------|-----------|
| Compound of Formula 1       | 10.0        | Compound of Formula 1      | 25.0      |
| Methylcellulose             | 5.0         | Microcrystalline Cellulose | 415       |
| Tween 80                    | 0.5         | Povidone                   | 14.0      |
| Benzyl alcohol              | 9.0         | Pregelatinized Starch      | 4.35      |
| Benzalkonium chloride       | 1.0         | Magnesium Stearate         | 2.5       |
| Water for injection         | t.d. 1.0 mL | Total                      | 500mg     |

| Capsule               | mg/capsule | Aerosol               | Per Canister |
|-----------------------|------------|-----------------------|--------------|
| Compound of Formula 1 | 25.0       | Compound of Formula 1 | 250 mg       |

39

|             |       |                             |        |
|-------------|-------|-----------------------------|--------|
| Lactose     | 735   | Lecithin, NF Liq. Conc.     | 1.2 mg |
| Mg Stearate | 1.5   | Trichloromethane, NF        | 4.025g |
| Total       | 600mg | Dichlorodifluoromethane, NF | 12.15g |

### Combination Therapy

As previously described, the compounds of Formula I may be used in combination with other drugs that are used in the treatment/prevention/delaying the onset of type 2 diabetes mellitus, as well as other diseases and conditions described herein, for which compounds of Formula I are useful. Other drugs may be administered, by a route and in an amount commonly used, contemporaneously or sequentially with a compound of Formula I. When a compound of Formula I is used contemporaneously with one or more other drugs, a combination pharmaceutical composition containing such other drugs in addition to the compound of Formula I is preferred. Accordingly, the pharmaceutical compositions of the present invention include those that alternatively contain one or more other active ingredients, in addition to a compound of Formula I. Examples of other active ingredients that may be combined with a compound of Formula I, either administered separately or in the same pharmaceutical compositions, include, but are not limited to: (a) biguanides (e.g., buformin, metformin, phenformin), (b) PPAR agonists (e.g., troglitazone, pioglitazone, rosiglitazone), (c) insulin, (d) somatostatin, (e) alpha-glucosidase inhibitors (e.g., voglibose, miglitol, acarbose), (f) DPP-IV inhibitors, such as sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, and the like, such as those disclosed in US Pat No. 6,699,871B1 granted on March 2, 2004 (g) LXR modulators and (h) insulin secretagogues (e.g., acetohexamide, carbutamide, chlorpropamide, glibornuride, gliclazide, glimepiride, glipizide, gliquidine, glisoxepid, glyburide, glyhexamide, glypinamide, phenbutamide, tolazamide, tolbutamide, tolcyclamide, nateglinide and repaglinide), and CB1 inhibitors, such as rimonabant and those compounds disclosed in WO03/077847A2 published on September 25, 2003 and in WO05/000809 A1 published on January 6, 2005.

The weight ratio of the compound of the Formula I to the second active ingredient may be varied within wide limits and depends upon the effective dose of each active ingredient. Generally, an effective dose of each will be used. Thus, for example, when a compound of the Formula I is combined with a PPAR agonist the weight ratio of the compound of the Formula I to the PPAR agonist will generally range from about 1000:1 to about 1:1000, preferably about 200:1 to about 1:200. Combinations of a compound of the Formula I and other active ingredients will generally also be within the aforementioned range, but in each case, an effective dose of each active ingredient should be used.

For combination products, the compound of formula I may be combined with any other active ingredients and then added to the carrier ingredients; alternatively the order of mixing may be varied.

The compounds of formula I can be synthesized in accordance with the general schemes provided below where  $R^1 - R^4$  and A are defined as above, taking into account the specific examples that

36

are provided. Throughout the synthesis schemes, abbreviations are used with the following meanings unless otherwise indicated:

|                                                                                |                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| aq = aqueous                                                                   | BuLi, <i>n</i> -BuLi = <i>n</i> -butyllithium                                |
| Bu = butyl, <i>t</i> -Bu = <i>t</i> -butyl                                     | Bn and Bnzl = benzyl                                                         |
| BOC, Boc = <i>t</i> -butyloxycarbonyl                                          | CBZ, Cbz = Benzyloxycarbonyl                                                 |
| COD = cyclooctadiene                                                           | DCM = dichloromethane                                                        |
| CDI = carbonyl diimidazole                                                     | DIAD = diisopropylazodicarboxylate                                           |
| DCC = Dicyclohexylcarbodiimide                                                 | DMAP=4-Dimethylaminopyridine                                                 |
| DIEA=diisopropylethylamine                                                     | DMF = N,N-dimethylformamide                                                  |
| DMAC, DMA = dimethylacetamide                                                  | EtOH = ethanol                                                               |
| EDC = 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide                           | FAB-mass spectrum = Fast atom bombardment-mass spectroscopy                  |
| dppf = 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene                                    | LCMS = liquid chromatography - mass spectroscopy                             |
| EtOAc = ethyl acetate                                                          | HPLC = High pressure liquid chromatography                                   |
| eq. = equivalent(s)                                                            | LAH = Lithium aluminum hydride                                               |
| HOAc = acetic acid                                                             | ESI = electrospray ionization                                                |
| HOBT, HOBT=Hydroxybenztriazole                                                 | MeCN, CH <sub>3</sub> CN = acetonitrile                                      |
| LHMDS = lithium bis(trimethylsilyl)amide                                       | Pd/C = palladium on activated carbon                                         |
| MeOH = methanol                                                                | TFA = Trifluoroacetic acid                                                   |
| Me = methyl                                                                    | NMe <sub>2</sub> = dimethylamino                                             |
| PBS = phosphate buffer saline                                                  | triflate = trifluoromethanesulfonate                                         |
| Ph = phenyl                                                                    | IPA = isopropanol                                                            |
| THF = tetrahydrofuran                                                          | Py, Pyr = pyridyl                                                            |
| C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> = cyclohexyl                                    | PyBOP = Benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate    |
| iPr = isopropyl                                                                | RT, rt = room temperature                                                    |
| 2,4-diClPh = 2,4-dichlorophenyl                                                | Xantphos = 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene                   |
| BINAP = 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalene                         | Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> = tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) |
| NaOtBu = sodium tert-butoxide                                                  | KOtBu = potassium tert-butoxide                                              |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> = sodium sulfate                               | MgSO <sub>4</sub> = magnesium sulfate                                        |
| BOP = benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate | PMB = para methoxy benzyl                                                    |
| LDA = lithium diisopropylamide                                                 | KHMDS = potassium bis(trimethylsilyl)amide                                   |

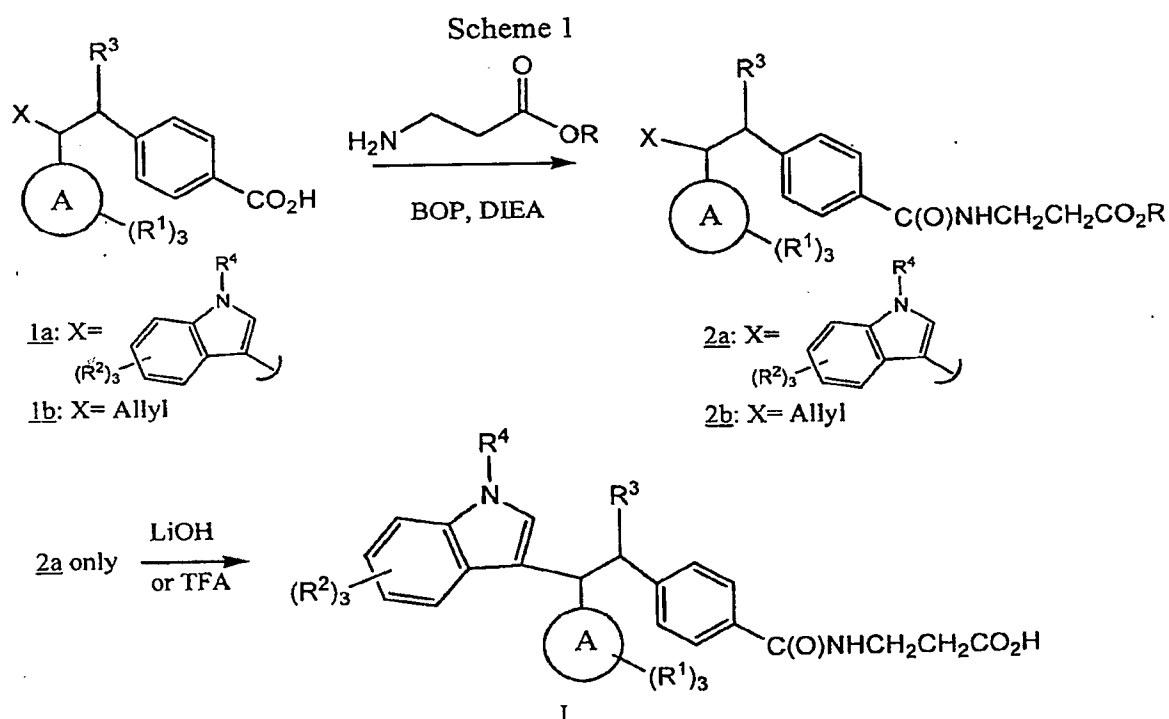
37

NCS = N-chlorosuccinamide

DME = 1,2-dimethoxy ethane

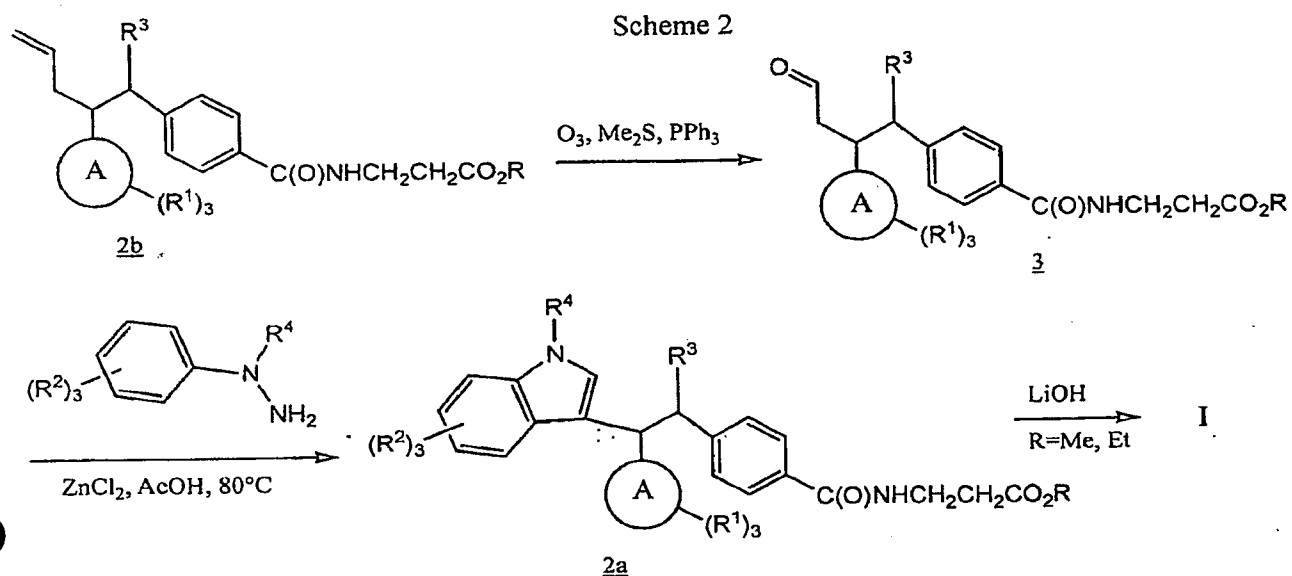
Compounds of the present invention may be prepared according to the methodology outlined in the following general synthetic schemes.

In one embodiment of the present invention, compound I may be prepared from the acid 1a by the sequence depicted in Scheme 1. The carboxylic acid intermediate 1a is coupled with commercially available beta alanine ester (either methyl, ethyl or t-butyl ester) using benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)-phosphonium hexafluorophosphate (BOP) and a base, generally N,N-diisopropylethylamine (DIEA), in a solvent such as N,N-dimethylformamide (DMF) or acetonitrile at ambient temperature to yield compound 2a. Many peptide coupling conditions are known and may also be used. Saponification of beta alanine ester 2a (methyl, ethyl and t-butyl) to give compound I is achieved with a base such as aqueous lithium hydroxide (LiOH) or aqueous sodium hydroxide in a polar solvent such as tetrahydrofuran, methanol, ethanol or a mixture of similar solvents. In addition, compound 2a, containing a t-butyl beta alanine ester, can be converted to compound I using acid such as acetic acid or trifluoroacetic acid (TFA). The beta alanine moiety may also be incorporated at an earlier stage in the preparation of compound I (v.i.). This is most commonly done on allyl acid intermediate 1b to give the beta alanine ester intermediate 2b. The compounds are purified from unwanted side products by recrystallization, trituration, preparative thin layer chromatography, flash chromatography on silica gel as described by W. C. Still et al, *J. Org. Chem.* **1978** *43*, 2923, or HPLC. Compounds purified by reverse phase HPLC may be isolated as the corresponding salt. Purification of intermediates is achieved in the same manner.



38

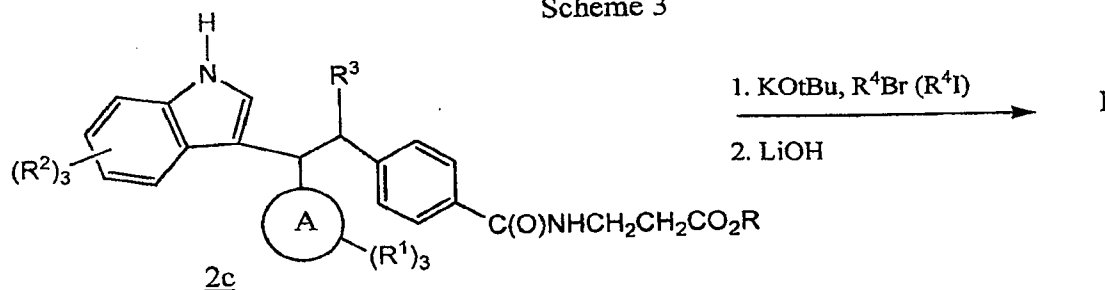
Conversion of 2b to compound I can be achieved by the sequence depicted in Scheme 2. Treatment of 2b with ozone gas in dichloromethane solvent at  $-78^{\circ}\text{C}$  followed by the addition of methylsulfide and triphenylphosphine affords the aldehyde 3. Alternatively, the same transformation can be achieved by dihydroxylation of the olefin moiety with a reagent such as osmium tetroxide followed by cleavage of the diol product with sodium periodate as described in *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478. Treatment of aldehyde 3 with a phenyl hydrazine (or the corresponding phenyl hydrazine hydrogen chloride salt) and zinc chloride in acetic acid solvent at  $80^{\circ}\text{C}$  (up to  $120^{\circ}\text{C}$ ) affords the indole 2a. The t-butyl beta alanine ester is cleaved under these conditions and gives compound I directly. Compound 2a possessing a methyl (or ethyl) beta alanine ester is then hydrolyzed with lithium hydroxide to give I. Phenyl hydrazines which are not commercially available may be prepared using methods familiar to those skilled in the art. One such method involves the diazotization of an aniline followed by reduction with a reagent such as tin chloride. Alternatively, phenyl hydrazines may be prepared by the palladium mediated coupling of a phenyl halide and benzophenone hydrazone as described in *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*(26), 6621.



In another embodiment of the present invention, the compound I may be prepared from the indole intermediate 2c ( $\text{R}^4 = \text{H}$ ) by the sequence depicted in Scheme 3. Alkylation of the indole NH of intermediate 2c is achieved by treatment with a base such as potassium t-butoxide and an alkylating agent ( $\text{R}^4\text{Br}$ ,  $\text{R}^4\text{I}$ ,  $\text{R}^4\text{OMs}$ , etc) in an aprotic solvent such as dimethylacetamide. The beta alanine ester is then hydrolyzed as described previously to give I.

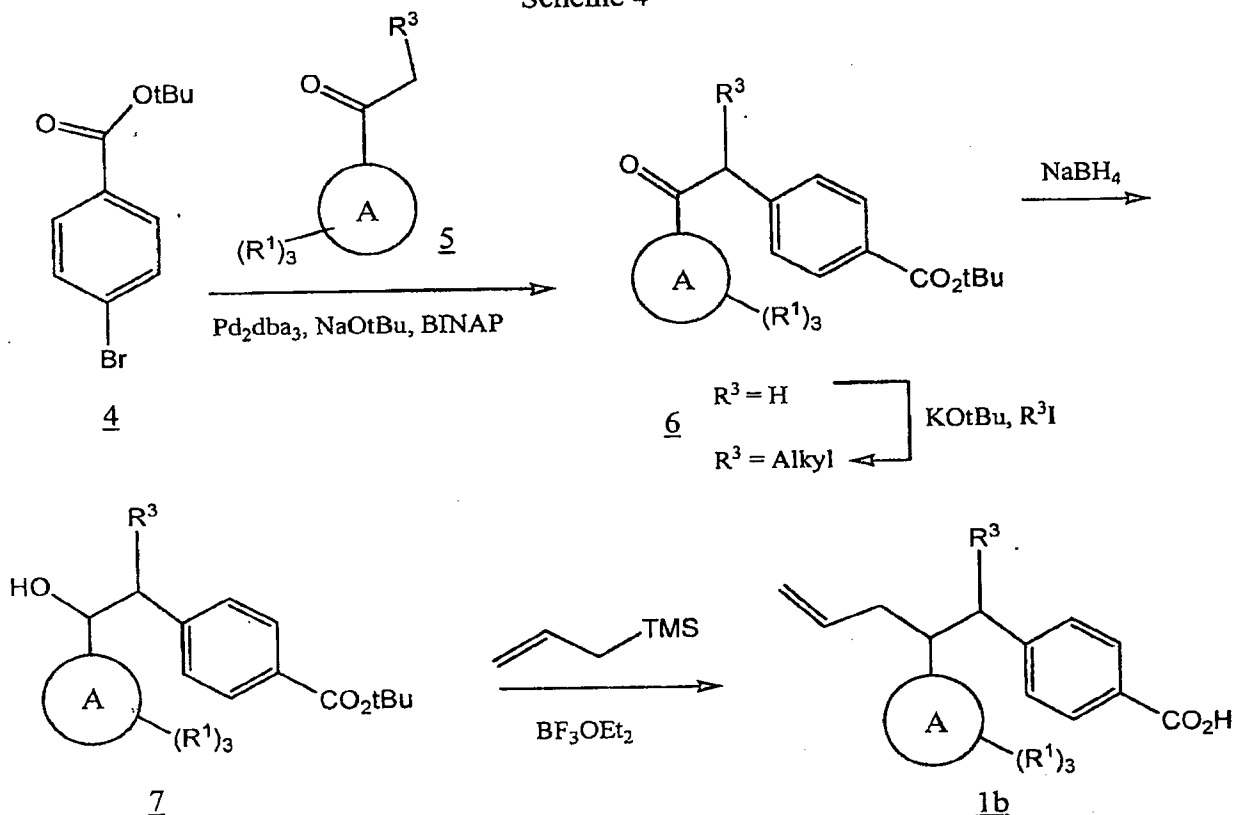
39

Scheme 3

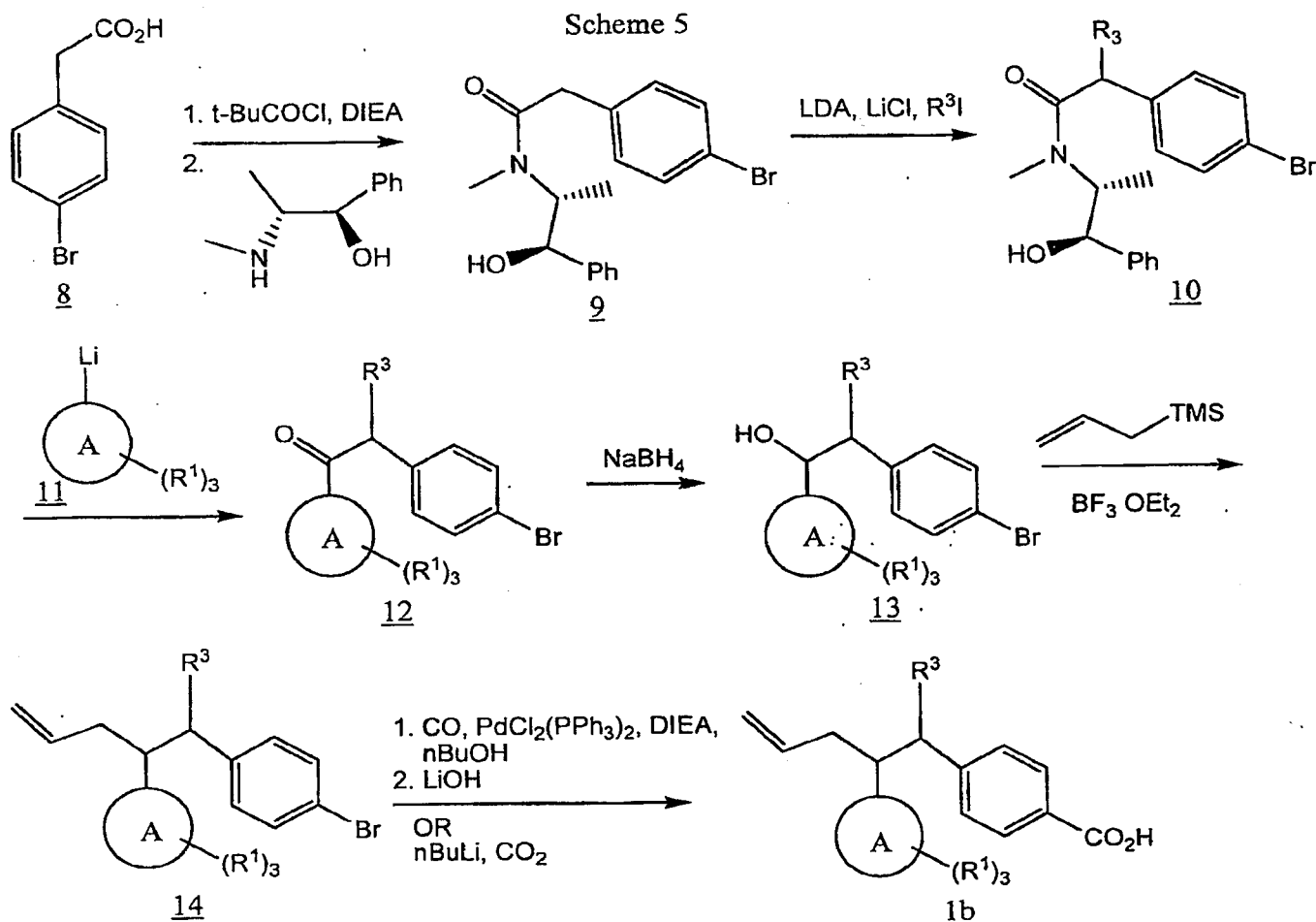


The following scheme summarizes the preparation of acid intermediate 1b which may be converted to compound I as described in the previous schemes. Palladium ( $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{BINAP}$ ) mediated coupling of 4-bromo t-butylbenzoate 4 and ketone 5 as described by Buchwald (*J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*(45), 11108), gives 6. 4-Bromo t-butylbenzoate 4 is commercially available. Alternatively, it can be conveniently prepared by treatment of 4-bromobenzoyl chloride with potassium t-butoxide in THF. The ketone 5 may be commercially available or it can be prepared using methods familiar to those skilled in the art. One method is the oxidation of the corresponding alcohol. Alternatively, ketone 5 can be prepared by Grignard addition to a Weinreb amide as described in *Tet. Lett.* **1981**, *22*, 3815. The ketone 6 ( $\text{R}^3 = \text{H}$ ) can be alkylated using a base such as potassium t-butoxide and an alkylating agent ( $\text{R}^3\text{Br}$ ,  $\text{R}^3\text{I}$ , etc) in THF solvent to give 6 ( $\text{R}^3 \neq \text{H}$ ). Reduction of ketone 6 with  $\text{NaBH}_4$  in methanol solvent gives the alcohol 7 (as a mixture of diastereomers > 8:1). Treatment of alcohol 7 with allyltrimethylsilane and a Lewis acid such as  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  in dichloromethane or dichloroethane solvent at  $80^\circ\text{C}$  (up to  $100^\circ\text{C}$ ) affords the acid 1b. It will be recognized by those skilled in the art that this preparation gives racemic acid 1b. In addition there are two possible diastereomers of acid 1b (4 isomers total). The relative proportion is determined by the diastereoselectivity of the allyl addition (7 to 1b). Depending on the substituents A and  $\text{R}^3$ , the observed diastereoselectivity under these reaction conditions ranges from a modest 1.2:1 to 8:1.

Scheme 4

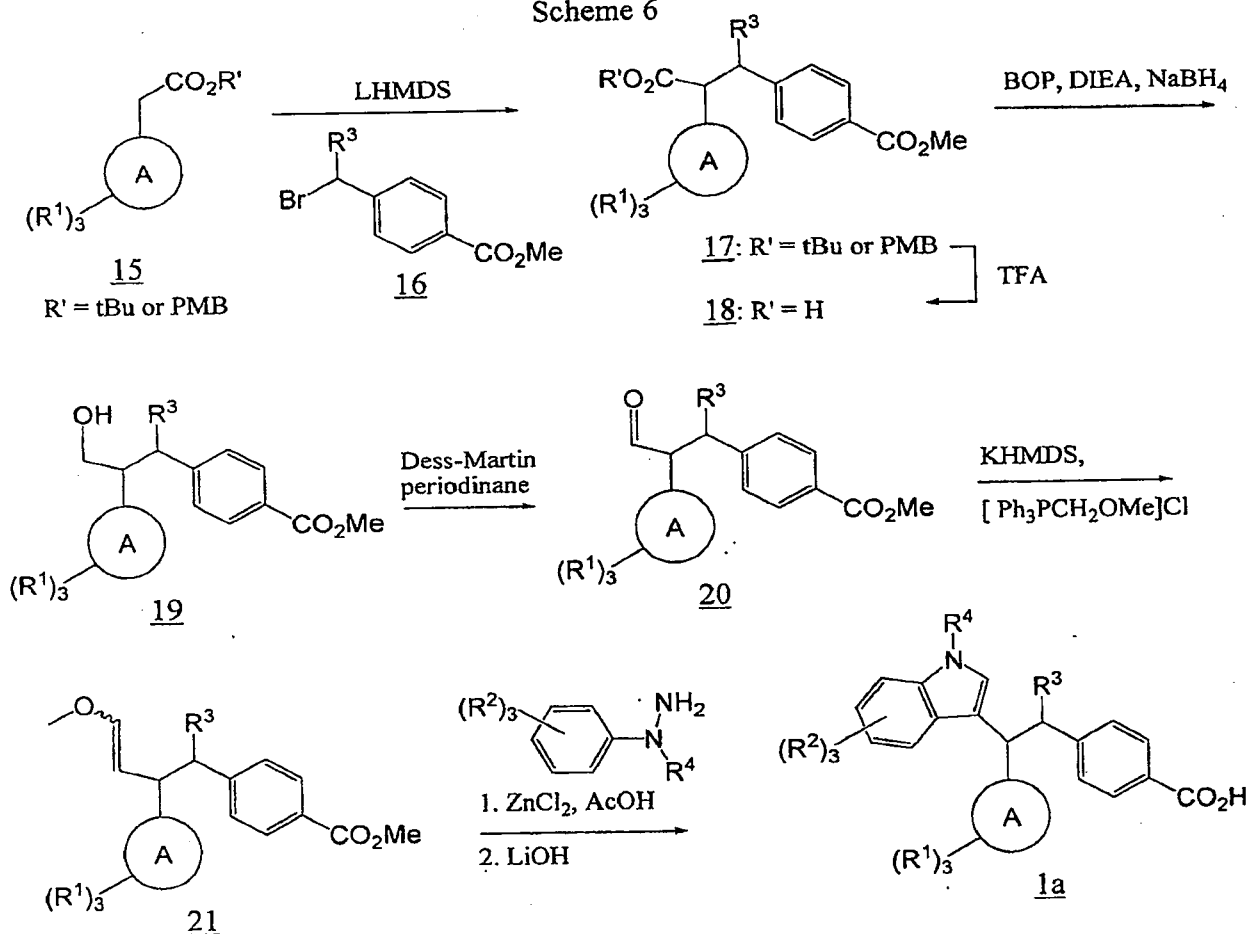


An alternative preparation of acid intermediate 1b is depicted in Scheme 5. 4-Bromophenylacetic acid 8 is coupled with (1R, 2R)-(-)-pseudoephedrine, via the mixed anhydride generated with pivaloyl chloride and DIEA, to give amide 9. The amide 9 is alkylated with  $\text{R}^3\text{I}$  using LDA and lithium chloride in THF at  $0^\circ\text{C}$  to give 10. Reaction of amide 10 at  $0^\circ\text{C}$  with aryl lithium 11, generated from the corresponding aryl bromide (or iodide) and butyllithium, gives the ketone 12. The transformation 8 to 12 is based on the chemistry described by Andrew G. Meyers (*J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 6496) and from this precedent it can be expected that: 1) the alkylation of 9 is highly diastereoselective (>95%); 2) the ketone 12 is obtained in high enantiomeric purity (>90%); 3) the carbon bearing the  $\text{R}^3$  substituent in ketone 12 has the R configuration (i.e. the  $\text{R}^3$  bond is alpha as drawn in structure 12). The conversion of ketone 12 to the allyl intermediate 14 is carried out as described for 6 to 1b (Scheme 4). Carbonylation of 14 using  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  catalyst, carbon monoxide gas and DIEA in n-butanol at  $115^\circ\text{C}$  gives the n-butylester. Hydrolysis of the ester with aqueous lithium hydroxide as described previously gives the acid 1b. Alternatively, treatment of 14 with n-butyllithium and carbon dioxide gas directly affords the acid 1b. It will be recognized by those skilled in the art that this preparation, as in the preparation described in Scheme 4, affords acid 1b as a mixture of diastereomers. However, in this case the acid 1b will not be racemic.



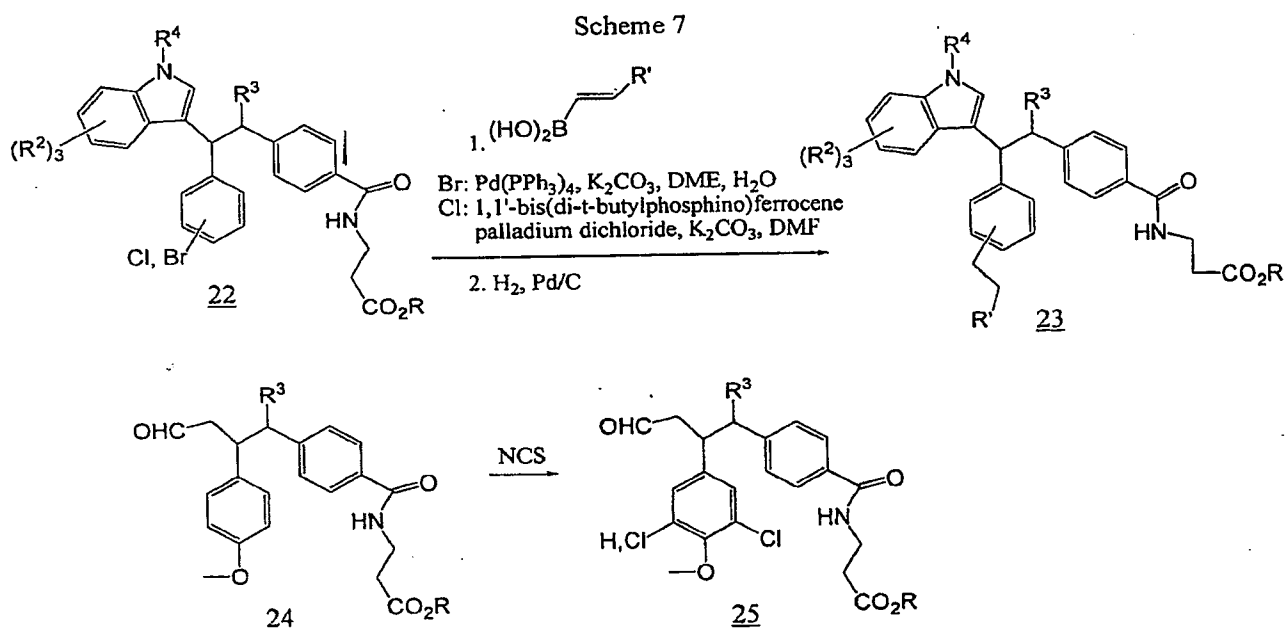
The acid intermediate 1a can be prepared using the chemistry summarized in Scheme 6. Alkylation of tbutyl (or PMB) ester 15 with benzyl bromide (or iodide) 16 using a base such as LHMDS or LDA gives 17, as a mixture of diastereomers. The compounds 15 and 16 are commercially available or are readily prepared using methods familiar to those skilled in the art. The tbutyl or PMB ester of 17 is cleaved by treatment with TFA to give 18. Reduction of acid 18 with BOP and NaBH<sub>4</sub> affords the alcohol 19 which is then oxidized to aldehyde 20 with Dess Martin periodinane. Alternatively, the acid 18 can be converted to aldehyde 20 by reduction with borane THF complex. Olefination of 20 with the ylide generated from KHMDS and (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride affords the methyl vinyl ether 20 (E,Z mix) which can be converted to 1a using the conditions described in Scheme 2.

Scheme 6



The  $R^1$  substituent is typically present in the starting materials **5**, **11** and **15**. It can also be incorporated in advanced intermediates using methods familiar to those skilled in the art (see Scheme 7). One such method involves the Suzuki coupling of **22** with a vinyl boronic acid using  $Pd(PPh_3)_4$  catalyst and potassium carbonate base. Coupling of **22** chloride with a vinyl boronic acid is achieved by using 1,1'-bis(di-*t*-butylphosphino)ferrocene palladium dichloride catalyst. The styrene product can be reduced with hydrogen gas and palladium/C catalyst to give **23**. Another method involves the chlorination of methylether **24** with *N*-chlorosuccinamide to give **25**.

43



Separation of diastereomers can be carried out at various stages in the preparation of **1**, however, it is typically carried out on the ester **2a** using silica gel chromatography and EtOAc/hexane eluent or on compound **1** using reverse phase HPLC. In both cases the major, and more active diastereomer, is the slower (second) eluting. Separation of enantiomeric pairs (of the active diastereomer) is achieved by normal phase chromatography (i.e. EtOH/heptane or IPA/heptane eluent) or supercritical fluid chromatography (CO<sub>2</sub>/MeOH eluent) using a chiral column available from Daicel®. Resolution is typically carried out on ester intermediate **2a** using a CHIRALPAK® AD or CHIRALPAK® IA and EtOH(or IPA)/heptane eluent. In these cases the more active enantiomer is the slower (second) eluting enantiomer (for R<sup>4</sup> = H only).

**Analytical HPLC mass spectrometry conditions:**

LC1: Column: Waters Xterra MS C-18, 3.5 $\mu$ , 3.0 x 50mm  
Temperature: 50°C  
Eluent: 10:90 to 98:2 v/v acetonitrile/water + 0.05% TFA over 3.75min.  
Flow Rate: 1.0mL/min, Injection 10 $\mu$ L  
Detection: PDA, 200-600nm  
MS: mass range 150-750 amu; positive ion electrospray ionization

LC2: Column: Waters Xterra IS C-18, 3.5 $\mu$ m, 2.1 x 20mm  
Temperature: 50°C  
Eluent: 5:95 to 95:5 v/v acetonitrile/water + 0.05% TFA over 0.75min.  
Flow Rate: 1.5mL/min, Injection 5 $\mu$ L  
Detection: PDA, 200-600nm

u4

MS: mass range 150-750 amu; positive ion electrospray ionization

LC3:

Column: Waters Xterra IS C-18, 3.5 $\mu$ , 2.1 x 20mm

Temperature: 50°C

Eluent: 5:95 to 95:5 v/v acetonitrile/water + 0.05% TFA over 3.00min.

Flow Rate: 1.5mL/min, Injection 5 $\mu$ L

Detection: PDA, 200-600nm

MS: mass range 150-750 amu; positive ion electrospray ionization

Analytical and semi-preparative chiral HPLC conditions:

Chiral LC1:

Column: ChiralPak AD, 10 $\mu$ , 4.6 x 250mm

Temperature: ambient

Flow Rate: 0.75mL/min

Detection: PDA, 254nm

Injection Volume: 15 $\mu$ L

General chiral semi-preparative conditions: 2cm x 25cm column chiral column available from Daicel Chemical Industries, LTD, 9ml/min isocratic EtOH or IPA/heptane eluent.

Preparative reverse phase HPLC (RP-HPLC) conditions:

Column: Kromasil KR-10C8, 30 x 100mm

Flow Rate: 50.0mL/min

Or

Column: YMC-Pack Pro C18, 20 x 150mm

Flow Rate: 20.0mL/min

Eluent: acetonitrile/water + 0.1% TFA

Gradient: 90 to 100:0 v/v acetonitrile/water + 0.1% TFA over 10.0min.

Temperature: ambient

Detection: PDA, 254nm

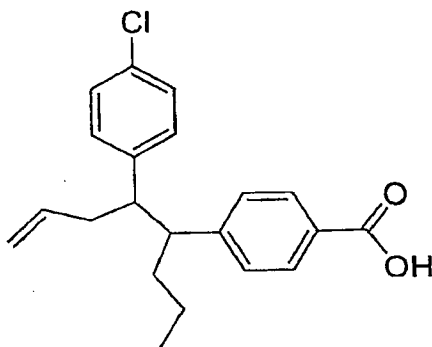
Preparative thin layer chromatography (PTLC) was performed on 20 x 20cm plates (500 $\mu$ m thick silica gel) using a hexanes/ethyl acetate eluent. Silica gel chromatography was done on a Biotage Horizon flash chromatography system using a hexanes/ethyl acetate gradient.

The following examples are provided so that the invention might be more fully understood. They should not be construed as limiting the invention in any way.

US

## INTERMEDIATE 1

## RACEMIC 4-[2-(4-CHLOROPHENYL)-1-PROPYLPENT-4-EN-1-YL]BENZOIC ACID

Step A. tert-Butyl 4-[2-(4-chlorophenyl)-2-oxoethyl]benzoate

A THF solution (200ml) containing t-butyl 4-bromobenzoate (19.9g, 77.6mmol), 4-chloroacetophenone (10g, 64.7mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (1.19g, 1.29mmol), BINAP (1.6g, 2.58mmol) and NaOtBu (8.7g, 90.6mmol) was refluxed under an argon atmosphere for approximately 5 hours. The solution was concentrated and then partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with water, brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The filtered solution was concentrated and the residue purified by silica gel chromatography using a hexanes/EtOAc gradient to give the title compound. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.95 (d, J= 8.5Hz, 2 H); 7.93 (d, J=8.7Hz, 2 H); 7.43 (d, J= 8.3Hz, 2 H); 7.29 (d, J= 8.2Hz, 2 H); 4.30 (s, 2 H); 1.58 (s, 9 H). LC1 4.01min. (M-tBu+H)=275

Step B. tert-Butyl 4-[1-(4-chlorobenzoyl)butyl]benzoate

KOtBu (2.55g, 22.7mmol) was added to a cooled (ice bath) THF solution (40ml) containing the intermediate from Step A (5.0g, 15.15mmol). After 10 minutes n-propyl iodide (3ml, 30.3mmol) was added dropwise. The ice bath was removed and the reaction was monitored by MS-HPLC analysis. The solution was then partitioned (<1 hour) between EtOAc and water. The organic phase was washed with water, brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The filtered solution was concentrated and the residue purified by silica gel chromatography using a hexanes/EtOAc gradient to give the title compound. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 2 H); 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 2 H); 7.33 (d, J = 8.6Hz, 2 H); 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2 H); 4.51 (t, J = 7.2 Hz, 1 H); 2.18-2.08 (m, 1 H); 1.84-1.68 (m, 1H); 1.54 (s, 9H); 1.38-1.18 (m, 2 H); 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LC1 4.43min. (M-tBu+H)=317

Step C. tert-Butyl 4-{1-[(4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl]butyl}benzoate

NaBH<sub>4</sub> (0.5g, 13.21mmol) was added in portions to a MeOH solution (40ml) containing the intermediate from Step B (3.78g, 10.16mmol). After stirring for 1 hour the solution was concentrated and the residue partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with water, brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The filtered solution was concentrated and the residue purified by silica gel

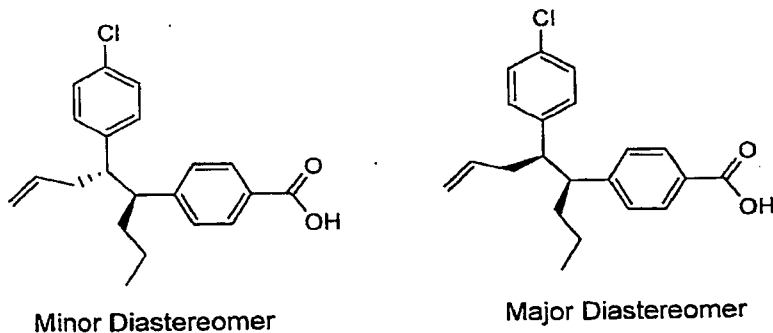
Vb

chromatography using a hexanes/EtOAc gradient to give the title compound as a > 10:1 ratio of diastereomers.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.93 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H); 7.28 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H); 7.23 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H); 7.18 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H); 4.73 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1 H); 2.89-2.83 (m, 1 H); 1.58 (s, 9H); 1.57-1.56 (m, 1 H); 1.41-1.33 (m, 1 H); 1.09-0.91 (m, 2H); 0.72 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H). LC1 4.22min. (M-tBu-OH+H)=301

Step D. 4-[2-(4-Chlorophenyl)-1-propylpent-4-en-1-yl]benzoic acid

A 1,2-dichloroethane (20ml) solution containing the intermediate from Step C (1.81g, 4.84mmol), allyl trimethylsilane (6.2ml, 38.7mmol) and boron trifluoride etherate (1.84ml, 14.5mmol) was heated at  $80^\circ\text{C}$  for 1.5 hours. The solution was cooled to room temperature and methanol (10ml) was slowly added. The solution was then concentrated and the residue partitioned between EtOAc and aqueous 1N HCl. The organic phase was washed with water, brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The filtered solution was concentrated to give the title compound (as a ca 3:1 mixture of diastereomers) which was used without further purification. A portion was purified for spectral analysis. Data is for the major diastereomer  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.07 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H); 7.30 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 2 H); 7.28 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 2 H); 7.08 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H); 5.42-5.32 (m, 1 H); 4.79-4.66 (m, 2 H); 2.83-2.77 (m, 2 H); 2.11-2.05 (m, 2 H); 1.43-1.29 (m, 2 H); 1.00-0.80 (m, 2 H); 0.68 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H). LC1 4.08min. (M+H)=343

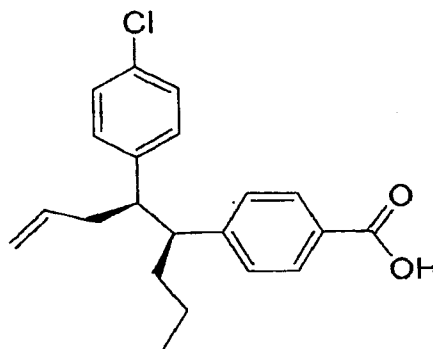
NMR experiments (NOE) on advanced compounds (see EXAMPLE 1) derived from INTERMEDIATE 1 established the relative stereochemistry of the minor and major diastereomers of INTERMEDIATE 1 as:



47

## INTERMEDIATE 2

## 4-[(1S,2R)-2-(4-CHLOROPHENYL)-1-PROPYLPENT-4-EN-1-YL]BENZOIC ACID

Step A. 2-(4-Bromophenyl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl]-N-methylacetamide

Pivaloyl chloride (7.8ml, 63.3mmol) was added dropwise to a DCM/THF solution (100ml/20ml) containing 4-bromophenylacetic acid (13.59g, 63.2mmol). DIEA (11.0ml, 63.1mmol) was then added dropwise (exotherm). After stirring at room temperature for 1 hour the solution was poured slowly into a DCM/THF solution (100ml/20ml) containing (1R, 2R)-(-)-pseudoephedrine (10.5g, 63.5mmol) and DIEA (11.0ml, 63.1mmol). After stirring overnight at room temperature the solution was concentrated and the residue partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with aqueous 1N NaOH (2x), aqueous 1N HCl (3x), brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The solution was filtered and concentrated. The oil residue was diluted with 100ml of toluene and concentrated. The residue was then dissolved in ethyl ether and triturated with hexanes to give the title compound as a white solid. The compound is a 3:1 mixture of amide rotational isomers by proton NMR: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, asterisk denotes minor rotamer, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.42 (d, J=8.3Hz, 2 H); 7.39-7.27 (m, 5 H); 7.11\*(d, J=8.4Hz, 2H); 7.04 (d, J = 8.3 Hz, 2 H); 4.64-4.42 (m, 1 H); 4.07-3.94 (m, 1H); 3.82-3.70 (m, 1H); 2.94\*(s, 3H); 3.63 (s, 2 H); 2.82 (s, 3 H); 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3 H); 0.86\*(d, 3H, J=7.0Hz). LC1 3.23min. (M+H)<sup>+</sup>=362

Step B. 2-(4-Bromophenyl)-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl]-N-methylpentanamide

THF (40ml) was added to dry lithium chloride (8g, 189mmol) and diisopropyl amine (9.2ml, 65.6mmol) under an argon atmosphere. The suspension was cooled to -78°C and n-BuLi (1.6M in hexanes, 37.9ml, 60.6mmol) was added dropwise. After stirring for 5 minutes the solution was warmed to 0°C. After 5 minutes the solution was cooled to -78°C and a THF solution (45ml) containing the intermediate from Step A (10.56g, 29.15mmol) was added dropwise. The solution was then stirred at -78°C for 1 hour and then warmed to 0°C. After 15 minutes n-propyl iodide (4.3ml, 44.1mmol) was added dropwise. The solution was stirred at 0°C for approximately 2 hours. To the reaction mixture was added saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and EtOAc. The phases were separated and the aqueous phase extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The oil residue was dissolved in ethyl ether/hexanes (4/6) and filtered through a short plug of silica gel. The

filtered solution was concentrated to give the title compound. The compound is a 3:1 mixture of amide rotational isomers by proton NMR:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, asterisk denotes minor rotamer,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2 H); 7.41-7.27 (m, 5H); 7.08 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H); 4.56 (q,  $J = 6.7\text{ Hz}$ , 1 H); 4.42 (br s 1H); 4.17-4.01\* (m, 1H); 3.85\* (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H); 3.55 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H); 3.00\* (s, 3H); 2.72 (s, 3H); 2.07-1.92 (m, 1H); 1.69-1.58 (m, 1H); 1.33-1.13 (m, 2H); 1.11 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H); 0.88 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H); 0.58\* (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H). LC1 3.76min. (M+H)=404

Step C. 2-(4-Bromophenyl)-1-(4-chlorophenyl)pentan-1-one

n-Butyl lithium (1.0M in THF, 59ml, 94.5mmol) was added dropwise to a  $-78^\circ\text{C}$  THF solution (200ml) containing 4-chloro bromobenzene (22.63g, 118.2mmol) under an argon atmosphere. After 10 minutes a THF solution (30ml) of the intermediate from Step B (15.88g, 39.4mmol) was added dropwise. The solution was warmed to  $0^\circ\text{C}$  and stirred for 30 minutes. Diisopropylamine (5.6ml, 39.4mmol) was then added dropwise. After 10 minutes the reaction solution was diluted with 200ml of AcOH/ethyl ether (1/10 by volume). The mixture was partitioned between EtOAc and saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  (foaming). The organic phase was washed with saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$ , water, brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The filtered solution was concentrated and the residue purified by silica gel chromatography using hexanes/EtOAc gradient to give the title compound.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.86 (d, 2 H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.41 (d, 2 H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.37 (d, 2 H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 7.15 (d, 2 H,  $J=8.5\text{Hz}$ ); 4.45 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 1 H); 2.15-2.07 (m, 1 H); 1.81-1.73 (m, 1 H); 1.33-1.19 (m, 2 H); 0.91 (t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 3 H). LC1 4.25 min. Not ionized

Step D. 2-(4-Bromophenyl)-1-(4-chlorophenyl)pentan-1-ol

Sodium borohydride (917mg, 24.25mmol) was added to a MeOH solution (25ml) containing the intermediate from Step C (6.53g, 18.66mol). After stirring for 1 hour at room temperature the solution was concentrated and the residue partitioned between water and EtOAc. The organic phase was washed with water, brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The filtered solution was concentrated to give the title compound as an 8:1 mixture of diastereomers which was used in the next step without further purification.  $^1\text{H}$  NMR for major diastereomer (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.44 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 2H); 7.30 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 2 H); 7.19 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 2 H); 7.07 (d,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 2 H); 4.71-4.68 (m, 1 H); 2.81-2.74 (m, 1 H); 1.56-1.48 (m, 1 H); 1.42-1.32 (m, 1 H); 1.12-0.95 (m, 2H); 0.75 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 3 H). LC1 4.00 min. (M-OH)=335

Step E. 1-Bromo-4-[2-(4-chlorophenyl)-1-propyl]pent-4-en-1-yl]benzene

The title compound was prepared from the intermediate from Step D using the conditions described in INTERMEDIATE 1, Step D. The title compound is obtained as a 2.1:1 mixture of diastereomers.  $^1\text{H}$  NMR for major diastereomer (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.44 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H); 7.28 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H); 7.05 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H); 7.02 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H); 5.46-5.35 (m, 1H); 4.82-4.71 (m, 2H);

u9

2.77-2.62 (m, 2H); 2.14-2.02 (m, 2H); 1.35-1.25 (m, 2H); 1.05-0.89 (m, 2H); 0.67 (t, J = 7.3Hz, 3H).

LC1 4.66 min. Not ionized

Step F. n-Butyl 4-[2-(4-chlorophenyl)-1-propylpent-4-en-1-yl]benzoate

An n-butanol solution (5ml) containing the intermediate from Step E (108mg, 0.286mmol), DIEA (0.15ml, 0.86mmol) and  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (376mg, 0.06mmol) was heated at 115°C under a carbon monoxide atmosphere (balloon). After 1 hour the solution was cooled and concentrated. The residue was dissolved in EtOAc and filtered. The residue was used without purification in the next step. A portion was purified for spectral analysis.  $^1\text{H}$  NMR for major diastereomer (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.00 (d, J = 8.3 Hz, 2 H); 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2 H); 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 5.42-5.31 (m, 1H); 4.77-4.66 (m, 2H); 4.33 (t, J = 6.6 Hz, 2H); 2.80-2.75 (m, 2H); 2.10-2.06 (m, 2H); 1.81-1.68 (m, 2H); 1.41-1.24 (m, 4H); 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3 H); 0.98-0.86 (m, 4H); 0.67 (t, J = 7.3 Hz, 3H). LC1 4.73 min. (M+H)=399

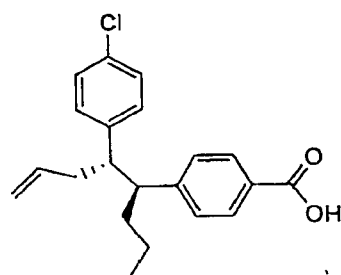
Step G. 4-[1(1S,2R)-2-(4-chlorophenyl)-1-propylpent-4-en-1-yl]benzoic acid

A THF/MeOH/water (8ml/8ml/3ml) solution containing the intermediate from Step F (790mg, 1.98mmol) and lithium hydroxide monohydrate (406mg, 9.90mmol) was stirred overnight at room temperature. The solution was concentrated and the nonvolatile portion was partitioned between aqueous 2N hydrochloric acid and EtOAc. The organic phase was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated to give the title compound.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.90 (d, J = 8.2 Hz, 2 H); 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 5.36-5.26 (m, 1 H); 4.71-4.60 (m, 2 H); 2.94-2.84 (m, 2 H); 2.13-2.07 (m, 1 H); 1.95-1.87 (m, 1 H); 1.42-1.34 (m, 1 H); 1.19-1.11 (m, 1 H); 0.85-0.77 (m, 2 H); 0.60 (t, J = 7.3 Hz, 3 H). LC3 2.57 min (M+H) 343

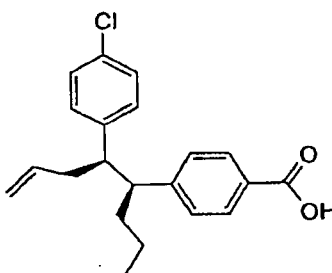
Alternatively, the title compound can be prepared from the intermediate from Step E. A pentane solution of t-BuLi (1.7M, 3.08ml, 5.23mmol) was added dropwise to a THF solution (20.1ml) of the intermediate from Step E (760mg, 2.01mmol) cooled to -78°C. After 5 minutes,  $\text{CO}_2$  gas was bubbled for a half minute through the solution. The cooling bath was removed and the solution was warmed to room temperature. The solution was then diluted with aqueous 2N HCl and extracted with EtOAc (2x). The combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated to give the title compound.

The absolute stereochemistry of the minor and major diastereomers of INTERMEDIATE 2 is shown below. This assignment is based on the known configuration of the n-propyl substituted carbon, which is derived from the (-)-pseudoephedrine, and NMR experiments (NOE) on advanced compounds (see EXAMPLE 1) derived from INTERMEDIATE 2.

50



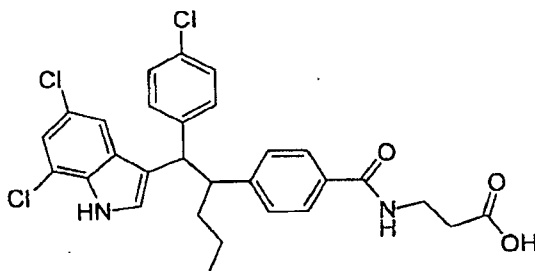
Minor Diastereomer



Major Diastereomer

## EXAMPLE 1

*N*-(4-{1-[(4-CHLOROPHENYL)(5,7-DICHLORO-1*H*-INDOL-3-YL)METHYL]BUTYL}BENZOYL)- $\beta$ -ALANINE



Step A. Methyl *N*-{4-[2-(4-chlorophenyl)-1-propylpent-4-en-1-yl]benzoyl}- $\beta$ -alaninate

A DMF solution (20ml) containing INTERMEDIATE 1 (1.66g, 4.84mmol), methyl  $\beta$ -alaninate hydrochloride (1.01g, 7.26mmol), DIEA (4.3ml, 24.2mmol) and BOP (3.21g, 7.26mmol) was stirred at room temperature for 1.5 hours. The solution was diluted with EtOAc and washed with water, brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The filtered solution was concentrated and the residue purified by silica gel chromatography using a hexanes/EtOAc gradient to give the title compound.  $^1\text{H}$  NMR for the major diastereomer (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.72 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H); 7.28 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H); 7.22 (d,  $J$  = 8.2 Hz); 7.07 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H); 6.85-6.81 (m, 1H); 5.41-5.31 (m, 1H); 4.77-4.66 (m, 2H); 3.75-3.70 (m, 2H); 3.73 (s, 3H); 2.81-2.72 (m, 2H); 2.67 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 2H); 2.10-2.05 (m, 2H); 1.40-1.29 (m, 2H); 0.98-0.85 (m, 2H); 0.66 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H). LC1 4.03min. (M+H)=428

Step B. Methyl *N*-{4-[2-(4-chlorophenyl)-4-oxo-1-propylbutyl]benzoyl}- $\beta$ -alaninate

Ozone was purged through a chilled ( $-78^\circ\text{C}$ ) DCM solution (20ml) containing the intermediate from Step A (1.59g, 3.72mmol). The ozone purge was maintained until an excess of ozone was observed (blue color, <10 minutes). The solution was then purged with nitrogen to dissipate the excess ozone. To the solution was added dimethylsulfide (1ml) followed by triphenylphosphine (977mg, 3.72mmol). The solution was warmed to room temperature and stirred for approximately 2 hours. The solution was concentrated and the residue purified by silica gel chromatography using a hexanes/EtOAc

91

gradient to give the title compound.  $^1\text{H}$  NMR for the major diastereomer (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.34 (s, 1H); 7.73 (d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 2H); 7.30 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 2H); 7.23 (d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 2H); 7.16 (d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 2H); 6.87-6.83 (broad s, 1H); 3.72 (s, 3H); 3.75-3.71 (m, 2H); 3.36-3.31 (m, 1H); 2.80-2.72 (m, 1H); 2.69-2.63 (m, 2H); 2.61-2.52 (m, 1H); 2.38 (dd,  $J = 3.9, 17.1\text{ Hz}$ , 1H); 1.45-1.28 (m, 2H); 1.06-0.78 (m, 2H); 0.66 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 3H). LC1 3.55min.  $(\text{M}+\text{H})=430$

Step C. Methyl N-(4-{1-[(4-chlorophenyl)(5,7-dichloro-1H-indol-3-yl)methyl]butyl}benzoyl)- $\beta$ -alaninate

An acetic acid solution (5ml) containing the intermediate from Step B (200mg, 0.47mmol), 2,4-dichlorophenyl hydrazine hydrochloride (120mg, 0.56mmol) and  $\text{ZnCl}_2$  (2.29M in AcOH, 0.61ml, 1.4mmol) was heated at  $80^\circ\text{C}$  for 30 minutes. The solution was concentrated and the residue dissolved in EtOAc. The EtOAc solution was washed with water, brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The filtered solution was concentrated and the residue purified by silica gel chromatography using a hexanes/EtOAc gradient to give the title compound as a mixture of diastereomers. The mixture was purified further using reverse phase HPLC. The major (and more active) diastereomer, which is also the slower (second) eluting on HPLC, was resolved on a Chiralpak AD-H column (2cm x 25cm) eluting with 10% EtOH/Heptane at 9ml/min.

Data for the faster eluting enantiomer: Chiral LC1: (1% to 15% EtOH/heptane over 25min, 15%EtOH/heptane isocratic >25min) retention time = 25.34minutes.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9.36 (s, 1H); 7.54 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ ); 7.48 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 2H); 7.47 (s, 1H); 7.37 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 2H); 7.31 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 2H); 7.29 (d,  $J = 2.4\text{ Hz}$ , 1H); 7.07 (d,  $J = 1.6\text{ Hz}$ , 1H); 7.02-6.95 (m, 1H); 4.49 (d,  $J = 11.6\text{ Hz}$ , 1H); 3.60 (s, 3H); 3.58-3.47 (m, 3H); 2.52 (t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 2H); 1.52-1.35 (m, 2H); 1.01-0.90 (m, 2H); 0.69 (t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 3H). LC1 4.16min.  $(\text{M}+\text{H})=571$

Data for the slower eluting enantiomer (more active): Chiral LC1: (1% to 15% EtOH/heptane over 25min, 15%EtOH/heptane isocratic >25min) retention time = 28.46minutes.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9.37 (s, 1H); 7.54 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ ); 7.48 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 2H); 7.47 (s, 1H); 7.37 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 2H); 7.31 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 2H); 7.29 (d,  $J = 2.6\text{ Hz}$ , 1H); 7.07 (d,  $J = 1.7\text{ Hz}$ , 1H); 7.02-6.95 (m, 1H); 4.49 (d,  $J = 11.7\text{ Hz}$ , 1H); 3.60 (s, 3H); 3.58-3.47 (m, 3H); 2.53 (t,  $J = 6.9\text{ Hz}$ , 2H); 1.52-1.35 (m, 2H); 1.01-0.90 (m, 2H); 0.69 (t,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 3H). LC1 4.16min.  $(\text{M}+\text{H})=571$

Step D. N-(4-{1-[(4-Chlorophenyl)(5,7-dichloro-1H-indol-3-yl)methyl]butyl}benzoyl)- $\beta$ -alanine

The isomers obtained in Step C were hydrolyzed using the conditions described in INTERMEDIATE 2, Step G. The crude hydrolysis was purified by HPLC to give the title compounds. Data for the minor diastereomer (racemic):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9.66 (s, 1H); 7.71 (d,  $J = 1.6\text{ Hz}$ , 1H); 7.56 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 2H); 7.51 (d,  $J = 2.6\text{ Hz}$ , 1H); 7.29 (d,  $J = 8.3\text{ Hz}$ , 2H); 7.22-7.18 (m, 3H); 7.08 (broad s, 1H); 7.02 (d,  $J = 8.5\text{ Hz}$ , 2H); 4.46 (d,  $J = 11.6\text{ Hz}$ , 1H); 3.62-3.50 (m, 3H); 2.56 (t,  $J = 6.7\text{ Hz}$ , 2H); 1.78-1.68 (m, 1H); 1.62-1.52 (m, 1H); 1.09-0.91 (m, 2H); 0.71 (t,  $J = 7.3\text{ Hz}$ , 3H). LC1 3.87min.  $(\text{M}+\text{H})=557$ .

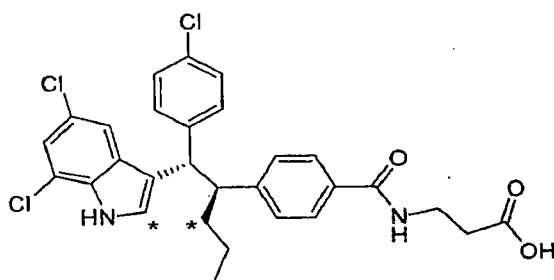
Data for the major diastereomer, faster eluting enantiomer:

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9.38 (s, 1 H); 7.55 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H); 7.48 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H); 7.47-7.46 (m, 1H); 7.37 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H); 7.31 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2 H); 7.28 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H); 7.06 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1 H); 7.05 (broad s, 1H); 4.50 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1 H); 3.55-3.47 (m, 3 H); 2.52 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2 H); 1.49-1.38 (m, 2 H); 0.99-0.91 (m, 2 H); 0.69 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H). LC1 4.03min.  $(\text{M}+\text{H})=557$ .  $[\alpha] = +118.2^\circ$  (589nm, EtOH)

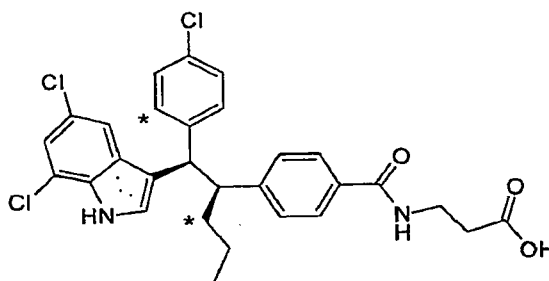
Data for the major diastereomer, slower eluting enantiomer (more active):

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9.36 (s, 1 H); 7.56 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H); 7.49 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2 H); 7.49-7.47 (m, 1H); 7.38 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2 H); 7.33 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2 H); 7.29 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1 H); 7.08 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1 H); 7.03 (broad s, 1 H); 4.51 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1 H); 3.57-3.53 (m, 1 H); 3.52-3.48 (m, 2 H); 2.53 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 2 H); 1.51-1.39 (m, 2 H); 1.01-0.93 (m, 2 H); 0.70 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3 H). LC1 4.03min.  $(\text{M}+\text{H})=557$ .  $[\alpha] = -105.7^\circ$  (589nm, EtOH)

The relative stereochemistry of the two diastereomers of EXAMPLE 1 is shown in the figure below. The stereochemistry assignment is based on the observed Nuclear Overhauser Effect (NOE, represented by an asterisk) and a low energy conformational model of the two diastereomers. EXAMPLE 1 was also prepared as described above using the enantiopure INTERMEDIATE 2. The obtained material (major diastereomer) correlates with the slower eluting enantiomer. Based on the known configuration of the *n*-propyl substituted carbon, which is derived from the (-)-pseudoephedrine in INTERMEDIATE 2, the structure drawn for Diastereomer B also indicates the absolute stereochemistry of the slower eluting enantiomer.



Diastereomer A (Minor)  
Faster Eluting on HPLC

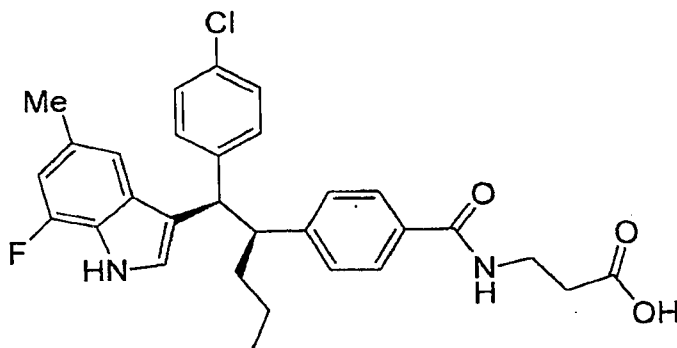


Diastereomer B (Major)  
Slower Eluting on HPLC  
More Active

## EXAMPLE 2

N-(4-((1S)-1-[(R)-(4-CHLOROPHENYL)(7-FLUORO-5-METHYL-1H-INDOL-3-YL)METHYL]BUTYL)BENZOYL)- $\beta$ -ALANINE

53



Step A. Methyl N-(4-((1S)-1-((R)-4-chlorophenyl)(7-fluoro-5-methyl-1H-indol-3-yl)methyl)butyl)benzoyl)-β-alanine

An acetic acid solution (10ml) of methyl N-{4-[2-(4-chlorophenyl)-4-oxo-1-propylbutyl]benzoyl}-β-alaninate, prepared from INTERMEDIATE 2 as described in EXAMPLE 1, (757mg, 1.76mmol), ZnCl<sub>2</sub> (3.1M in AcOH, 1.7ml, 5.27mol) and 2-fluoro-4-methylphenylhydrazine hydrochloride (374mg, 2.1mmol) were heated at 80°C for 45minutes. The solution was concentrated and the residue partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with water (2x), brine (2x) and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solution was filtered, concentrated and the residue purified by silica gel chromatography using a hexanes/ethyl acetate gradient to give the title compound. Data for the major diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 9.11 (s, 1 H); 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2 H); 7.48 (d, J=8.5Hz, 2H); 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2 H); 7.30 (d, J = 8.4Hz, 2 H); 7.15 (d, J = 2.5Hz, 1 H); 7.11 (s, 1 H); 7.02-6.97 (m, 1 H); 6.59 (d, J = 12.3 Hz, 1 H); 4.49 (d, J = 11.6Hz, 1 H); 3.60 (s, 3H); 3.56-3.48 (m, 3 H); 2.52 (t, J = 6.8Hz, 2 H); 2.32 (s, 3 H); 1.49-1.35 (m, 2 H); 1.04-0.90 (m, 2 H); 0.69 (t, J = 7.4 Hz, 3 H). LC1 = 3.94min. (M+H)=535. Chiral LC1 (1% to 15% EtOH/heptane over 25min, 15%EtOH/heptane isocratic >25min) retention time = 28.38minutes. The material also contains ca 2% by area of the enantiomer. Chiral LC1 (1% to 15% EtOH/heptane over 25min, 15%EtOH/heptane isocratic >25min) retention time = 26.88minutes.

Step B. N-(4-((1S)-1-((R)-4-Chlorophenyl)(7-fluoro-5-methyl-1H-indol-3-yl)methyl)butyl)benzoyl)-β-alanine

The isomers obtained in Step A were hydrolyzed using the conditions described in INTERMEDIATE 2, Step G. The crude hydrolysis was purified by HPLC to give the title compounds. Data for the minor diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 9.39 (s, 1H); 7.56 (d, J = 8.0Hz, 2H); 7.37 (d, J = 2.4Hz, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.29 (d, J = 8.0Hz, 2H); 7.20(d, J = 8.4Hz); 7.07 (broad s, 1H); 7.01 (d, J = 8.4Hz, 2H); 6.72 (d, J = 12.4Hz, 1H); 4.45 (d, J = 11.6Hz); 3.65-3.55(m, 1H); 3.52 (q, J = 6.4Hz, 2H); 2.55 (t, J = 6.8Hz, 2H); 2.40 (s, 3H); 1.84-1.73 (m, 1H); 1.63-1.52 (m, 1H); 1.10-0.93 (m, 2H); 0.71 (t, J = 7.2Hz, 3H). LC1 = 3.66min. (M+H)=521

Data for the major diastereomer: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 9.11 (s, 1 H); 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2 H); 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2 H); 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 7.16 (d,

$J = 2.4$  Hz, 1 H); 7.12 (s, 1 H); 7.04 (s, 1 H); 6.60 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1 H); 4.50 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1 H); 3.58-3.53 (m, 1 H); 3.50 (q,  $J = 6.4$  Hz, 2 H); 2.53 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2 H); 2.33 (s, 3H); 1.51-1.37 (m, 2 H); 0.99-0.92 (m, 2 H); 0.70 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H). LCMS1 3.83min. (M+H)=521.  $[\alpha] = -126.6^\circ$  (589nm, EtOH)

The compounds in TABLE 1 were prepared using the chemistry described in EXAMPLES 1 and 2. The data for the racemic compounds is for the more active diastereomer. The data for the enantiopure compounds is for the more active isomer.

| TABLE 1 |                     |                          |               |                         |
|---------|---------------------|--------------------------|---------------|-------------------------|
|         |                     |                          |               |                         |
| EXAMPLE | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup>           | enantiopurity | LC-MS data              |
| 3       | H                   | 4-MeO                    | racemic       | LC1 3.47min. (M+H) 485  |
| 4       | 5-Cl                | 4-MeO                    | racemic       | LC1 3.60min. (M+H) 519  |
| 5       | 7-Cl                | 4-MeO                    | racemic       | LC1 3.60min. (M+H) 519  |
| 6       | 6-Cl                | 4-MeO                    | racemic       | LC1 3.62min. (M+H) 519  |
| 7       | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO                    | enantiopure   | LC1 3.70min. (M+H) 569  |
| 8       | 5-Bu, 7-Me          | 4-MeO                    | racemic       | LC1 4.00min. (M+H) 555: |
| 9       | 5-Me, 7-F           | 4-MeO                    | racemic       | LC1 3.61min. (M+H) 517  |
| 10      | 5,7-diCl            | 4-MeO                    | racemic       | LC1 3.76min. (M+H) 553  |
| 11      | 7-Me                | 4-MeO                    | racemic       | LC1 3.57min. (M+H) 499  |
| 12      | 5,7-diMe            | 4-MeO                    | racemic       | LC1 3.66min. (M+H) 513  |
| 13      | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl                     | racemic       | LC1 3.93min. (M+H) 573  |
| 14      | 5,7-diCl            | 4-CF <sub>3</sub> O      | enantiopure   | LC1 4.04min. (M+H) 607  |
| 15      | 4,6-diCl            | 4-CF <sub>3</sub> O      | racemic       | LC1 3.99min. (M+H) 557  |
| 16      | 5,7-diCl            | 2-CF <sub>3</sub> , 4-Cl | racemic       | LC1 4.21min. (M+H) 625  |

|    |            |                     |             |                         |
|----|------------|---------------------|-------------|-------------------------|
| 17 | 7-Cl       | 4-Cl                | enantiopure | LC1 3.81min. (M+H) 523  |
| 18 | 6,7-diCl   | 4-Cl                | enantiopure | LC1 3.93min. (M+H) 557  |
| 19 | 7-Cl       | 4-CF <sub>3</sub> O | enantiopure | LC1 3.92min.(M+H) 573   |
| 20 | 6,7-diCl   | 3,4-diCl            | racemic     | LC3 2.63 min (M+H) 591  |
| 21 | 5,7-diF    | 3,4-diCl            | racemic     | LC3 2.48 min (M+H) 559  |
| 22 | 5,7-diCl   | 3-CF <sub>3</sub> O | enantiopure | LC2 1.31 min (M+H) 607  |
| 23 | 6,7-diCl   | 3-CF <sub>3</sub> O | enantiopure | LC2 1.31 min (M+H) 607  |
| 24 | 5,7-diF    | 3-CF <sub>3</sub> O | enantiopure | LC2 1.28 min (M+H) 575  |
| 25 | 5-Me, 7-F  | 3-CF <sub>3</sub>   | racemic     | LC2 1.28 min (M+H) 555  |
| 26 | 6,7-diCl   | 4-CF <sub>3</sub> O | enantiopure | LC1 4.04min. (M+H) 607  |
| 27 | 5-Me, 7-F  | 4-CF <sub>3</sub> O | enantiopure | LC1 3.89min. (M+H) 571  |
| 28 | 5,7-diCl   | 3,4-diCl            | enantiopure | LC3 2.65 min (M+H) 591  |
| 29 | 5-Me, 7-F  | 3,4-diCl            | enantiopure | LC3 2.54 min (M+H) 555  |
| 30 | 7-Cl       | 3,4-diCl            | enantiopure | LC3 2.49 min (M+H) 557  |
| 31 | 7-Cl       | 3,4-diF             | enantiopure | LC3 2.36 min (M+H) 525  |
| 32 | 6,7-diCl   | 3,4-diF             | enantiopure | LC3 2.41 min (M+H) 559  |
| 33 | 5,7-diF    | 3,4-diF             | enantiopure | LC3 2.30 min (M+H) 527  |
| 34 | 7-F        | 3,4-diCl            | enantiopure | LC3 2.42 min (M+H) 541  |
| 35 | 5,7-diCl   | 3,4-diF             | enantiopure | LC3 2.48 min (M+H) 559  |
| 36 | 5-CN       | 4-Cl                | enantiopure | LC1 3.53min. (M+H) 514  |
| 37 | 5-MeS      | 4-Cl                | enantiopure | LC1 3.71min. (M+H) 535  |
| 38 | 5,7-diCl   | 3-Cl                | enantiopure | LC2 1.27 min. (M+H) 557 |
| 39 | 5-Me       | 4-Cl                | enantiopure | LC1 3.74min. (M+H) 503  |
| 40 | 5-Cl, 7-Me | 4-Cl                | enantiopure | LC1 3.84min. (M+H) 537  |
| 41 | 6,7-diCl   | 3-Cl                | enantiopure | LC2 1.27 min. (M+H) 557 |

56

|    |                   |                   |             |                         |
|----|-------------------|-------------------|-------------|-------------------------|
| 42 | 5,7-diMe          | 4-Cl              | enantiopure | LC1 3.82min. (M+H) 517  |
| 43 | 7-F               | 4-Cl              | enantiopure | LC1 3.68min. (M+H) 507  |
| 44 | 5,7-diF           | 4-Cl              | enantiopure | LC1 3.71min. (M+H) 525  |
| 45 | 7-Cl              | 3-Cl              | enantiopure | LC2 1.25 min. (M+H) 523 |
| 46 | 5-Me, 7-F         | 3-Cl              | enantiopure | LC2 1.25 min. (M+H) 521 |
| 47 | 7-CF <sub>3</sub> | 3-Cl              | enantiopure | LC2 1.26 min. (M+H) 557 |
| 48 | 5,7-diF           | 3-Cl              | enantiopure | LC2 1.24 min. (M+H) 525 |
| 49 | 5,7-diCl          | 3-CF <sub>3</sub> | enantiopure | LC2 1.30 min (M+H) 591  |
| 50 | 6,7-diCl          | 3-CF <sub>3</sub> | enantiopure | LC2 1.30 min (M+H) 591  |
| 51 | 5,7-diF           | 3-CF <sub>3</sub> | enantiopure | LC2 1.27 min (M+H) 559  |
| 52 | 5-Me, 7-F         | 3,4-diF           | enantiopure | LC3 2.37 min (M+H) 523  |
| 53 | 5,7-diCl          | 4-CF <sub>3</sub> | enantiopure | LC2 1.31 min (M+H) 591  |
| 54 | 5,7-diF           | 4-CF <sub>3</sub> | enantiopure | LC2 1.27 min (M+H) 559  |
| 55 | 5-Me, 7-F         | 4-CF <sub>3</sub> | enantiopure | LC2 1.28 min (M+H) 555  |
| 56 | 5-Cl              | 4-CF <sub>3</sub> | enantiopure | LC2 1.28 min (M+H) 557  |
| 57 | 5,7-diCl          | 3-F, 4-Cl         | enantiopure | LC2 1.28 min. (M+H) 575 |
| 58 | 5-Me, 7-F         | 3-F, 4-Cl         | enantiopure | LC2 1.26 min. (M+H) 539 |
| 59 | 5-Me, 7-F         | 3,5-diF           | enantiopure | LC3 2.38 min (M+H) 523  |
| 60 | 5,7-diCl          | 3,5-diF           | enantiopure | LC3 2.43 min (M+H) 559  |
| 61 | 5,7-diCl          | 4-Me              | enantiopure | LC2 1.29 min (M+H) 537  |
| 62 | 5-Me, 7-F         | 4-Me              | enantiopure | LC2 1.27 min (M+H) 501  |
| 63 | 5-Cl, 7-Me        | 4-Me              | enantiopure | LC2 1.28 min (M+H) 517  |
| 64 | 5,7-diCl          | 3,4-diMe          | enantiopure | LC2 1.28 min (M+H) 551  |
| 65 | 5-Me, 7-F         | 3,4-diMe          | enantiopure | LC2 1.26 min (M+H) 515  |
| 66 | 5-Cl, 7-Me        | 3,4-diMe          | enantiopure | LC2 1.27 min (M+H) 531  |

|    |                     |             |             |                       |
|----|---------------------|-------------|-------------|-----------------------|
| 67 | 5-Cl, 7-F           | 4-Cl        | enantiopure | LC1 3.86min.(M+H) 541 |
| 68 | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO, 3-Cl | racemic     | LC1 3.76min.(M+H) 603 |

The compounds in TABLE 2 were prepared using the chemistry described in EXAMPLES 1 and 2. The data is for the more active isomer.

| TABLE 2 |                     |                |               |                        |
|---------|---------------------|----------------|---------------|------------------------|
|         |                     |                |               |                        |
| EXAMPLE | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup> | enantiopurity | LC-MS data             |
| 69      | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO          | enantiopure   | LC1 3.81min.(M+H) 583  |
| 70      | 5,7-diCl            | 4-MeO          | enantiopure   | LC1 3.89min.(M+H) 567  |
| 71      | 7-CF <sub>3</sub>   | 4-MeO          | enantiopure   | LC1 3.78min.(M+H) 567  |
| 72      | 4,7-diCl            | 4-MeO          | enantiopure   | LC1 3.85min.(M+H) 567  |
| 73      | 5,7-diF             | 4-MeO          | enantiopure   | LC1 3.69min.(M+H) 535  |
| 74      | 7-Et                | 4-MeO          | enantiopure   | LC1 3.77min.(M+H) 527  |
| 75      | 5-Cl, 7-Me          | 4-MeO          | enantiopure   | LC1 3.80min.(M+H) 547  |
| 76      | 5-Bu, 7-Me          | 4-MeO          | enantiopure   | LC1 4.15min.(M+H) 569  |
| 77      | 5-Me, 7-F           | 4-MeO          | enantiopure   | LC1 3.74min.(M+H) 531  |
| 78      | 6,7-diCl            | 4-MeO          | enantiopure   | LC1 3.82min.(M+H) 567  |
| 79      | 5,7-diCl            | 4-Cl           | enantiopure   | LC1 4.07min.(M+H) 571  |
| 80      | 5-Me, 7-F           | 4-Cl           | enantiopure   | LC1 3.93min.(M+H) 535  |
| 81      | 5-Me, 7-F           | H              | enantiopure   | LC1 3.79min.(M+H) 501  |
| 82      | 5,7-diCl            | 3,4-diF        | enantiopure   | LC3 2.54 min (M+H) 573 |

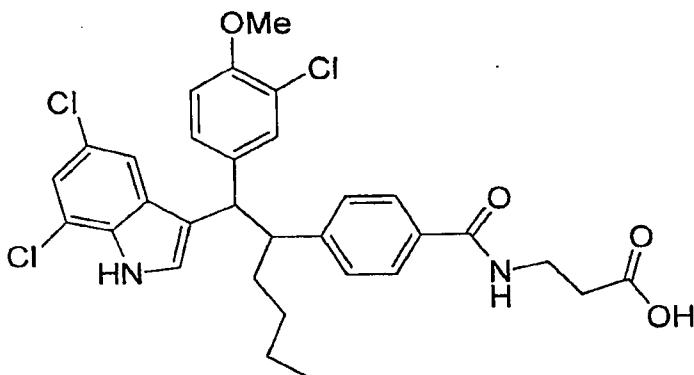
The compounds in TABLE 3 were prepared using the chemistry described in EXAMPLES 1 and 2. All compounds, except EXAMPLE 88, are enantiopure. Data is for the more active isomer.

| TABLE 3 |                     |                |                                                                |                       |
|---------|---------------------|----------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------|
|         |                     |                |                                                                |                       |
| EXAMPLE | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                                                 | LC-MS data            |
| 83      | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl           | Me                                                             | LC1 3.71min.(M+H) 545 |
| 84      | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO          | Me                                                             | LC1 3.47min.(M+H) 541 |
| 85      | 7-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl           | Me                                                             | LC1 3.72min.(M+H) 545 |
| 86      | 6-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl           | Me                                                             | LC1 3.72min.(M+H) 545 |
| 87      | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO          | Et                                                             | LC1 3.62min.(M+H) 555 |
| 88      | 5,7-diCl            | 4-MeO          | CF <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -<br>(racemic) | LC1 3.78min.(M+H) 621 |
| 89      | 5,7-diCl            | 4-Cl           | Et                                                             | LC3 2.46min.(M+H) 543 |
| 90      | 5-Me, 7-F           | 4-Cl           | Et                                                             | LC3 2.36min.(M+H) 507 |

## EXAMPLE 91

N-(4-{1-[(3-CHLORO-4-METHOXYPHENYL)(5,7-DICHLORO-1H-INDOL-3-YL)METHYL]PENTYL}BENZOYL)-β-ALANINE

89



Step A. tert-Butyl N-(4-{1-[1-(3-chloro-4-methoxyphenyl)-3-oxopropyl]pentyl}benzoyl)-β-alaninate

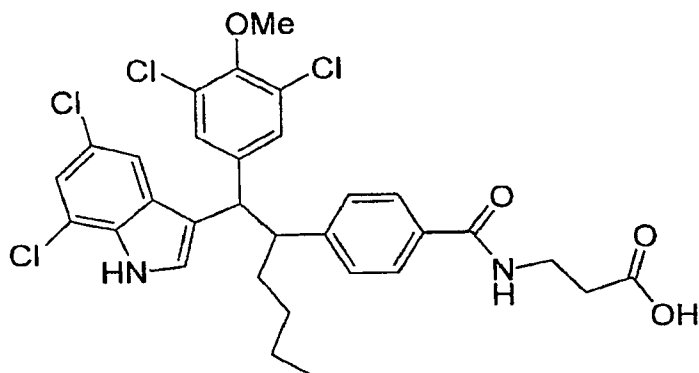
N-Chlorosuccinamide (40mg, mmol) was added to an acetonitrile solution (2ml) containing enantiopure tert-butyl N-(4-{1-[1-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropyl]pentyl}benzoyl)-β-alaninate (20mg, 0.42mmol), which was prepared following the procedure described in EXAMPLE 1. The solution was then heated in a screw cap tube for 35 minutes at 85°C. The solution was concentrated and the residue purified by PTLC using an EtOAc/hexanes eluent to give a mixture of compounds containing the title compound and the corresponding 3,5-diCl analog (~30% by NMR). LC1 4.00min.(M+H) 460, di Cl LC1 4.15min.(M+H) 494 selected data <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.35 (s, 1 H); 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 2 H); 7.23-7.15 (m, 3 H); 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 3.88 (s, 3 H); 3.68 (q, J = 5.9 Hz, 2 H); 3.29-3.23 (m, 1 H); 2.75-2.65 (m, 1 H); 2.56-2.50 (m, 2 H); 2.39-2.31 (m, 1 H); 1.46 (s, 9H); 0.66 (t, 3H).

Step B. N-(4-{1-[(3-Chloro-4-methoxyphenyl)(5,7-dichloro-1H-indol-3-yl)methyl]pentyl}benzoyl)-β-alanine

The title compound was prepared from the intermediate from Step A following the procedure described in EXAMPLE 1, Step C. The crude material was purified by HPLC to give the title compound (along with the corresponding 3,5-diCl analog). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 9.35 (s, 1 H); 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2 H); 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 2 H); 7.41 (dd, J = 2.2, 8.5 Hz, 1 H); 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2 H); 7.29 (d, J = 2.5 Hz, 1 H); 7.08 (d, J = 1.7 Hz, 1 H); 7.04 (broad s, 1 H); 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1 H); 4.44 (d, J = 11.7 Hz, 1 H); 3.83 (s, 3 H); 3.53-3.47 (m, 3 H); 2.53 (t, J = 6.7 Hz, 3 H); 1.51-1.43 (m, 2 H); 1.22-0.84 (m, 5 H); 0.69 (t, J = 7.3 Hz, 3 H). LC1 3.99min. (M+H) 601

EXAMPLE 92

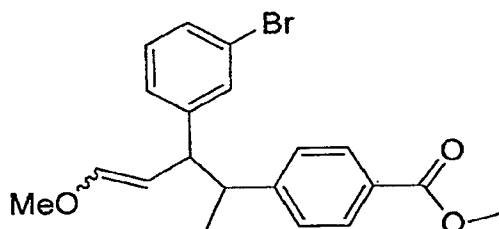
N-(4-{1-[(5,7-DICHLORO-1H-INDOL-3-YL)(3,5-DICHLORO-4-METHOXYPHENYL)METHYL]PENTYL}BENZOYL)-β-ALANINE



The title compound was isolated in the preparation described in EXAMPLE 91.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9.41 (s, 1 H); 7.56-7.52 (m, 5 H); 7.38-7.32 (m, 3 H); 7.10 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1 H); 7.03 (broad s, 1 H); 4.46 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1 H); 3.81 (s, 3 H); 3.54-3.48 (m, 4 H); 2.53 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3 H); 1.52-1.46 (m, 3 H); 1.26-0.86 (m, 6 H); 0.71 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3 H). LC1 4.17min. (M+H) 635

### INTERMEDIATE 3

METHYL 4-[(3*E,Z*)-2-(3-BROMOPHENYL)-4-METHOXY-1-METHYLBUT-3-EN-1-YL]BENZOATE



#### Step A. 4-Methoxybenzyl (3-bromophenyl)acetate

A DMF (30mL) solution of (3-bromophenyl)acetic acid (2.5g, 11.6mmol), cesium carbonate (3.78g, 11.6mmol) and 4-methoxybenzyl chloride (1.82g, 11.6mmol) was stirred overnight at room temperature. The solution was then partitioned between ethyl acetate and water. The organic phase was washed with water (3X), brine and dried over magnesium sulfate. The solution was filtered, concentrated and the residue purified by silica gel chromatography using a hexanes/ethyl acetate gradient to give the title compound.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.43-7.39 (m, 2 H); 7.29-7.24 (m, 2 H); 7.20-7.16 (m, 2 H); 6.90-6.86 (m, 2 H); 5.07 (s, 2 H); 3.81 (s, 3 H); 3.60 (s, 2 H). LC1 3.70min.

#### Step B. Methyl 4-{2-(3-bromophenyl)-3-[(4-methoxybenzyl)oxy]-1-methyl-3-oxopropyl}benzoate

LHMDS (1.0M THF, 2.6mL) was added dropwise to a  $-78^\circ\text{C}$  THF (4mL) solution containing the intermediate from Step A (0.827g, 2.47mmol). After stirring 10 minutes a THF (4mL) solution containing methyl 4-(1-bromoethyl)benzoate (0.6g, 2.47mmol) was added dropwise. The solution was allowed to warm to room temperature. After 1.5 hours the solution was partitioned between

61

ethyl acetate and aqueous 1N HCl. The organic phase was washed with water, brine and dried over magnesium sulfate. The solution was filtered and the residue purified by silica gel chromatography using a hexanes/ethyl acetate gradient to give the title compounds as a 1.67/1 mixture of diastereomers.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): selected data  $\delta$  5.16 (d,  $J = 12.0$  Hz); 5.01 (d,  $J = 12.0$  Hz); 4.82 (d,  $J = 12.0$  Hz); 4.64 (d,  $J = 11.9$  Hz); 1.34 (d,  $J = 6.8$  Hz); 1.02 (d,  $J = 7.0$  Hz). Minor diastereomer: LCMS1 4.08 min ( $\text{M}+\text{Na}$ ) = 519. Major diastereomer: LC1 4.19 min ( $\text{M}+\text{Na}$ ) = 519.

Step C. 2-(3-Bromophenyl)-3-[4-(methoxycarbonyl)phenyl]butanoic acid

The intermediate from Step B (0.8g, 1.6mmol) was treated with 4-methoxy benzene (2mL) and trifluoroacetic acid (15mL). After stirring for 1.5 hours the solution was concentrated and the residue purified by silica gel chromatography using a hexanes/ethyl acetate gradient (containing 0.05% acetic acid) to give the title compounds as mixture of diastereomers.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): selected data  $\delta$  3.90 (s); 3.85 (s); 3.72-3.64 (m); 3.52-3.42 (m); 1.39 (d,  $J = 6.8$  Hz); 1.03 (d,  $J = 7.0$  Hz). LCMS1 3.34 min. ( $\text{M}+\text{H}$ ) = 377. LC1 3.57 min. ( $\text{M}+\text{H}$ ) = 377.

Step D. Methyl 4-[2-(3-bromophenyl)-3-hydroxy-1-methylpropyl]benzoate

BOP (152mg, 0.345mmol) was added to a THF (2mL) solution containing the intermediate from Step C (100mg, 0.265mmol) and DIEA (0.06ml, 0.344mmol). After stirring for 5 minutes sodium borohydride (20mg, 0.53mmol) was added to the solution. The solution was stirred for 15 minutes and then partitioned between aqueous 1N HCl and ethyl acetate. The organic phase was washed with brine and dried over magnesium sulfate. The solution was filtered and the residue purified by silica gel chromatography using a hexanes/ethyl acetate gradient to give the title compounds as a mixture of diastereomers. A portion of the isolated material also contained single diastereomeric products. Diastereomer A, faster eluting on silica gel:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.01 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H); 7.48-7.40 (m, 2 H); 7.33 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H); 7.26-7.19 (m, 2 H); 3.92 (s, 3 H); 3.59-3.47 (m, 2 H); 3.10-3.04 (m, 1 H); 2.92-2.88 (m, 1 H); 1.05 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H). LC1 3.60 min. ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ ) = 345. Diastereomer B, slower eluting on silica gel:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.82 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2 H); 7.17-7.13 (m, 1 H); 7.04-6.96 (m, 4 H); 6.85 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H); 4.00-3.88 (m, 2 H); 3.87 (s, 3 H); 3.26-3.18 (m, 1 H); 3.02-2.96 (m, 1 H); 1.37 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3 H). LC1 3.40 min. ( $\text{M}-\text{H}_2\text{O}$ ) = 345.

Step E. Methyl 4-[2-(3-bromophenyl)-1-methyl-3-oxopropyl]benzoate

Dess-Martin periodinane (0.72g, 1.7mmol) was added to a dichloromethane solution (5ml) of diastereomer A from Step D (0.476g, 1.31mmol). After 1 hour the solution was concentrated and the residue purified by silica gel chromatography using a hexanes/ethyl acetate gradient to give the title compound.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.56 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H); 8.00 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H); 7.50-7.46 (m, 1H); 7.40-7.37 (m, 1H); 7.31 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H); 7.30-7.28 (m, 1H); 7.07 (d,  $J = 8.2$  Hz); 3.91 (s, 3H); 3.81-3.76 (m, 1H); 3.64-3.53 (m, 1H); 1.11 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H). LC1 3.58 min. ( $\text{M}+1$ ) = 358.

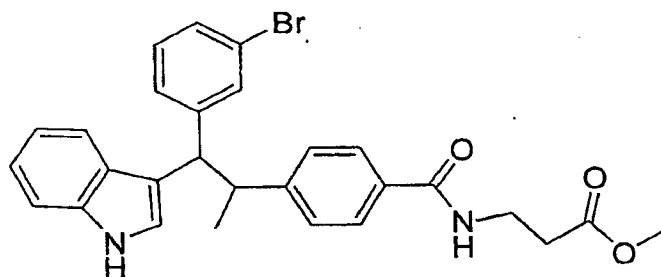
62

Step F. Methyl 4-[(3-E,Z)-2-(3-bromophenyl)-4-methoxy-1-methylbut-3-en-1-yl]benzoate

Potassium bis(trimethylsilyl)amide (0.5M in toluene, 8.6ml, 4.3mmol) was added dropwise to a THF solution (18ml) of (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (1.5g, 4.38mmol) at -78°C. The solution was then stirred at 0°C for 45 minutes. A THF solution (4ml) of the intermediate from Step E (0.626g, 1.73mmol) was added dropwise. The solution was then stirred overnight at room temperature. The reaction was partitioned between EtOAc and water. The organic phase was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The residue was purified by silica gel chromatography using a hexanes/ethyl acetate gradient to give the title compound as a mixture of E,Z isomers. A portion of the isolated material was a single isomer (major): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.96 (d, J = 8.7Hz, 2H); 7.34 (m, 2H); 7.16 (m, 3H); 7.06 (m, 1H); 5.99 (d, J = 12.5Hz, 1H); 4.66 (dd, J = 9.1, 12.5Hz, 1H); 3.91 (s, 3H); 3.33 (s, 3H); 3.24 (t, J = 9.1Hz, 1H); 3.05 (m, 1H); 1.12 (d, J = 6.9Hz, 3H). LC1 3.87 min. (M+1) = 389

## INTERMEDIATE 4

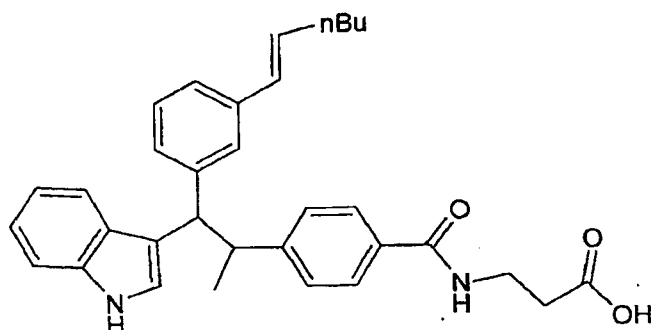
METHYL N-{4-[2-(3-BROMOPHENYL)-2-(1H-INDOL-3-YL)-1-METHYLETHYL]BENZOYL}-β-ALANINATE



The title compound was prepared from INTERMEDIATE 3 using the Fischer indole chemistry described in EXAMPLE 1 Step C followed by the hydrolysis condition in INTERMEDIATE 2 Step G and the beta alanine coupling described in EXAMPLE 1 Step A. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 9.00 (s, 1H); 7.66 (t, J = 1.8Hz, 1H); 7.55 (d, J = 8.4Hz, 2H); 7.50 (t, J = 6.8Hz, 2H); 7.41 (d, J = 8.5Hz, 2H); 7.32 (m, 1H); 7.23-7.18 (m, 1H); 7.15 (d, J = 2.5 Hz, 1 H); 7.02-6.98 (m, 2 H); 6.94-6.92 (m, 1 H); 4.52 (d, J = 11.6Hz, 1H); 3.78-3.69 (m, 1H); 3.60 (s, 3H); 3.51 (q, J = 6.5Hz, 2H); 2.53 (t, J = 6.7Hz, 2H); 1.09 (d, J = 6.8Hz, 3H). LC1 3.32 min. (M+1) = 519.

## EXAMPLE 93

N-{4-[2-{3-[(1E)-HEX-1-EN-1-YL]PHENYL}-2-(1H-INDOL-3-YL)-1-METHYLETHYL]BENZOYL}-β-ALANINE



Step A. Methyl N-{4-[2-{3-[(1E)-hex-1-en-1-yl]phenyl}-2-(1H-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzoyl}-β-alaninate

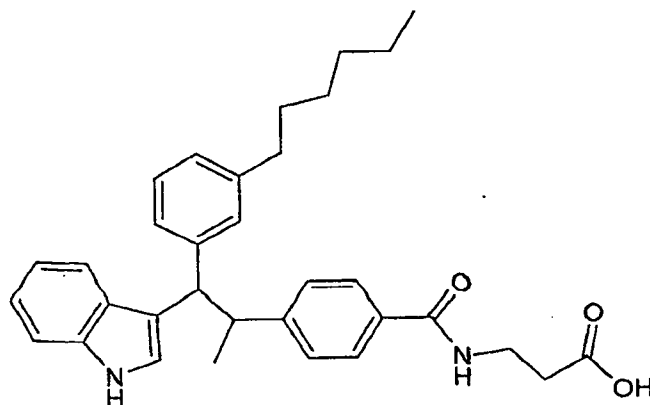
A solution of 1,2-dimethoxyethane (2ml) and water (0.5ml) containing the INTERMEDIATE 4 (50mg, 0.1mmol), (1E)-hex-1-en-1-ylboronic acid (51mg, 0.4mmol), potassium carbonate (62mg, 0.45mmol) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10mg, 0.009mmol) was heated at reflux for 1 hour. The solution was concentrated and partitioned between EtOAc and aqueous 1N HCl. The organic phase was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated. The residue was purified by reverse phase HPLC to give the title compound. LC2 1.30 min. (M+1) = 523

Step B. N-{4-[2-{3-[(1E)-Hex-1-en-1-yl]phenyl}-2-(1H-indol-3-yl)-1-methylethyl]benzoyl}-β-alanine

The title compound was prepared from the intermediate from Step A using the hydrolysis conditions described in INTERMEDIATE 2, Step G. The crude material was purified by HPLC. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.97 (s, 1 H); 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2 H); 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1 H); 7.49 (s, 1 H); 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2 H); 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1 H); 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 2 H); 7.14 (m, 2 H); 7.07 (broad s, 1 H); 6.99-6.96 (m, 1 H); 6.92-6.89 (m, 1 H); 6.40-6.25 (m, 2 H); 4.50 (d, J = 11.5 Hz, 1 H); 3.77-3.69 (m, 1 H); 3.49 (q, J = 6.4 Hz, 2 H); 2.53 (dd, J = 14.4, 21.1 Hz, 26 H); 1.47-1.33 (m, 4 H); 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 3 H); 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). LC1 3.72 min. (M+1) = 509.

EXAMPLE 94

N-{4-[2-(3-HEXYLPHENYL)-2-(1H-INDOL-3-YL)-1-METHYLETHYL]BENZOYL}-β-ALANINE

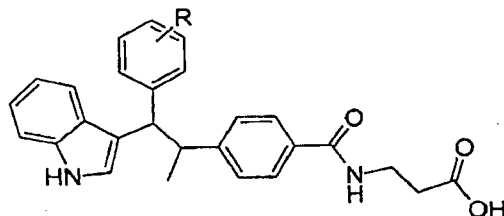


54

A methanol solution (2ml) containing EXAMPLE 93 (5mg) and 10% palladium/C (spatula tip) was stirred under a hydrogen atmosphere (balloon) until no starting material remained by HPLC analysis. The solution was filtered, concentrated and the residue purified by HPLC to give the title compound. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8.98 (s, 1 H); 7.53 (t, J = 8.8 Hz, 3 H); 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2 H); 7.35 (s, 1 H); 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 1 H); 7.21-7.15 (m, 2 H); 7.11 (m, 2 H); 6.99-6.95 (m, 2 H); 6.92-6.88 (m, 1 H); 4.47 (d, J = 11.5 Hz, 1 H); 3.76-3.68 (m, 1 H); 3.50 (q, J = 6.4 Hz, 2 H); 2.59-2.51 (m, 4 H); 1.57 (t, J = 6.9 Hz, 2 H); 1.27 (m, 4 H); 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 3 H); 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3 H). LC1 3.76min. (M+H) 511.

The compounds in TABLE 4 were prepared as described for EXAMPLES 93 and 94. Data is for the more active isomer.

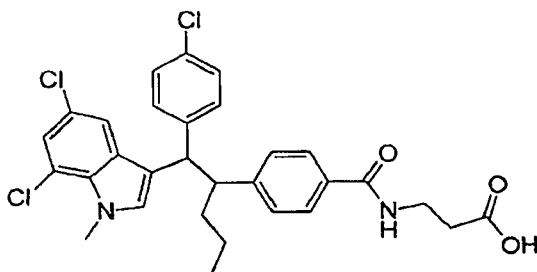
TABLE 4



| EXAMPLE | R                                        | enantiopurity                      | LC-MS data            |
|---------|------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| 95      | 3-cyclohex-1-enyl                        | racemic                            | LC1 3.58min.(M+H) 507 |
| 96      | 3-cyclohexyl                             | racemic                            | LC1 3.62min.(M+H) 509 |
| 97      | 4-(4'- <sup>1</sup> Bu-cyclohex-1'-enyl) | enantiopure                        | LC1 4.45min.(M+H) 563 |
| 98      | 4-(4'- <sup>1</sup> Bu-cyclohexyl)       | enantiopure (mix of cis and trans) | LC1 4.47min.(M+H) 565 |
| 99      | 4-hex-1-enyl                             | enantiopure                        | LC1 4.04min.(M+H) 509 |
| 100     | 4-hexyl                                  | enantiopure                        | LC1 4.14min.(M+H) 511 |

## EXAMPLES 101/102

*N*-(4-{1-[(4-CHLOROPHENYL)(5,7-DICHLORO-1-METHYL-1*H*-INDOL-3-  
YL)METHYL]BUTYL}BENZOYL)-β-ALANINE



Step A. Methyl N-(4-{1-[(4-chlorophenyl)(5,7-dichloro-1-methyl-1H-indol-3-yl)methyl]butyl}benzoyl)-β-alaninate

A solution of KOtBu (1.0M THF, ca. 3 drops, 0.045ml) was added to a dimethylacetamide solution (2ml) of the intermediate from EXAMPLE 1, Step C (faster eluting enantiomer on ChiralPak AD 10% EtOH/Heptane, 4mg, 0.007mmol). Methyl iodide (three drops, excess) was then added dropwise. The progress of the reaction during the addition was monitored by MS-HPLC in order to minimize over alkylation. The reaction was quenched with aqueous 1N HCl. The mixture was extracted with EtOAc and the combined organics washed with water and brine. The solution was then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated to give the title compound which was used without further purification. LCMS1 4.40min. (M+H)=585. The procedure was also carried out as described on the intermediate from Example 1, Step C (slower eluting enantiomer). LCMS1 4.39min. (M+H)=585

Step B. N-(4-{1-[(4-Chlorophenyl)(5,7-dichloro-1-methyl-1H-indol-3-yl)methyl]butyl}benzoyl)-β-alanine

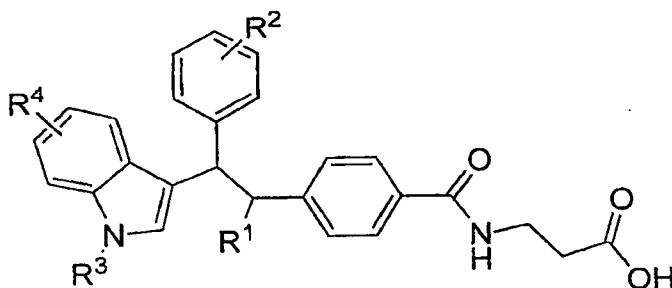
Using the hydrolysis conditions described in INTERMEDIATE 2, Step G the title compounds were prepared. Data for the faster eluting enantiomer: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2 H); 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 7.42 (d, J = 1.9 Hz, 1 H); 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2 H); 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 7.16 (s, 1 H); 7.06 (broad s, 1 H); 7.00 (d, J = 1.8 Hz, 1 H); 4.46 (d, J = 11.6 Hz, 1 H); 3.92 (s, 3 H); 3.52-3.45 (m, 3 H); 2.54 (t, J = 6.7 Hz, 2 H); 1.50-1.36 (m, 2 H); 1.00-0.90 (m, 2 H); 0.69 (t, J = 7.3 Hz, 3 H). LCMS1 4.17min. (M+H)=571

Data for the slower eluting enantiomer: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2 H); 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 2 H); 7.42 (d, J = 1.8 Hz, 1 H); 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2 H); 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 7.15 (s, 1 H); 7.07 (broad s, 1 H); 7.00 (d, J = 1.8 Hz, 1 H); 4.45 (d, J = 11.6 Hz, 1 H); 3.91 (s, 3 H); 3.51-3.44 (m, 3 H); 2.53 (t, J = 6.6 Hz, 2 H); 1.49-1.35 (m, 2 H); 0.98-0.88 (m, 2 H); 0.68 (t, J = 7.3 Hz, 3 H). LCMS1 4.16min. (M+H)=571

The compounds in TABLE 5 were prepared as described in EXAMPLES 101 and 102.

66

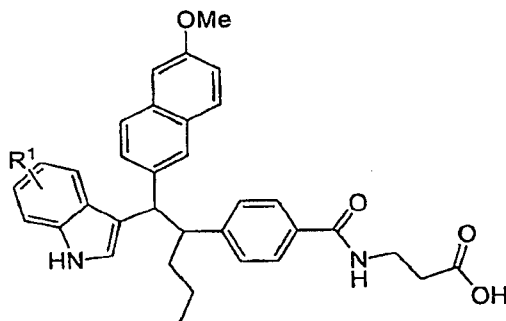
TABLE 5



| EXAMPLE               | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>      | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | LC-MS data             |
|-----------------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|------------------------|
| 103<br>(racemic)      | Me             | 4-Cl                | Bn             | H              | LC1 3.90 min. M+H =551 |
| 104<br>(racemic)      | n-Pr           | 4-Cl                | n-Pr           | 5,7-diCl       | LC1 4.38min.(M+H) 599  |
| 105<br>(enantiomer 1) | n-Pr           | 4-CF <sub>3</sub> O | Me             | 5,7-diCl       | LC1 4.20min.(M+H) 621  |
| 106<br>(enantiomer 2) | n-Pr           | 4-CF <sub>3</sub> O | Me             | 5,7-diCl       | LC1 4.20min.(M+H) 621  |
| 107<br>(enantiomer 1) | n-Bu           | 4-MeO               | Me             | 5,7-diCl       | LC1 4.02min.(M+H) 581  |
| 108<br>(enantiomer 2) | n-Bu           | 4-MeO               | Me             | 5,7-diCl       | LC1 4.05min.(M+H) 581  |

The compounds shown in TABLE 6 were prepared from 2-acetyl-6-methoxynaphthalene using the chemistry described in EXAMPLE 1. Data is for the more active isomer.

TABLE 6



| EXAMPLE | R <sup>1</sup> | enantiopurity | LC-MS data              |
|---------|----------------|---------------|-------------------------|
| 109     | 7-Cl           | racemic       | LC2 1.26 min. (M+H) 569 |
| 110     | 5-Cl           | racemic       | LC2 1.26 min. (M+H) 569 |



|     |                     |             |                         |
|-----|---------------------|-------------|-------------------------|
| 111 | 5-CF <sub>3</sub> O | racemic     | LC2 1.27 min. (M+H) 619 |
| 112 | 5,7-diCl            | enantiopure | LC2 1.28 min. (M+H) 603 |
| 113 | 6,7-diCl            | enantiopure | LC2 1.27 min. (M+H) 603 |
| 114 | 5-Me, 7-F           | enantiopure | LC2 1.26 min. (M+H) 567 |
| 115 | 7-CF <sub>3</sub>   | enantiopure | LC2 1.27 min. (M+H) 603 |

## BIOLOGICAL ASSAYS

The ability of the compounds of the present invention to inhibit the binding of glucagon and their utility in treating or preventing type 2 diabetes mellitus and the related conditions can be demonstrated by the following *in vitro* assays.

### Glucagon Receptor Binding Assay

A stable CHO (Chinese hamster ovary) cell line expressing cloned human glucagon receptor was maintained as described (Chicchi et al. *J Biol Chem* 272, 7765-9(1997); Cascieri et al. *J Biol Chem* 274, 8694-7(1999)). To determine antagonistic binding affinity of compounds 0.002 mg of cell membranes from these cells were incubated with <sup>125</sup>I-Glucagon (New England Nuclear, MA) in a buffer containing 50mM Tris-HCl (pH 7.5), 5mM MgCl<sub>2</sub>, 2mM EDTA, 12% Glycerol, and 0.200 mg WGA coated PVT SPA beads (Amersham), +/- compounds or 0.001 MM unlabeled glucagon. After 4-12 hours incubation at room temperature, the radioactivity bound to the cell membranes was determined in a radioactive emission detection counter (Wallac-Microbeta). Data was analyzed using the software program Prism<sup>®</sup> from GraphPad. The IC<sub>50</sub> values were calculated using non-linear regression analysis assuming single site competition. IC<sub>50</sub> values for the compounds of the invention are generally in the range of as low as about 1 nM to as high as about 500nM, and thus have utility as glucagon antagonists.

### Inhibition of Glucagon-stimulated Intracellular cAMP Formation

Exponentially growing CHO cells expressing human glucagon receptor were harvested with the aid of enzyme-free dissociation media (Specialty Media), pelleted at low speed, and re-suspended in the Cell Stimulation Buffer included in the Flash Plate cAMP kit (New England Nuclear, SMP0004A). The adenylate cyclase assay was setup as per manufacturer instructions. Briefly, compounds were diluted from stocks in DMSO and added to cells at a final DMSO concentration of 5%. Cells prepared as above were preincubated in flash plates coated with anti-cAMP antibodies (NEN) in presence of compounds or DMSO controls for 30 minutes, and then stimulated with glucagon (250 pM) for an additional 30 minutes. The cell stimulation was stopped by addition of equal amount of a detection buffer containing lysis buffer as well as <sup>125</sup>I-labeled cAMP tracer (NEN). After 3 hours of incubation at room temperature the bound radioactivity was determined in a liquid scintillation counter (TopCount-

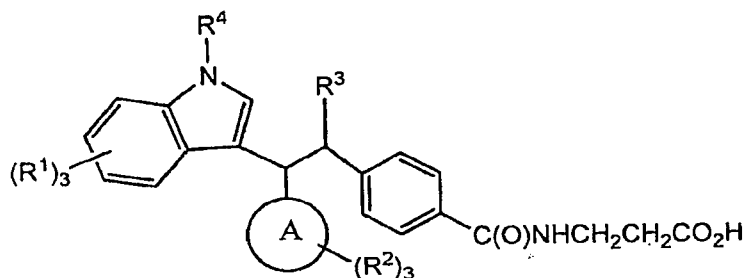


Packard Instruments). Basal activity (100% inhibition) was determined using the DMSO control while 0% inhibition was defined at the amount of pmol cAMP produced by 250pM glucagon.

Certain embodiments of the invention has been described in detail; however, numerous other embodiments are contemplated as falling within the invention. Thus, the claims are not limited to the specific embodiments described herein. All patents, patent applications and publications that are cited herein are hereby incorporated by reference in their entirety.

## WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound represented by formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof wherein:

ring A represents a phenyl or naphthyl group;

each  $R^1$  and  $R^2$  represents H or is selected from the group consisting of halo, CN, OH,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^a$ ,  $\text{C}_{1-10}\text{alkyl}$ ,  $\text{C}_{2-10}\text{alkenyl}$  or  $\text{C}_{1-10}\text{alkoxy}$ , the alkyl and alkenyl portions of,  $\text{C}_{1-10}\text{alkyl}$ ,  $\text{C}_{2-10}\text{alkenyl}$  and  $\text{C}_{1-10}\text{alkoxy}$  being optionally substituted with 1-5 halo atoms up to perhalo; and further optionally substituted with 1 group selected from OH, oxo and  $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ ;

p represents 0, 1 or 2;

each  $\text{R}^a$  and  $\text{R}^b$  independently represents H or  $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$  optionally substituted with 1-5 halo atoms up to perhalo; and further optionally substituted with 1 group selected from OH, oxo and  $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ ;

$\text{R}^3$  represents  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$  or  $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$ , each optionally substituted with 1-5 halo atoms up to perhalo, and further optionally substituted with 1 group selected from OH, oxo and  $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ , and

$\text{R}^4$  represents H or  $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$  optionally substituted with 1-3 halo atoms up to perhalo and 1 phenyl ring.

2. A compound in accordance with claim 1 wherein ring A represents phenyl.

3. A compound in accordance with claim 1 wherein ring A represents naphthyl.

4. A compound in accordance with claim 1 wherein each  $\text{R}^1$  represents H or is selected from the group consisting of halo selected from fluoro and chloro;  $\text{SCH}_3$ ; CN,  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $\text{C}_{2-4}\text{alkenyl}$  and  $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ ,

the alkyl and alkenyl portions of  $\text{SCH}_3$ ,  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $\text{C}_{2-4}\text{alkenyl}$  and  $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$  being optionally substituted with 1-3 fluoro atoms.

5. A compound in accordance with claim 4 wherein each  $\text{R}^1$  represents H or is selected from the group consisting of fluoro, chloro;  $\text{SCH}_3$ ; CN,  $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ ,  $\text{C}_{2-4}\text{alkenyl}$  and  $\text{C}_{1-6}\text{alkoxy}$ ,

the alkyl and alkenyl portions of SCH<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-4</sub>alkenyl and C<sub>1-6</sub>alkoxy being optionally substituted with 1-3 fluoro atoms.

6. A compound in accordance with claim 5 wherein each R<sup>1</sup> represents H or is selected from the group consisting of fluoro, chloro; SCH<sub>3</sub>; CN, C<sub>1-4</sub>alkyl and OCH<sub>3</sub>, the alkyl portions of SCH<sub>3</sub>, C<sub>1-4</sub>alkyl and OCH<sub>3</sub> being optionally substituted with 1-3 fluoro atoms.

7. A compound in accordance with claim 1 wherein each R<sup>2</sup> represents H or is selected from the group consisting of halo selected from fluoro and chloro; SCH<sub>3</sub>; CN, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-4</sub>alkenyl and C<sub>1-6</sub>alkoxy, the alkyl and alkenyl portions of SCH<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-4</sub>alkenyl and C<sub>1-6</sub>alkoxy being optionally substituted with 1-3 fluoro atoms.

8. A compound in accordance with claim 7 wherein each R<sup>2</sup> represents H or is selected from the group consisting of fluoro, chloro; SCH<sub>3</sub>; CN, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-4</sub>alkenyl and C<sub>1-6</sub>alkoxy, the alkyl and alkenyl portions of SCH<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-4</sub>alkenyl and C<sub>1-6</sub>alkoxy being optionally substituted with 1-3 fluoro atoms.

9. A compound in accordance with claim 8 wherein each R<sup>2</sup> represents H or is selected from the group consisting of fluoro, chloro; SCH<sub>3</sub>; CN, C<sub>1-4</sub>alkyl and OCH<sub>3</sub>, the alkyl portions of SCH<sub>3</sub>, C<sub>1-4</sub>alkyl and OCH<sub>3</sub> being optionally substituted with 1-3 fluoro atoms.

10. A compound in accordance with claim 1 wherein R<sup>3</sup> represents a member selected from the group consisting of: CH<sub>3</sub>, ethyl, n-propyl, n-, s- and t-butyl, and allyl.

11. A compound in accordance with claim 1 wherein R<sup>4</sup> is selected from the group consisting of: H, Me, Et, n-propyl, n-butyl and benzyl.

12. A compound in accordance with claim 1 wherein:  
ring A represents a phenyl or naphthyl group;  
each R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> represents H or is selected from the group consisting of halo selected from fluoro and chloro; SCH<sub>3</sub>; CN, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-4</sub>alkenyl and C<sub>1-6</sub>alkoxy, the alkyl and alkenyl portions of SCH<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>2-4</sub>alkenyl and C<sub>1-6</sub>alkoxy being optionally substituted with 1-3 fluoro atoms;

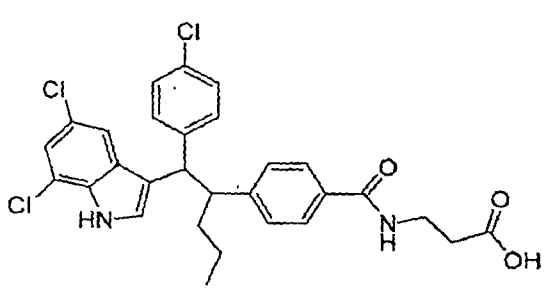
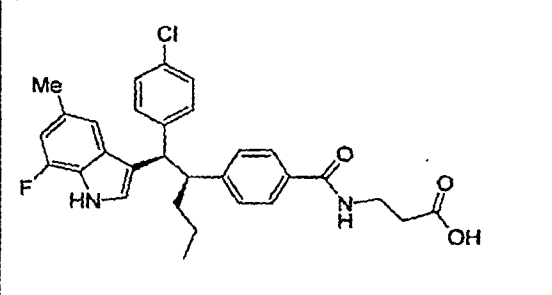
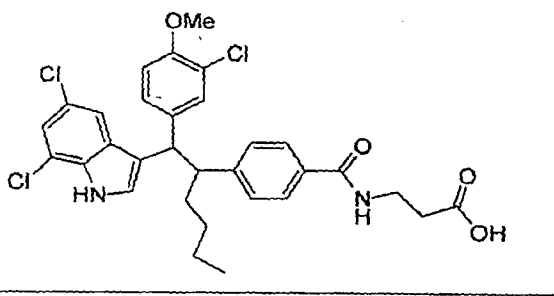
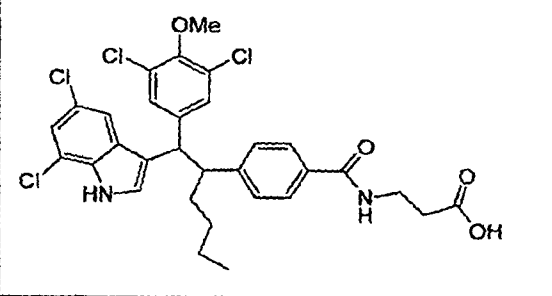
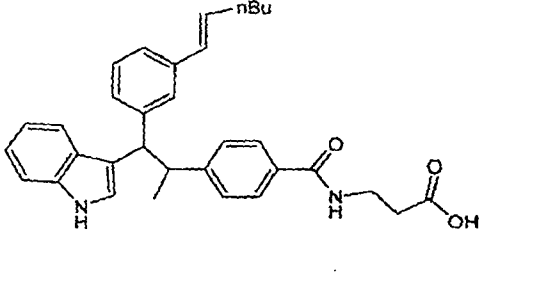
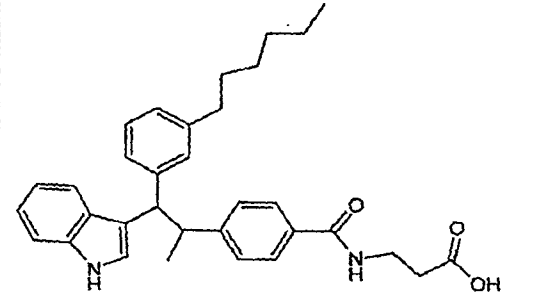
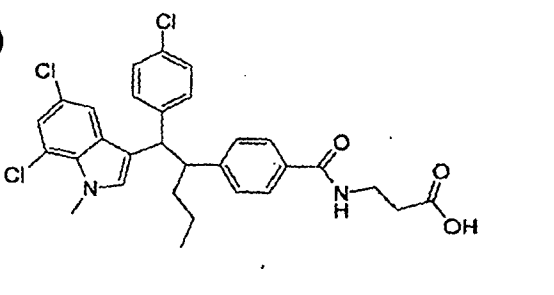
R<sup>3</sup> represents a member selected from the group consisting of: CH<sub>3</sub>, ethyl, n-propyl, n-, s- and t-butyl, and allyl, and

R<sup>4</sup> is selected from the group consisting of: H, Me, Et, n-propyl, n-butyl and benzyl.

13. A compound in accordance with claim 1 selected from the group consisting of:

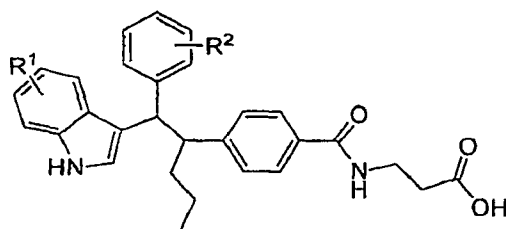
78

TABLE A

|                                                                                     |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                   | 2                                                                                    |
|    |    |
| 91                                                                                  | 92                                                                                   |
|   |   |
| 93                                                                                  | 94                                                                                   |
|  |  |
| 101/102                                                                             |                                                                                      |
|  |                                                                                      |

52

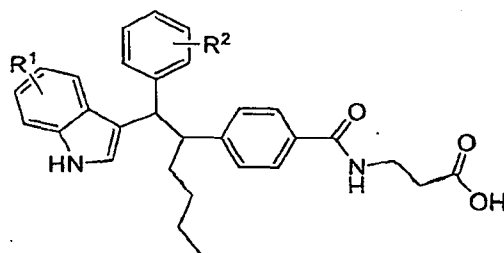
TABLE 1



| EXAMPLE | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup>      | EXAMPLE | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>           |
|---------|---------------------|---------------------|---------|----------------|--------------------------|
| 3       | H                   | 4-MeO               | 4       | 5-Cl           | 4-MeO                    |
| 5       | 7-Cl                | 4-MeO               | 6       | 6-Cl           | 4-MeO                    |
| 7       | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO               | 8       | 5-Bu, 7-Me     | 4-MeO                    |
| 9       | 5-Me, 7-F           | 4-MeO               | 10      | 5,7-diCl       | 4-MeO                    |
| 11      | 7-Me                | 4-MeO               | 12      | 5,7-diMe       | 4-MeO                    |
| 13      | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl                | 14      | 5,7-diCl       | 4-CF <sub>3</sub> O      |
| 15      | 4,6-diCl            | 4-CF <sub>3</sub> O | 16      | 5,7-diCl       | 2-CF <sub>3</sub> , 4-Cl |
| 17      | 7-Cl                | 4-Cl                | 18      | 6,7-diCl       | 4-Cl                     |
| 19      | 7-Cl                | 4-CF <sub>3</sub> O | 20      | 6,7-diCl       | 3,4-diCl                 |
| 21      | 5,7-diF             | 3,4-diCl            | 22      | 5,7-diCl       | 3-CF <sub>3</sub> O      |
| 23      | 6,7-diCl            | 3-CF <sub>3</sub> O | 24      | 5,7-diF        | 3-CF <sub>3</sub> O      |
| 25      | 5-Me, 7-F           | 3-CF <sub>3</sub>   | 26      | 6,7-diCl       | 4-CF <sub>3</sub> O      |
| 27      | 5-Me, 7-F           | 4-CF <sub>3</sub> O | 28      | 5,7-diCl       | 3,4-diCl                 |
| 29      | 5-Me, 7-F           | 3,4-diCl            | 30      | 7-Cl           | 3,4-diCl                 |
| 31      | 7-Cl                | 3,4-diF             | 32      | 6,7-diCl       | 3,4-diF                  |
| 33      | 5,7-diF             | 3,4-diF             | 34      | 7-F            | 3,4-diCl                 |
| 35      | 5,7-diCl            | 3,4-diF             | 36      | 5-CN           | 4-Cl                     |
| 37      | 5-MeS               | 4-Cl                | 38      | 5,7-diCl       | 3-Cl                     |
| 39      | 5-Me                | 4-Cl                | 40      | 5-Cl, 7-Me     | 4-Cl                     |
| 41      | 6,7-diCl            | 3-Cl                | 42      | 5,7-diMe       | 4-Cl                     |

|    |                   |                   |    |                     |                   |
|----|-------------------|-------------------|----|---------------------|-------------------|
| 43 | 7-F               | 4-Cl              | 44 | 5,7-diF             | 4-Cl              |
| 45 | 7-Cl              | 3-Cl              | 46 | 5-Me, 7-F           | 3-Cl              |
| 47 | 7-CF <sub>3</sub> | 3-Cl              | 48 | 5,7-diF             | 3-Cl              |
| 49 | 5,7-diCl          | 3-CF <sub>3</sub> | 50 | 6,7-diCl            | 3-CF <sub>3</sub> |
| 51 | 5,7-diF           | 3-CF <sub>3</sub> | 52 | 5-Me, 7-F           | 3,4-diF           |
| 53 | 5,7-diCl          | 4-CF <sub>3</sub> | 54 | 5,7-diF             | 4-CF <sub>3</sub> |
| 55 | 5-Me, 7-F         | 4-CF <sub>3</sub> | 56 | 5-Cl                | 4-CF <sub>3</sub> |
| 57 | 5,7-diCl          | 3-F, 4-Cl         | 58 | 5-Me, 7-F           | 3-F, 4-Cl         |
| 59 | 5-Me, 7-F         | 3,5-diF           | 60 | 5,7-diCl            | 3,5-diF           |
| 61 | 5,7-diCl          | 4-Me              | 62 | 5-Me, 7-F           | 4-Me              |
| 63 | 5-Cl, 7-Me        | 4-Me              | 64 | 5,7-diCl            | 3,4-diMe          |
| 65 | 5-Me, 7-F         | 3,4-diMe          | 66 | 5-Cl, 7-Me          | 3,4-diMe          |
| 67 | 5-Cl, 7-F         | 4-Cl              | 68 | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO, 3-Cl       |

TABLE 2

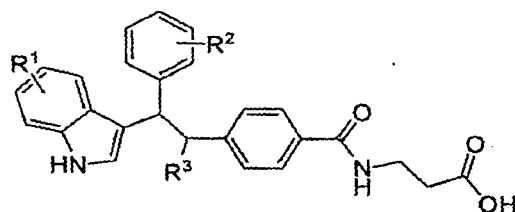


| EXAMPLE | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup> | EXAMPLE | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> |
|---------|---------------------|----------------|---------|----------------|----------------|
| 69      | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO          | 70      | 5,7-diCl       | 4-MeO          |
| 71      | 7-CF <sub>3</sub>   | 4-MeO          | 72      | 4,7-diCl       | 4-MeO          |
| 73      | 5,7-diF             | 4-MeO          | 74      | 7-Et           | 4-MeO          |

24

|    |            |       |    |            |         |
|----|------------|-------|----|------------|---------|
| 75 | 5-Cl, 7-Me | 4-MeO | 76 | 5-Bu, 7-Me | 4-MeO   |
| 77 | 5-Me, 7-F  | 4-MeO | 78 | 6,7-diCl   | 4-MeO   |
| 79 | 5,7-diCl   | 4-Cl  | 80 | 5-Me, 7-F  | 4-Cl    |
| 81 | 5-Me, 7-F  | H     | 82 | 5,7-diCl   | 3,4-diF |

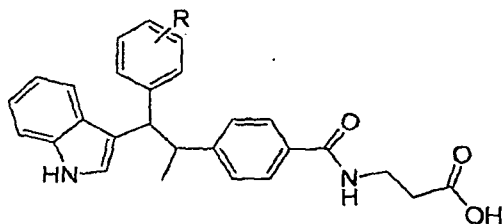
TABLE 3



| EXAMPLE | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                                                 |
|---------|---------------------|----------------|----------------------------------------------------------------|
| 83      | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl           | Me                                                             |
| 84      | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO          | Me                                                             |
| 85      | 7-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl           | Me                                                             |
| 86      | 6-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl           | Me                                                             |
| 87      | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO          | Et                                                             |
| 88      | 5,7-diCl            | 4-MeO          | CF <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -<br>(racemic) |
| 89      | 5,7-diCl            | 4-Cl           | Et                                                             |
| 90      | 5-Me, 7-F           | 4-Cl           | Et                                                             |

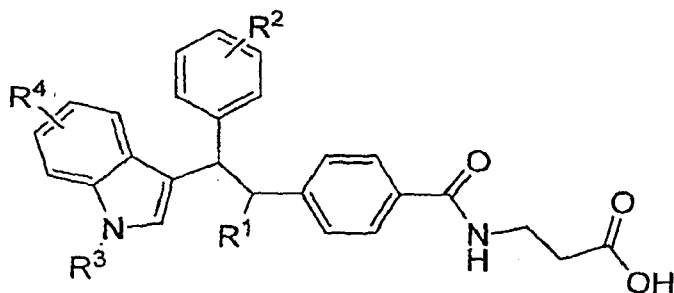
29

TABLE 4



| EXAMPLE | R                                        |
|---------|------------------------------------------|
| 95      | 3-cyclohex-1-enyl                        |
| 96      | 3-cyclohexyl                             |
| 97      | 4-(4'- <sup>t</sup> Bu-cyclohex-1'-enyl) |
| 98      | 4-(4'- <sup>t</sup> Bu-cyclohexyl)       |
| 99      | 4-hex-1-enyl                             |
| 100     | 4-hexyl                                  |

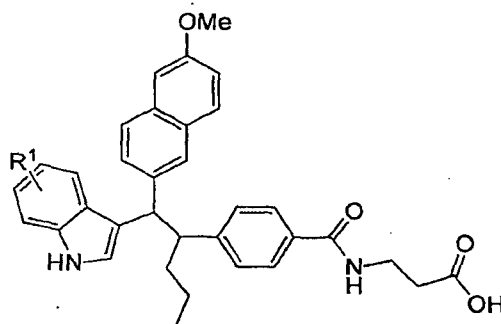
TABLE 5



| EXAMPLE | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> |
|---------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 103     | Me             | 4-Cl           | Bn             | H              |

|                       |      |                     |      |          |
|-----------------------|------|---------------------|------|----------|
| (racemic)             |      |                     |      |          |
| 104<br>(racemic)      | n-Pr | 4-Cl                | n-Pr | 5,7-diCl |
| 105<br>(enantiomer 1) | n-Pr | 4-CF <sub>3</sub> O | Me   | 5,7-diCl |
| 106<br>(enantiomer 2) | n-Pr | 4-CF <sub>3</sub> O | Me   | 5,7-diCl |
| 107<br>(enantiomer 1) | n-Bu | 4-MeO               | Me   | 5,7-diCl |
| 108<br>(enantiomer 2) | n-Bu | 4-MeO               | Me   | 5,7-diCl |

TABLE 6



| EXAMPLE | R <sup>1</sup>      | EXAMPLE | R <sup>1</sup> |
|---------|---------------------|---------|----------------|
| 109     | 7-Cl                | 110     | 5-Cl           |
| 111     | 5-CF <sub>3</sub> O | 112     | 5,7-diCl       |
| 113     | 6,7-diCl            | 114     | 5-Me, 7-F      |
| 115     | 7-CF <sub>3</sub>   |         |                |

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

14. A pharmaceutical composition comprising a compound in accordance with claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

15. A method of treating type 2 diabetes mellitus in a mammalian patient in need of such treatment comprising administering to said patient a compound in accordance with claim 1 in an amount that is effective to treat said type 2 diabetes mellitus.

16. A method of delaying the onset of type 2 diabetes mellitus in a mammalian patient in need thereof, comprising administering to the patient a compound in accordance with claim 1 in an amount that is effective to delay the onset of said type 2 diabetes mellitus.

17. A method of treating hyperglycemia, diabetes or insulin resistance in a mammalian patient in need of such treatment which comprises administering to said patient an effective amount of a compound in accordance with claim 1.

18. A method of treating non-insulin dependent diabetes mellitus in a mammalian patient in need of such treatment comprising administering to the patient an anti-diabetic effective amount of a compound in accordance with claim 1.

19. A method of treating obesity in a mammalian patient in need of such treatment comprising administering to said patient a compound in accordance with claim 1 in an amount that is effective to treat obesity.

20. A method of treating Syndrome X in a mammalian patient in need of such treatment, comprising administering to said patient a compound in accordance with claim 1 in an amount that is effective to treat Syndrome X.

21. A method of treating a lipid disorder selected from the group consisting of dyslipidemia, hyperlipidemia, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, low HDL and high LDL in a mammalian patient in need of such treatment, comprising administering to said patient a compound in accordance with claim 1 in an amount that is effective to treat said lipid disorder.

22. A method of treating atherosclerosis in a mammalian patient in need of such treatment, comprising administering to said patient a compound in accordance with claim 1 in an amount effective to treat atherosclerosis.

23. A method of treating a condition selected from the group consisting of: (1) hyperglycemia, (2) low glucose tolerance, (3) insulin resistance, (4) obesity, (5) lipid disorders, (6) dyslipidemia, (7) hyperlipidemia, (8) hypertriglyceridemia, (9) hypercholesterolemia, (10) low HDL levels, (11) high LDL levels, (12) atherosclerosis and its sequelae, (13) vascular restenosis, (14)



pancreatitis, (15) abdominal obesity, (16) neurodegenerative disease, (17) retinopathy, (18) nephropathy, (19) neuropathy, (20) Syndrome X, and other conditions and disorders where insulin resistance is a component, in a mammalian patient in need of such treatment, comprising administering to the patient a compound in accordance with Claim 1 in an amount that is effective to treat said condition.

## TÍTULO DE LA INVENCIÓN

COMPUESTOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLUCAGÓN, COMPOSICIONES QUE CONTIENEN DICHOS COMPUESTOS Y PROCEDIMIENTOS DE USO

### 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos antagonistas del receptor de glucagón, a composiciones que contienen tales compuestos y a diversos procedimientos de tratamiento relacionados con diabetes mellitus tipo 2 y estados patológicos relacionados.

La diabetes se refiere a un proceso de enfermedad derivado de múltiples factores  
10 causantes y que se caracteriza por niveles elevados de glucosa en plasma (hiperglucemia) en estado de ayuno o después de la administración de glucosa durante una prueba de tolerancia a la glucosa. La diabetes mellitus de Frank (por ejemplo nivel de glucosa en sangre >126 mg/dl en ayunas) se asocia con una mayor y prematura morbilidad y mortalidad y está relacionada directamente con diversos estados patológicos metabólicos, incluyendo alteraciones del metabolismo de los lípidos, lipoproteínas y  
15 apolipoproteínas.

Pacientes con diabetes mellitus no dependiente de la insulina (diabetes mellitus tipo 2), aproximadamente el 95% de pacientes con diabetes mellitus, presentan frecuentemente niveles elevados de lípidos séricos, tales como colesterol y triglicéridos y tienen un bajo perfil de lípidos en sangre, con niveles elevados de colesterol LDL y bajos niveles de colesterol HDL. Aquellos que sufren de diabetes  
20 mellitus tipo 2 tienen por tanto un mayor riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares y microvasculares, incluyendo cardiopatías, ictus, enfermedad vascular periférica, hipertensión (por ejemplo, tensión arterial > 130/80 mmHg en un estado en reposo), nefropatía, neuropatía y retinopatía.

Los pacientes que tienen diabetes mellitus tipo 2 presentan de forma característica niveles elevados de insulina en plasma comparados con pacientes no diabéticos; estos pacientes han desarrollado  
25 una resistencia a la estimulación por insulina de la glucosa y el metabolismo de los lípidos en los principales tejidos sensibles a la insulina (músculos, hígado y tejido adiposo). Así, la diabetes tipo 2, al menos al principio de la progresión natural de la enfermedad está caracterizada fundamentalmente por resistencia a la insulina en lugar de por una disminución en la producción de insulina, dando lugar a una insuficiente absorción, oxidación y almacenamiento de la glucosa en el músculo, una represión  
30 inadecuada de la lipólisis en el tejido adiposo y un exceso de producción y secreción de glucosa por el hígado. El efecto neto de la menor sensibilidad a la insulina es un alto nivel de insulina circulante en la sangre sin una reducción apropiada en la glucosa plasmática (hiperglucemia). La hiperinsulinemia es un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión y puede contribuir también a enfermedad vascular.

El glucagón sirve como la mayor hormona reguladora que atenúa el efecto de la insulina  
35 en su inhibición de la gluconeogénesis hepática y normalmente es segregado por células alfa en los islotes pancreáticos como respuesta a la caída de los niveles de glucosa en sangre. La hormona se une a receptores específicos en células hepáticas que desencadenan la glucogenolisis y un aumento de la gluconeogénesis a través de sucesos mediados por AMPc. Esta respuesta genera glucosa (por ejemplo,

5

## 10

15

20

25

30

- 2 -

"Alquilo", así como los otros grupos que tienen el prefijo "alc", tales como alcoxi, alcanoilo y similares, se refieren a cadenas de carbono que pueden ser lineales, ramificadas o cíclicas, o combinaciones de las mismas, que contienen el número indicado de átomos de carbono. Si no se especifica número, se suponen 1 a 10 átomos de carbono para grupos alquilo lineales o ramificados.

5 Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares. Cicloalquilo es un subgrupo de alquilo; si no se especifican el número de átomos, se supone 3 a 10 átomos de carbono, formando 1 a 3 anillos carbocíclicos que están condensados. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, decahidronaftilo y similares.

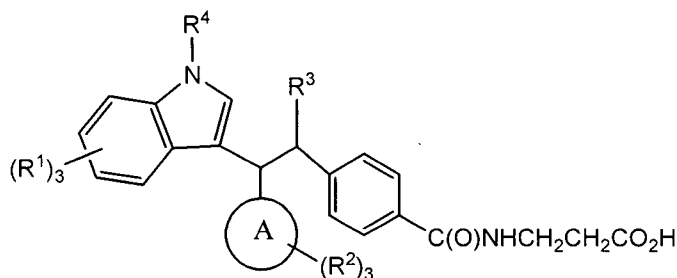
10 "Alquenilo" se refiere a cadenas de carbonos que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono y que pueden ser lineales o ramificadas o combinaciones de las mismas. Ejemplos de alquenilo incluyen vinilo, alilo, isopropenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-butenilo y similares.

15 "Ariilo" (Ar) se refiere a anillos aromáticos mono- y bicíclicos que contienen 6 a 12 átomos de carbono. Ejemplos de ariilo incluyen fenilo, naftilo, indenilo y similares. "Ariilo" también incluye anillos monocíclicos condensados con un grupo ariilo. Ejemplos incluyen tetrahidronaftilo, indanilo y similares.

"Halógeno" (Halo) incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula I:

20



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

25

el anillo A representa un grupo fenilo o naftilo;

cada  $R^1$  y  $R^2$  representa H o se selecciona del grupo consistente en halo, CN, OH,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^a$ ,  $\text{NR}^a\text{R}^b$ ,  $\text{S(O)}_p\text{R}^a$ , alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-10}$  o alcoxi  $\text{C}_{1-10}$ , estando las porciones alquilo y alquenilo de alquilo  $\text{C}_{1-10}$ , alquenilo  $\text{C}_{2-10}$  y alcoxi  $\text{C}_{1-10}$  opcionalmente sustituidas con 1-5 átomos de halo hasta perhalo; y además opcionalmente sustituidas con 1 grupo seleccionado de OH, oxo y alcoxi  $\text{C}_{1-6}$ ;

30

p representa 0, 1 ó 2;

cada  $R^a$  y  $R^b$  representa independientemente H o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con 1-5 átomos de halo hasta perhalo; y además opcionalmente sustituidos con 1 grupo seleccionado de OH, oxo y alcoxi  $C_{1-6}$ ;

5  $R^3$  representa alquilo  $C_{1-6}$  o alquenilo  $C_{2-6}$ , cada uno opcionalmente sustituido con 1-5 átomos de halo hasta perhalo y además opcionalmente sustituido con 1 grupo seleccionado de OH, oxo y alcoxi  $C_{1-6}$  y

$R^4$  representa H o alquilo  $C_{1-4}$  opcionalmente sustituido con átomos de halo 1-3 hasta perhalo y 1 anillo fenilo.

10 Un aspecto de la invención que es de interés se refiere a compuestos de fórmula I o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que el anillo A representa fenilo. En este aspecto de la invención, el resto de variables son como se definen originalmente con respecto a la fórmula I.

15 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a compuestos de fórmula I o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que el anillo A representa naftilo. En este aspecto de la invención, el resto de variables son como se definen originalmente con respecto a la fórmula I.

20 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a compuestos de fórmula I o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que cada  $R^1$  representa H o se selecciona del grupo consistente en halo seleccionado de fluoro y cloro;  $SCH_3$ ; CN, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ , estando las porciones alquilo y alquenilo de  $SCH_3$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$  y alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de fluoro. En este aspecto de la invención, el resto de variables son como se definen originalmente con respecto a la fórmula I.

25 Más particularmente, un aspecto de la invención que es de interés se refiere a compuestos de fórmula I o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que cada  $R^1$  representa H o se selecciona del grupo consistente en fluoro, cloro;  $SCH_3$ ; CN, alquilo  $C_{1-4}$  y  $OCH_3$ , estando las porciones alquilo de  $SCH_3$ , alquilo  $C_{1-4}$  y  $OCH_3$  opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de fluoro. En este aspecto de la invención, el resto de variables son como se definen originalmente con respecto a la fórmula I.

30 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a compuestos de fórmula I o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que cada  $R^2$  representa H o se selecciona del grupo consistente en halo seleccionado de fluoro y cloro;  $SCH_3$ ; CN, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ , estando las porciones alquilo y alquenilo de  $SCH_3$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$  y alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de fluoro. En este aspecto de la invención, el resto de variables son como se definen originalmente con respecto a la fórmula I.

35 Más particularmente, un aspecto de la invención que es de interés se refiere a compuestos de fórmula I o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que cada  $R^2$  representa H o se selecciona del grupo consistente en fluoro, cloro;  $SCH_3$ ; CN, alquilo  $C_{1-4}$  y  $OCH_3$ , estando las porciones alquilo de  $SCH_3$ , alquilo  $C_{1-4}$  y  $OCH_3$  opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de fluoro. En

este aspecto de la invención, el resto de variables son como se definen originalmente con respecto a la fórmula I.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a compuestos de fórmula I o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^3$  representa un miembro seleccionado del grupo consistente en:  $CH_3$ , etilo, n-propilo, n-, s- y t-butilo y alilo. En este aspecto de la invención, el resto de variables son como se definen originalmente con respecto a la fórmula I.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a compuestos de fórmula I o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que  $R^4$  se selecciona del grupo consistente en: H, Me, Et, n-propilo, n-butilo y bencilo. En este aspecto de la invención, el resto de variables son como se definen originalmente con respecto a la fórmula I.

Un subgrupo particular de compuestos que es de interés se refiere a compuestos de fórmula I o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

el anillo A representa un grupo fenilo o naftilo;

cada  $R^1$  y  $R^2$  representa H o se selecciona del grupo consistente en halo seleccionado de fluoro y cloro;  $SCH_3$ ; CN, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ , estando las porciones alquilo y alquenilo de  $SCH_3$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$  y alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de fluoro;

$R^3$  representa un miembro seleccionado del grupo consistente en:  $CH_3$ , etilo, n-propilo, n-, s- y t-butilo y alilo, y

$R^4$  se selecciona del grupo consistente en: H, Me, Et, n-propilo, n-butilo y bencilo. En este aspecto de la invención, el resto de variables son como se definen originalmente con respecto a la fórmula I.

Ejemplos de compuestos que están dentro de la invención descrita en la presente memoria se encuentran en las tablas y ejemplos contenidos en la presente memoria. También están incluidos sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en las tablas.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto como el descrito antes con respecto a la fórmula I en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para tratar diabetes mellitus tipo 2 en un paciente mamífero que necesite dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto como el descrito antes con respecto a la fórmula I en una cantidad que es eficaz para tratar diabetes mellitus tipo 2.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para retrasar el inicio de diabetes mellitus tipo 2 en un paciente mamífero que lo necesite, que comprende administrar al paciente un compuesto como el descrito antes de acuerdo con la fórmula I en una cantidad que es eficaz para retrasar el inicio de la diabetes mellitus tipo 2.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para tratar hiperglucemia, diabetes o resistencia a la insulina en un paciente mamífero que necesita dicho

tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto como el descrito antes de acuerdo con la fórmula I en una cantidad que es eficaz para tratar hiperglucemia, diabetes o resistencia a la insulina.

5 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para tratar diabetes mellitus no dependiente de la insulina en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz antidiabética de un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se ha descrito antes.

10 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para tratar obesidad en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto como el descrito antes de acuerdo con la fórmula I en una cantidad que es eficaz para tratar obesidad.

15 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para tratar síndrome X en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto como el descrito antes de acuerdo con la fórmula I en una cantidad que es eficaz para tratar síndrome X.

20 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para tratar un trastorno lipídico seleccionado del grupo consistente en dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL y altos niveles de LDL en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto como el descrito antes de acuerdo con la fórmula I en una cantidad que es eficaz para tratar dicho trastorno lipídico.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para tratar aterosclerosis en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto como el descrito antes de acuerdo con la fórmula I en una cantidad que es eficaz para tratar aterosclerosis.

25 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para tratar un estado patológico seleccionado del grupo consistente en: (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) 30 obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome X y otros estados patológicos en los que la resistencia a la insulina es un componente en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto como el descrito antes de acuerdo con la fórmula I en una cantidad que es eficaz para tratar dicho estado patológico.

35 Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para retrasar el inicio de un estado patológico seleccionado del grupo consistente en: (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos



niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome X y otros estados patológicos en los que la resistencia a la insulina es un componente en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al

5 paciente un compuesto como el descrito antes de acuerdo con la fórmula I en una cantidad que es eficaz para retrasar el inicio de dicho estado patológico.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para reducir el riesgo de desarrollár un estado patológico seleccionado del grupo consistente en: (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6)

10 dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome X y otros estados patológicos en los que la resistencia a la insulina es un componente en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende

15 administrar al paciente un compuesto como el descrito antes de acuerdo con la fórmula I en una cantidad que es eficaz para reducir el riesgo de desarrollar dicho estado patológico.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para tratar un estado patológico seleccionado del grupo consistente en:

(1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4)

20 obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9) hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome X y otros estados patológicos en los que la resistencia a la insulina es un componente en un paciente mamífero que necesita

25 dicho tratamiento,

que comprende administrar al paciente cantidades eficaces de un compuesto de fórmula I como se ha descrito antes y un compuesto seleccionado de la lista enumerada a continuación.

Compuestos de fórmula I que se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevencción/supresión o alivio de las enfermedades o estados patológicos para los cuales los

30 compuestos de fórmula I son útiles. Los citados otros fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad usada corrientemente para ello, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de fórmula I. Cuando se usa un compuesto de fórmula I de forma simultánea con uno o más fármacos diferentes, se prefiere una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto de Fórmula I. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención

35 incluyen aquellas que también contienen uno o más ingredientes activos adicionales, además de un compuesto de Fórmula I.

Ejemplos de otros ingredientes activos que se pueden combinar con un compuesto de fórmula I para el tratamiento o prevención de diabetes tipo 2 y el resto de estados patológicos descritos en la

presente memoria, bien administrados por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos:

- (a) agentes antiobesidad, tales como (1) secretagogos de la hormona del crecimiento, agonistas/antagonistas del receptor de secretagogo de la hormona del crecimiento tales como NN703, hexarelina, MK-0677, SM-130686, CP-424,391, L-692,429 y L-163,255 y tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.536.716 y 6.358.951, Solicitudes de patente de Estados Unidos números 2002/049196 y 2002/022637 y Solicitudes de patente PCT números WO 01/56592 y WO 02/32888; (2) inhibidores de proteína tirosina fosfatasa -1B (PTP-1B); (3) ligandos del receptor cannabinoide tales como antagonistas o agonistas inversos del receptor cannabinoide CB<sub>1</sub>, tales como rimonabant (Sanofi Synthelabo), AMT-251 y SR-14778 y SR 141716A (Sanofi Synthelabo), SLV-319 (Solvay), BAY 65-2520 (Bayer), y los descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.532.237, 4.973.587, 5.013.837, 5.081.122, 5.112.820, 5.292.736, 5.624.941, 6.028.084, Solicitudes de patente PCT números WO 96/33159, WO 98/33765, WO98/43636, WO98/43635, WO 01/09120, WO98/31227, WO98/41519, WO98/37061, WO00/10967, WO00/10968, WO97/29079, WO99/02499, WO 01/58869, WO 01/64632, WO 01/64633, WO 01/64634, W002/076949, WO 03/007887, WO 04/048317 y WO 05/000809; y solicitudes EPO números EP-658546, EP-656354, EP-576357; (4) agentes serotoninérgicos antiobesidad, tales como fenfluramina, dexfenfluramina, fentermina y sibutramina; (5) agonistas del receptor  $\beta$ 3-adrenérgico, tales como AD9677/TAK677 (Dainippon/Takeda), CL-316,243, SB 418790, BRL-37344, L-796568, BMS-196085, BRL-35135A, CGP12177A, BTA-243, Trecadrina, Zeneca D7114, SR 59119A y tales como los descritos en las solicitudes de patente de Estados Unidos números 5.705.515 y US 5.451.677 y publicaciones de patente PCT WO94/18161, WO95/29159, WO97/46556, WO98/04526 y WO98/32753, WO 01/74782 y WO 02/32897; (6) inhibidores de la lipasa pancreática tales como orlistat (Xenical®), Triton WR1339, RHC80267, lipstatina, tetrahidrolipstatina, teasaponina, dietilumbeliferil fosfato y los descritos en la solicitud de patente PCT número WO 01/77094; (7) antagonistas del neuropéptido Y1, tales como BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A y los descritos en la patente de Estados Unidos número 6.001.836 y Publicación de patente PCT números WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173 y WO 01/89528; (8) antagonistas del neuropéptido Y5 tales como GW-569180A, GW-594884A, GW-587081X, GW-548118X, FR226928, FR 240662, FR252384, 1229U91, GI-264879A, CGP71683A, LY-377897, PD-160170, SR-120562A, SR-120819A y JCF-104 y los descritos en las patentes de Estados Unidos números 6.057.335; 6.043.246; 6.140.354; 6.166.038; 6.180.653; 6.191.160; 6.313.298; 6.335.345; 6.337.332; 6.326.375; 6.329.395; 6.340.683; 6.388.077; 6.462.053; 6.649.624; y 6.723.847, incorporadas como referencia en su totalidad; patentes europeas números EP-01010691b y EP-01044970; y publicaciones de patente Internacional PCT números WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 98/24768; WO 98/25907; WO 98/25908; WO 98/27063, WO 98/47505; WO 98/40356; WO 99/15516; WO 99/27965; WO 00/64880, WO 00/68197, WO 00/69849, WO 01/09120, WO 01/14376; WO 01/85714, WO 01/85730, WO 01/07409, WO 01/02379, WO 01/02379, WO 01/23388, WO 01/23389, WO 01/44201, WO 01/62737, WO 01/62738, WO

- 01/09120, WO 02/22592, WO 0248152 y WO 02/49648; WO 02/094825; WO 03/014083; WO 03/10191; WO 03/092889; WO 04/002986; y WO 04/031175; (9) antagonistas del receptor de hormona concentradora de melanina (MCH), tales como los descritos en los documentos WO 01/21577 y WO 01/21169; (10) antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina 1 (MCH1R), tales como T-226296 (Takeda) y los descritos en las solicitudes de patente PCT números WO 01/82925, WO 01/87834, WO 02/051809, WO 02/06245, WO 02/076929, WO 02/076947, WO 02/04433, WO 02/51809, WO 02/083134, WO 02/094799, WO 03/004027 y solicitudes de patente japonesa números JP 13226269 y JP 2004-139909; (11) antagonistas del receptor de la hormona concentradora de melanina 2 (MCH2R); (12) antagonistas del receptor de orexina-1, tales como SB-334867-A y los descritos en las solicitudes de patente PCT números WO 01/96302, WO 01/68609, WO 02/51232 y WO 02/51838; (13) inhibidores de la recaptación de serotonina tales como fluoxetina, paroxetina y sertralina y los descritos en la solicitud de patente de Estados Unidos número 6.365.633 y solicitudes de patente PCT números WO 01/27060 y WO 01/162341; (14) agonistas de melanocortina, tales como Melanotan II, CHIR86036 (Chiron), ME-10142 y ME-10145 (Melacure), CHIR86036 (Chiron); PT-141 y PT-14 (Palatin); (15) otros agonistas de MC4R (receptor de melanocortina 4), tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos números 6.410.548; 6.294.534; 6.350.760; 6.458.790; 6.472.398; 6.376.509; y 6.818.658; publicación de patente de Estados Unidos número US2002/0137664; US2003/0236262; US2004/009751; US2004/0092501; y Solicitudes de patente PCT números WO 99/64002; WO 00/74679; WO 01/70708; WO 01/70337; WO 01/74844; WO 01/91752; WO 01/991752; WO 02/15909; WO 02/059095; WO 02/059107; WO 02/059108; WO 02/059117; WO 02/067869; WO 02/068387; WO 02/068388; WO 02/067869; WO 02/11715; WO 02/12166; WO 02/12178; WO 03/007949; WO 03/009847; WO 04/024720; WO 04/078716; WO 04/078717; WO 04/087159; WO 04/089307; y WO 05/009950; (16) agonistas 5HT-2; (17) agonistas 5HT2C (receptor de serotonina 2C), tales como BVT933, DPCA37215, WAY161503, R-1065 y los descritos en la patente de Estados Unidos número 3.914.250 y Solicitudes de patente PCT números WO 02/36596, WO 02/48124, WO 02/10169, WO 01/66548, WO 02/44152, WO 02/51844, WO 02/40456 y WO 02/40457; (18) antagonistas de galanina; (19) agonistas CCK; (20) agonistas CCK-1 (colecistoquinina -A), tales como AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 y SR146131 y los descritos en la patente de Estados Unidos número 5.739.106; (21) agonistas de GLP-1; (22) agonistas de la hormona liberadora de corticotropina; (23) moduladores del receptor de la histamina -3 (H3); (24) antagonistas/agonistas inversos del receptor de la histamina-3 (H3), tales como hioperamida, N-(4-pentenil)carbamato de 3-(1H-imidazol-4-il)propilo, clobenpropit, yodofenpropit, imoproxifan, GT2394 (Gliatech) y los descritos en la solicitud PCT WO 02/15905 y O-[3-(1H-imidazol-4-il)propanol]-carbamatos (Kiec-Kononowicz, K. et al., Pharmazie, 55:349-55 (2000)), antagonistas del receptor H3 de la histamina que contienen piperidina (Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32 (2001)), derivados de benzofenona y compuestos relacionados (Sasse, A. et al., Arch. Pharm.(Weinheim) 334:45-52 (2001)), N-fenilcarbamatos sustituidos (Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6 (2000)) y derivados de proxifan (Sasse, A. et al., J. Med. Chem., 43:3335-43 (2000)); (25) inhibidores de  $\beta$ -hidroxisteroide deshidrogenasa-1 ( $\beta$ -HSD-1); (26) inhibidores de PDE (fosfodiesterasa), tales como teofilina,

- pentoxifilina, zaprinast, sildenafil, amrinona, milrinona, cilostamida, rolipram y cilomilast; (27) inhibidores de fosfodiesterasa-3B (PDE3B); (28) inhibidores del transporte de NE (norepinefrina), tales como GW 320659, despiramina, talsupram y nomifensina; (29) antagonistas del receptor de ghrelin, tales como los descritos en las solicitudes de patente PCT números WO 01/87335 y WO 02/08250; (30)
- 5 leptina, incluyendo leptina humana recombinante (PEG-OB, Hoffman La Roche) y leptina humana metionilo recombinante (Amgen); (31) derivados de leptina, tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.552.524, 5.552.523, 5.552.522, 5.521.283 y las publicaciones internacionales PCT números WO 96/23513, WO 96/23514, WO 96/23515, WO 96/23516, WO 96/23517, WO 96/23518, WO 96/23519 y WO 96/23520; (32) otros agonistas de BRS3 (receptor de bombesina subtipo
- 10 3) tales como [D-Phe6,beta-Ala11,Phe13,Nle14]Bn(6-14) y [D-Phe6,Phe13]Bn(6-13)propilamida y los compuestos descritos en Pept. Sci. 2002 Aug; 8(8): 461-75); (33) CNTF (factores neurotróficos ciliares) tales como GI-181771 (Glaxo-SmithKline), SR146131 (Sanofi Synthelabo), butabindida, PD170,292 y PD 149164 (Pfizer); (34) derivados de CNTF, tales como axokinea(Regeneron) y los descritos en las solicitudes de patente PCT números WO 94/09134, WO 98/22128 y WO 99/43813; (35) inhibidores de la
- 15 recaptación de monoamina, tales como sibutramina y los descritos en las patentes de Estados Unidos números 4.746.680, 4.806.570 y 5.436.272, publicación de patente de Estados Unidos número 2002/0006964 y solicitudes de patente PCT números WO 01/27068 y WO 01/62341; (36) activadores de UCP-1 (proteína no acoplada -1), 2 ó 3, tales como ácido fitánico, ácido 4-[(E)-2-(5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naptalenil)-1-propenil]benzoico (TTNPB), ácido retinoico y los descritos en la
- 20 solicitud de patente PCT número. WO 99/00123; (37) agonistas de la hormona tiroidea  $\beta$ , tales como KB-2611 (KaroBioBMS) y los descritos en la solicitud de patente PCT número WO 02/15845 y la solicitud de patente japonesa número JP 2000256190; (38) inhibidores de FAS (ácido graso sintasa), tales como Cerulenin y C75; (39) inhibidores de DGAT1 (diacilglicerol aciltransferasa 1); (40) inhibidores de DGAT2 (diacilglicerol aciltransferasa 2); (41) inhibidores de ACC2 (acetil-CoA carboxilasa-2); (42)
- 25 antagonistas de glucocorticoides; (43) acil-estrógenos tales como oleoil-estrone, descrita en del Mar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001); (44) inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DP-IV), tales como isoleucina tiazolidida, valina pirrolidida, NVP-DPP728, LAF237, P93/01, TSL 225, TMC-2A/2B/2C, FE 999011, P9310/K364, VIP 0177, SDZ 274-444 y sitagliptina; y los compuestos descritos en la patente de Estados Unidos número US 6.699.871, que se incorpora en la presente memoria como
- 30 referencia; y las solicitudes de patente internacional números WO 03/004498; WO 03/004496; EP 1 258 476; WO 02/083128; WO 02/062764; WO 03/000250; WO 03/002530; WO 03/002531; WO 03/002553; WO 03/002593; WO 03/000180; y WO 03/000181; (46) inhibidores del transportador de dicarboxilato; (47) inhibidores del transportador de glucosa; (48) inhibidores del transportador de fosfato; (49) Metformina (Glucophage®); y (50) Topiramato (Topimax®); y (50) péptido YY, PYY 3-36, análogos del
- 35 péptido YY, derivados y fragmentos tales como BIM-43073D, BIM-43004C (Olitvak, D.A. et al., Dig. Dis. Sci. 44(3):643-48 (1999)) y los descritos en las patentes US 5.026.685, US 5.604.203, US 5.574.010, US 5. 696.093, US 5.936.092, US 6.046.162, US 6.046.167, US 6.093.692, US 6.225.445, US 5.604.203, US 4.002.531, US 4.179.337, US 5.122.614, US 5.349.052, US 5.552.520, US 6.127.355, WO 95/06058,

WO 98/32466, WO 03/026591, WO 03/057235, WO 03/027637 y WO 2004/066966, que se incorporan en la presente memoria como referencia; (51) agonistas del receptor del neuropéptido Y2 (NPY2) tales como NPY3-36, N acetil [Leu(28,31)] NPY 24-36, TASP-V y ciclo-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY; (52) agonistas del neuropéptido Y4 (NPY4) tales como péptido pancreático (PP) como se describe en Batterham et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 88:3989-3992 (2003) y otros agonistas Y4 tales como 1229U91; (54) inhibidores de ciclooxigenasa-2 tales como etoricoxib, celecoxib, valdecoxib, parecoxib, lumiracoxib, BMS347070, tiracoxib o JTE522, ABT963, CS502 y GW406381 y sus sales farmacéuticamente aceptables; (55) antagonistas del neuropéptido Y1 (NPY1) tales como BIBP3226, J-115814, BIBO 3304, LY-357897, CP-671906, GI-264879A y los descritos en la patente de Estados Unidos número 6.001.836; y solicitudes de patente PCT números WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173 y WO 01/89528; (56) Antagonistas opioides tales como nalmefeno (Revex ®), 3-metoxinaltrexona, naloxona, naltrexona y los descritos en: solicitud PCT n° WO 00/21509; (57) inhibidores de 11 $\beta$  HSD-1 (11-beta hidroxí esteroide deshidrogenasa tipo 1) tales como BVT 3498, BVT 2733 y los descritos en los documentos WO 01/90091, WO 01/90090, WO 01/90092 y la patente de Estados Unidos n° US 6.730.690 y la publicación US n° US 2004-0133011, que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad; y (58) aminorex; (59) anfecloral; (60) anfetamina; (61) benzfetamina; (62) clorfentermina; (63) clobenzorex; (64) cloforex; (65) clominorex; (66) clortermina; (67) ciclexedrina; (68) dextroanfetamina; (69) difemetoxidina, (70) N-etil-anfetamina; (71) fenbutrazato; (72) fenisorex; (73) fenproporex; (74) fludorex; (75) fluminorex; (76) furfurilmetilanfetamina; (77) levamfetamina; (78) levofacetoperano; (79) mefenorex; (80) metanfepramona; (81) metanfetamina; (82) norpseudofedrina; (83) pentorex; (84) fendimetrazina; (85) fenmetrazina; (86) picilorex; (87) fitofarm 57; (88) zonisamida, (89) neuromedina U y sus análogos o derivados, (90) oxintomodulina y sus análogos o derivados, (91) antagonistas del receptor de neuroquinina-1 (antagonistas NK-1) tales como los compuestos descritos en: patentes de Estados Unidos números 5.162.339, 5.232.929, 5.242.930, 5.373.003, 5.387.595, 5.459.270, 5.494.926, 5.496.833 y 5.637.699; y (92) Qnexa; y

(e) agentes para dejar de fumar, tales como un agonista de la nicotina o un agonista parcial de la nicotina tal como vareniclina, o un inhibidor de la monoamina oxidasa (MAOI), u otro ingrediente activo que demuestre eficacia en ayudar a dejar el consumo de tabaco, por ejemplo, un antidepresivo tal como bupropiona, doxepina, ornortriptilina; o un ansiolítico tal como buspirona o clonidina.

Compuestos específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: simvastatina, mevastatina, ezetimiba, atorvastatina, sitagliptina, metformina, sibutramina, orlistat, Qnexa, topiramato, naltrexona, bupropiona, fentermina y losartan, losartan con hidroclorotiazida. Antagonistas/agonistas inversos de CB1 específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: los descritos en el documento WO03/077847, incluyendo: *N*-[3-(4-clorofenil)-2(*S*)-fenil-1(*S*)-metilpropil]-2-(4-trifluorometil-2-pirimidilo)-2-metilpropanamida, *N*-[3-(4-clorofenil)-2-(3-cianofenil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridilo)-2-metilpropanamida, *N*-[3-(4-

clorofenil)-2-(5-cloro-3-piridil)-1-metilpropil]-2-(5-trifluorometil-2-piridiloxi)-2-metilpropanamida y sus sales farmacéuticamente aceptables; además de los del documento WO05/000809, que incluyen los siguientes: 3-{1-[bis(4-clorofenil)metil]azetidin-3-iliden}-3-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanonitrilo, 1-{1-[1-(4-clorofenil)pentil]azetidin-3-il}-1-(3,5-difluorofenil)-2-metilpropan-2-ol.

5 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-hidroxi-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo, 3-((S)-(4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo, 3-((4-clorofenil){3-[1-(3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo, 3-((1S)-1-{1-[(S)-(3-cianofenil)(4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(4H-1,2,4-triazol-10 4-il)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo y 5-((4-clorofenil){3-[(1S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)tiofeno-3-carbonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables; así como: 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)benzonitrilo, 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il}metil)benzonitrilo, 3-[(S)-(3-{(1S)-15 1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fluorofenil]-2-fluoro-2-metilpropil}azetidin-1-il)(4-clorofenil)metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(4-cianofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il}metil)benzonitrilo, 3-[(S)-(3-{(1S)-1-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-fluorofenil]-2-fluoro-2-metilpropil}azetidin-1-il)(4-cianofenil)metil]benzonitrilo, 3-[(S)-(4-cianofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il}metil)benzonitrilo, 3-[(S)-(4-clorofenil)(3-{(1S)-2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il}metil)benzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cianofenil)[3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]-metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-1H-tetrazol, 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-1-metil-1H-tetrazol, 5-(3-{1-[1-(difenilmetil)azetidin-3-il]-2-fluoro-2-metilpropil}-5-fluorofenil)-2-metil-2H-tetrazol, 3-[(4-clorofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il}metil)benzonitrilo, 3-[(4-clorofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il}metil)benzonitrilo, 3-[(4-cianofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il}metil)benzonitrilo, 3-[(4-cianofenil)(3-{2-fluoro-1-[3-fluoro-5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)fenil]-2-metilpropil}azetidin-1-il}metil)benzonitrilo, 5-{3-[(S)-{3-[(1S)-1-(3-bromo-5-fluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}(4-clorofenil)metil]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-clorofenil)[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cianofenil)[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-cianofenil)[3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1S)-1-(1-{(S)-(4-clorofenil)[3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-((1S)-1-{1-[(S)-[3-(5-amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil](4-clorofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo, 3-((1S)-1-{1-[(S)-[3-(5-

el

amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil](4-cianofenil)metil]azetidin-3-il}-2-fluoro-2-metilpropil)-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1*S*)-1-(1-{(*S*)-(4-cianofenil)[3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 3-[(1*S*)-1-(1-{(*S*)-(4-clorofenil)[3-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil}azetidin-3-il)-2-fluoro-2-metilpropil]-5-fluorobenzonitrilo, 5-[3-{(*S*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona, 5-[3-{(*S*)-(4-clorofenil){3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}metil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ona, 4-{(*S*)-{3-[(1*S*)-1-(3,5-difluorofenil)-2-fluoro-2-metilpropil]azetidin-1-il}[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]metil}-benzonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Antagonistas específicos de NPY5 de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: 3-oxo-N-(5-fenil-2-pirazinil)-espiro[isobenzofurano-1(3*H*),4'-piperidina]-1'-carboxamida, 3-oxo-N-(7-trifluorometilpirido[3,2-*b*]piridin-2-il)espiro-[isobenzofurano-1(3*H*),4'-piperidina]-1'-carboxamida, N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro-[isobenzofurano-1(3*H*),4'-piperidina]-1'-carboxamida, trans-3'-oxo-N-(5-fenil-2-pirimidinil)espiro[ciclohexano-1,1'(3'*H*)-isobenzofurano]-4-carboxamida, trans-3'-oxo-N-[1-(3-quinolil)-4-imidazolil]espiro[ciclohexano-1,1'(3'*H*)-isobenzofurano]-4-carboxamida, trans-3-oxo-N-(5-fenil-2-pirazinil)espiro[4-azaisobenzofurano-1(3*H*),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-N-[5-(3-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro[5-azaisobenzofurano-1(3*H*),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-N-[5-(2-fluorofenil)-2-pirimidinil]-3-oxoespiro[5-azaisobenzofurano-1(3*H*),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-N-[1-(3,5-difluorofenil)-4-imidazolil]-3-oxoespiro[7-azaisobenzofurano-1(3*H*),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-3-oxo-N-(1-fenil-4-pirazolil)espiro[4-azaisobenzofurano-1(3*H*),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-N-[1-(2-fluorofenil)-3-pirazolil]-3-oxoespiro[6-azaisobenzofurano-1(3*H*),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-3-oxo-N-(1-fenil-3-pirazolil)espiro[6-azaisobenzofurano-1(3*H*),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida, trans-3-oxo-N-(2-fenil-1,2,3-triazol-4-il)espiro[6-azaisobenzofurano-1(3*H*),1'-ciclohexano]-4'-carboxamida y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Inhibidores de ACC-1/2 específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: 1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-6-(1*H*-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; pivalato de (5-{1'-[(4,8-dimetoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}-2*H*-tetrazol-2-il)metilo; ácido 5-{1'-[(8-ciclopropil-4-metoxiquinolin-2-il)carbonil]-4-oxoespiro[croman-2,4'-piperidin]-6-il}nicotínico; 1'-(8-metoxi-4-morfolin-4-il-2-naftoil)-6-(1*H*-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; y 1'-[(4-etoxi-8-etilquinolin-2-il)carbonil]-6-(1*H*-tetrazol-5-il)espiro[croman-2,4'-piperidin]-4-ona; y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Compuestos antagonistas de MCH1R específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: 1-{4-[(1-etilazetidin-3-il)oxi]fenil}-4-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2(1*H*)-ona, 4-[(4-fluorobencil)oxi]-1-{4-[(1-isopropilazetidin-3-il)oxi]fenil}piridin-2(1*H*)-ona, 1-[4-(azetidin-3-iloxi)fenil]-4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]piridin-2(1*H*)-ona, 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{4-[(1-etilazetidin-3-il)oxi]fenil}piridin-2(1*H*)-ona, 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-1-{4-[(1-propilazetidin-3-il)oxi]fenil}piridin-2(1*H*)-ona y 4-[(5-cloropiridin-2-

il)metoxi]-1-(4-{[(2S)-1-etilazetidin-2-il]metoxi}fenil)piridin-2(1H)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Inhibidores de DP-IV específicos para uso en combinación con un compuesto de la presente invención se seleccionan de 7-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina. En particular, el compuesto de fórmula I se combina favorablemente con 7-[(3R)-3-amino-4-(2,4,5-trifluorofenil)butanoil]-3-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,2,4-triazolo[4,3-a]pirazina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Antagonistas/agonistas inversos de H3 (histamina H3) específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: los descritos en el documento WO05/077905, incluyendo: 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-etilpirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-metilpirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 2-etil-3-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 2-metil-3-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2,5-dimetil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-metil-5-trifluorometil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-5-metoxi-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-5-fluoro-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-7-fluoro-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-6-metoxi-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-6-fluoro-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-8-fluoro-2-metil-4(3H)-quinazolinona, 3-{4-[(1-ciclopentil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-metilpirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)oxi]fenil}-6-fluoro-2-metilpirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, 3-{4-[(1-ciclobutil-4-piperidinil)oxi]fenil}-2-etilpirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-metoxi-2-metil-3-{4-[3-(1-piperidinil)propoxi]fenil}pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-metoxi-2-metil-3-{4-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]fenil}pirido[3,4-d]pirimidin-4(3H)-ona, 2,5-dimetil-3-{4-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]fenil}-4(3H)-quinazolinona, 2-metil-3-{4-[3-(1-pirrolidinil)propoxi]fenil}-5-trifluorometil-4(3H)-quinazolinona, 5-fluoro-2-metil-3-{4-[3-(1-piperidinil)propoxi]fenil}-4(3H)-quinazolinona, 6-metoxi-2-metil-3-{4-[3-(1-piperidinil)propoxi]fenil}-4(3H)-quinazolinona, 5-metoxi-2-metil-3-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona, 7-metoxi-2-metil-3-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona, 2-metil-3-(4-{3-[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]propoxi}fenil)pirido[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 5-fluoro-2-metil-3-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona, 2-metil-3-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)pirido[4,3-d]pirimidin-4(3H)-ona, 6-metoxi-2-metil-3-(4-{3-[(2R)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona, 6-metoxi-2-metil-3-(4-{3-[(2S)-2-metilpirrolidin-1-il]propoxi}fenil)-4(3H)-quinazolinona y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Agonistas de CCK1R específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen: ácido 3-(4-{[1-(3-etoxifenil)-2-(4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}-1-piperazinil)-1-naftoico; ácido 3-(4-{[1-(3-etoxifenil)-2-(2-fluoro-4-metilfenil)-1H-imidazol-4-il]carbonil}-1-piperazinil)-1-naftoico; ácido 3-(4-{[1-(3-etoxifenil)-2-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-

il]carbonil}-1-piperazinil)-1-naftoico; ácido 3-(4-{[1-(3-etoxifenil)-2-(2,4-difluorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]carbonil}-1-piperazinil)-1-naftoico; y ácido 3-(4-{[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-il]carbonil}-1-piperazinil)-1-naftoico; y sus sales farmacéuticamente aceptables. Agonistas de MC4R específicos de uso en combinación con un compuesto de la presente

- 5 invención incluyen: 1) (5*S*)-1'-{[(3*R*,4*R*)-1-*terc*-butil-3-(2,3,4-trifluorofenil)piperidin-4-il]carbonil}-3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)etil]-5*H*-espiro[furo[3,4-*b*]piridin-7,4'-piperidina]; 2) (5*R*)-1'-{[(3*R*,4*R*)-1-*terc*-butil-3-(2,3,4-trifluorofenil)-piperidin-4-il]carbonil}-3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)etil]-5*H*-espiro[furo[3,4-*b*]piridin-7,4'-piperidina]; 3) 2-(1'-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3-cloro-2-metil-5*H*-espiro[furo[3,4-*b*]piridin-7,4'-piperidin]-5-il)-2-metilpropanonitrilo; 4) 1'-{[(3*S*,4*R*)-1-*terc*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)etil]-5*H*-espiro[furo[3,4-*b*]piridin-7,4'-piperidina]; 5) *N*-[(3*R*,4*R*)-3-(3-cloro-2-metil-5-[1-metil-1-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)etil]-1'*H*,5*H*-espiro[furo[3,4-*b*]piridin-7,4'-piperidin]-1'-il]carbonil)-4-(2,4-difluorofenil)-ciclopentil]-*N*-metiltetrahidro-2*H*-piran-4-amina; 6) 2-[3-cloro-1'-{(1*R*,2*R*)-2-(2,4-difluorofenil)-4-[metil(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)amino]-ciclopentil}-carbonil)-2-metil-5*H*-espiro[furo[3,4-*b*]piridin-7,4'-piperidin]-5-il]-2-metil-propano-nitrilo; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, se pueden emplear favorablemente antagonistas del receptor de neuroquinina-1 (NK-1) en combinación con un compuesto de la presente invención. Antagonistas del receptor NK-1 de uso en la presente invención se describen con detalle en la técnica. Antagonistas del receptor de neuroquinina-1 específicos de uso en la presente invención incluyen: (±)-(2*R*3*R*,2*S*3*S*)-*N*-{[2-ciclopropoxi-5-(trifluorometoxi)-fenil]metil}-2-fenilpiperidin-3-amina; 2-(*R*)-(1-(*R*)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(*S*)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1*H*,4*H*-1,2,4-triazolo)metil)morfolina; aperpitant; CJ17493; GW597599; GW679769; R673; RO67319; R1124; R1204; SSR146977; SSR240600; T-2328; y T2763; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de otros

25 agentes antiobesidad que se pueden emplear en combinación con un compuesto de fórmula I se describen en "Patent focus on new anti-obesity agents," Exp. Opin. Ther. Patents, 10: 819-831 (2000); "Novel anti-obesity drugs," Exp. Opin. Invest. Drugs, 9: 1317-1326 (2000); y "Recent advances in feeding suppressing agents: potential therapeutic strategy for the treatment of obesity," Exp. Opin. Ther. Patents, 11: 1677-1692 (2001). La función del neuropéptido Y en la obesidad se describe en Exp. Opin. Invest. Drugs, 9: 1327-1346 (2000). Los ligandos del receptor cannabinoide se describen en Exp. Opin. Invest. Drugs, 9: 1553-1571 (2000).

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para tratar un estado patológico seleccionado del grupo consistente en hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperglucemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente

35 mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula I como se ha descrito antes y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

gcl

Más particularmente, otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para tratar un estado patológico seleccionado del grupo consistente en hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al

5 paciente cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula I como se ha descrito antes y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

Incluso más particularmente, otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para tratar un estado patológico seleccionado del grupo consistente en hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y

10 dislipidemia, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar al paciente cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula I como se ha descrito antes y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en el que el inhibidor de la HMG CoA reductasa es una estatina seleccionada del grupo consistente en lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, ZD-4522 y rivastatina.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para reducir el riesgo de desarrollar un estado patológico seleccionado del grupo consistente en hipercolesterolemia, aterosclerosis, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia y dislipidemia y las secuelas de tales estados patológicos que comprende administrar a un paciente

15 mamífero que necesita dicho tratamiento cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula I como se ha descrito antes y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para retrasar el inicio, o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula I como se ha descrito antes y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Más particularmente, otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para retrasar el inicio, o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula I como se ha descrito antes y un inhibidor de la

25 HMG-CoA reductasa, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

Incluso más particularmente, otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para retrasar el inicio, o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula I como se ha descrito antes y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina seleccionada del

30 grupo consistente en: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, itavastatina, ZD-4522 y rivastatina.

Todavía incluso más particularmente, otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para retrasar el inicio, o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un

paciente humano que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula I como se ha descrito antes y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, en el que el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es simvastatina.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para retrasar el inicio, o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula I como se ha descrito antes y un inhibidor de absorción de colesterol.

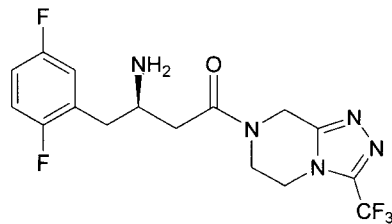
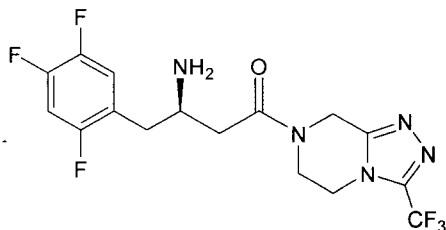
Más particularmente, otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para retrasar el inicio, o reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis en un paciente humano que necesite dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula I como se ha descrito antes y un inhibidor de absorción de colesterol, en el que el inhibidor de la absorción de colesterol es ezetimibe.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para retrasar el inicio, o reducir el riesgo de desarrollar otras enfermedades y estados patológicos citados antes, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho mamífero cantidades eficaces de un compuesto de fórmula I como se ha descrito antes y un inhibidor de la absorción de colesterol.

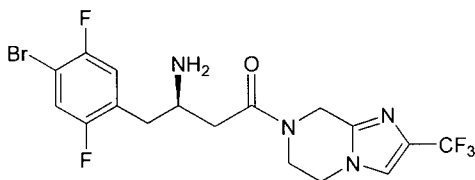
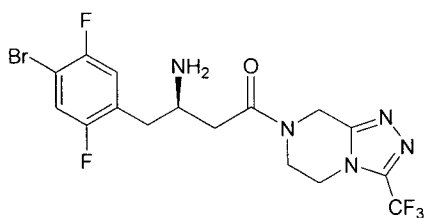
Más particularmente, otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a un procedimiento para retrasar el inicio, o reducir el riesgo de desarrollar otras enfermedades y estados patológicos citados antes, en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho mamífero cantidades eficaces de un compuesto de fórmula I como se ha descrito antes y un inhibidor de la absorción de colesterol, en el que el inhibidor de la absorción de colesterol es ezetimibe.

Otro aspecto de la invención que es de interés se refiere a una composición farmacéutica que comprende (1) un compuesto de fórmula I como se ha descrito antes; (2) un compuesto seleccionado de la lista proporcionada antes en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica que es de interés está compuesta por un compuesto de fórmula I como se describe en la presente memoria, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en combinación con un inhibidor de DPP-IV seleccionado del grupo consistente en:



Ep6



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Isómeros Ópticos - Diastereoisómeros - Isómeros Geométricos - Tautómeros

Muchos de los compuestos de fórmula I contienen uno o más centros asimétricos y así se presentan como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoisoméricas y diastereoisómeros individuales. La presente invención incluye todas las citadas formas isoméricas de los compuestos, en forma pura así como en mezclas.

Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefinicos y, a no ser que se especifique de otro modo, se pretende que incluyan ambos isómeros geométricos E y Z.

Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, denominándose tautómeros. Dicho ejemplo puede ser una cetona y su forma enol conocidos como tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales así como las mezclas de los mismos están incluidos en los compuestos de Fórmula I.

#### Sales y Solvatos

Están incluidos en la presente invención las sales y solvatos de los compuestos de fórmula I. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos sustancialmente no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos, así como las sales que se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables. Sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, cinc y similares. En particular, se prefieren las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, pueden preferirse sales de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos

incluyen los ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, canfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Se prefieren de forma particular los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

Los solvatos que se usan en la presente memoria se refieren a un compuesto de fórmula I o una de sus sales, en asociación con un disolvente tal como agua. Ejemplos representativos incluyen hidratos, hemihidratos, trihidratos y similares.

Se pretende que las referencias a los compuestos de Fórmula I incluyan las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Esta invención se refiere a un procedimiento para inhibir la actividad de glucagón antagonizando el receptor de glucagón, reduciendo de este modo la velocidad de gluconeogénesis y glucogenolisis y la concentración de glucosa en plasma.

Los compuestos de fórmula I se pueden usar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de estados de enfermedad en mamíferos asociados con niveles elevados de glucosa, que comprenden combinar el compuesto de fórmula I con los materiales vehículo para proporcionar el medicamento.

#### Intervalos de dosis

La dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula I variará, naturalmente, con la naturaleza o intensidad del estado patológico que se trate, el compuesto particular seleccionado y su vía de administración. También variará de acuerdo con la edad, peso y respuesta del paciente particular. En general, la dosis diaria varía en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal, con preferencia de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg y, más preferiblemente de 0,1 a 10 mg por kg, en dosis únicas o divididas. Puede ser necesario el uso de dosis que estén fuera de estos límites en algunos casos. Los términos "cantidad eficaz", "cantidad eficaz antidiabética" y los otros términos que aparecen en la solicitud para referirse a la cantidad del compuesto que se va a usar se refieren a los intervalos de dosis proporcionados, considerando cualquier variación necesaria fuera de estos intervalos, como se determinará por un médico experto.

Dosis representativas de compuestos de fórmula I, así como de sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, para adultos varían de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,0 g por día, preferiblemente aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, en dosis únicas o divididas. Ejemplos de dosis adecuadas incluyen 0,1mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 1000 mg y dosis similares. Dosis representativas de compuestos usados en combinación con los compuestos de fórmula I son conocidas, o su determinación está dentro de la destreza del experto en la técnica, considerando la descripción proporcionada en la presente memoria.

Cuando se emplea administración oral o intravenosa, un intervalo de dosis representativo varía de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg (preferiblemente de 0,01 mg a aproximadamente 10 mg) de un compuesto de Fórmula I por kg de peso corporal y día y, más preferiblemente, aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg de un compuesto de fórmula I por kg de peso corporal por día.

Cuando se usa en combinación con otros agentes, las dosis indicadas antes para obtener un efecto antagonista del glucagón se proporcionan junto con la dosis habitual del otro medicamento. Por ejemplo, cuando se incluye un inhibidor de DPP-IV tal como los descritos en la patente de Estados Unidos nº 6.699.871B1, el inhibidor de DPP-IV se puede usar en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 250 mg y, en particular, de aproximadamente 50 mg o aproximadamente 100 mg administrados en dosis diarias únicas o en dosis divididas según sea apropiado. De igual forma, cuando el efecto antagonista del receptor de glucagón se usa en combinación con un antagonista/agonista inverso de CB1, el antagonista/agonista inverso de CB1 se puede usar en una cantidad que varía desde tan solo aproximadamente 0,1 mg hasta tanto como aproximadamente 1000 mg, más particularmente, en una cantidad que varía de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 100 mg e, incluso más particularmente, en una cantidad de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 10 mg, administrada en dosis diarias únicas o en dosis divididas según sea apropiado. Ejemplos de dosis de antagonista/agonista inverso de CB1 incluyen 1mg, 2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7mg, 8mg, 9mg y 10mg.

#### Composiciones farmacéuticas

Como se ha citado antes, la composición farmacéutica comprende un compuesto de Fórmula I o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "composición" incluye un producto que comprende el ingrediente(s) activo (excipientes farmacéuticamente aceptables) que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de dos o más ingredientes cualesquiera, o de la disociación de dos o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones entre ingredientes. Con preferencia, la composición está formada por un compuesto de fórmula I en una cantidad que es eficaz para tratar, prevenir o retrasar el inicio de diabetes mellitus tipo 2, en combinación con el vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se puede emplear cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, en especial un ser humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se pueden emplear las vías oral, tópica, rectal, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Ejemplos de formas de dosificación incluyen comprimidos, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles y similares, siendo los comprimidos orales los preferidos.

En la preparación de composiciones orales, se puede emplear cualquier medio farmacéutico habitual, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes,

conservantes, colorantes y similares, en el caso de líquidos orales, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, ligantes, disgregantes y similares en el caso de sólidos orales, por ejemplo polvos, cápsulas y comprimidos. Se prefieren las preparaciones orales sólidas. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas de dosis unitaria orales más ventajosas. Si se desea, los comprimidos se pueden revestir por técnicas acuosas o no acuosas convencionales.

Además de las formas de dosificación comunes expuestas antes, los compuestos de Fórmula I se pueden administrar también por medio de liberación controlada y/o dispositivos de liberación tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos números 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 3.630.200 y 4.008.719.

Composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos que contiene cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como un polvo o gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión aceite en agua o una emulsión agua en aceite. Tales composiciones se pueden preparar por cualquier proceso farmacéutico aceptable. Tales procedimientos incluyen todos la etapa de combinar el ingrediente(s) activo(s) con los componentes vehículo. En general, las composiciones se preparan mezclando de forma uniforme e íntima el ingrediente(s) activo(s) con un componente vehículo líquido o sólido finamente dividido y, si fuera necesario, manipulando la mezcla hasta la forma de producto deseada. Por ejemplo, se puede preparar un comprimido por compresión o moldeo. Los comprimidos preparados por compresión se pueden preparar comprimiendo polvo o granulado fluido, que contiene el ingrediente(s) activo(s) opcionalmente mezclado con uno o más excipientes, por ejemplo, ligantes, lubricantes, diluyentes, tensioactivos y dispersantes. Los comprimidos preparados por moldeo se pueden preparar moldeando una mezcla del compuesto en polvo humectada con un líquido inerte. Lo deseable es que cada comprimido pueda contener, por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,0 g del ingrediente activo y cada sello o cápsula contiene de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo.

Los siguientes son ejemplos de formas de dosificación farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula I:

| SUSPENSIÓN<br>INYECTABLE (IM.) | MG/ML | COMPRIMIDO                 | MG/COMPRIMIDO |
|--------------------------------|-------|----------------------------|---------------|
| COMPUESTO DE<br>FÓRMULA I      | 10,0  | COMPUESTO DE FÓRMULA I     | 25,0          |
| METILCELULOSA                  | 5,0   | CELULOSA<br>MICROCISTALINA | 415           |
| TWEEN 80                       | 0,5   | POVIDONA                   | 14,0          |

100

|                        |             |                         |       |
|------------------------|-------------|-------------------------|-------|
| ALCOHOL BENCÍLICO      | 9,0         | ALMIDÓN PREGELATINIZADO | 4,35  |
| CLORURO DE BENZALCONIO | 1,0         | ESTEARATO DE MAGNESIO   | 2,5   |
| AGUA PARA INYECCIÓN    | T.D. 1,0 ML | TOTAL                   | 500MG |

| CÁPSULA                | MG/CÁPSULA | AEROSOL                   | POR ENVASE |
|------------------------|------------|---------------------------|------------|
| COMPUESTO DE FÓRMULA I | 25.0       | COMPUESTO DE FÓRMULA I    | 250 MG     |
| LACTOSA                | 735        | LECITINA, FN LÍQ. CONC.   | 1,2 MG     |
| ESTEARATO DE MG        | 1.5        | TRICLOROMETANO, FN        | 4,025G     |
| TOTAL                  | 600MG      | DICLORODIFLUOROMETANO, FN | 12,15G     |

#### Terapia de Combinación

- Como se ha descrito anteriormente, los compuestos de Fórmula I se pueden usar en combinación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevenición/retraso del inicio de la diabetes mellitus tipo 2, así como otras enfermedades y estados patológicos descritos en la presente, para los cuales son útiles los compuestos de Fórmula I. Se pueden administrar otros fármacos, por una vía y en una cantidad usada corrientemente, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de Fórmula I. Cuando se usa un compuesto de Fórmula I simultáneamente con uno o más fármacos diferentes, se prefiere una composición farmacéutica de combinación que contiene dichos otros fármacos con un compuesto de Fórmula I. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen de forma alternativa uno o más ingredientes activos distintos, además de un compuesto de Fórmula I. Ejemplos de otros ingredientes activos que se pueden combinar con un compuesto de Fórmula I, bien administrados por separado o en las mismas composiciones farmacéuticas incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos: (a) biguanidas (por ejemplo, buformina, metformina, fenformina), (b) agonistas de PPAR (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona), (c) insulina, (d) somatostatina, (e) inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, miglitol, acarbosa), (f) inhibidores de DPP-IV, tales como sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y similares, tales como los descritos en la patente de Estados Unidos n° 6.699.871B1 expedida el 2 de marzo de 2004 (g) moduladores de LXR y (h) secretagogos de la insulina (por ejemplo, acetohexamida, carbutamida, clorpropamida, glibornurida, gliclazida, glimerpirida, glipizida, gliquidina, glisoxepid, gliburida, glihexamida, glipinamida, fenbutamida, tolazamida, tolbutamida, tolclclamida, nateglinida y repaglinida), e inhibidores de CB1, tales como rimonabant y los compuestos descritos en el documento

101

WO03/077847A2 publicado el 25 de septiembre de 2003 y WO05/000809 A1 publicado el 6 de enero de 2005.

- La relación en peso de compuesto de Fórmula I al segundo ingrediente activo puede variar en amplios límites y depende de la dosis eficaz de cada ingrediente activo. Por lo general, se usará una dosis eficaz de cada uno. Así, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de Fórmula I con un agonista de PPAR, la relación en peso del compuesto de Fórmula I al agonista de PPAR variará por lo general de aproximadamente 1000:1 a aproximadamente 1:1000, preferiblemente de aproximadamente 200:1 a aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de Fórmula I y otros ingredientes activos también estarán por lo general dentro del intervalo anteriormente citado, pero en cada caso, se usará una dosis eficaz de cada ingrediente activo.

Para productos de combinación, el compuesto de fórmula I se puede combinar con otros ingredientes cualesquiera y luego añadirse a los ingredientes vehículo; de forma alternativa se puede variar el orden de mezcla.

- Los compuestos de fórmula I se pueden sintetizar de acuerdo con los esquemas generales proporcionados más adelante en los que  $R^1 - R^4$  y A se definen como antes, teniendo en cuenta los ejemplos específicos proporcionados. En los esquemas de síntesis, las abreviaturas se usan con los siguientes significados, a no ser que se indique de otro modo:

|                                                    |                                                                                |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| ac = acuoso                                        | BuLi, <i>n</i> -BuLi = <i>n</i> -butil litio                                   |
| Bu = butilo, t-Bu = t-butilo                       | Bn y BnZl = bencilo                                                            |
| BOC, Boc = t-butiloxycarbonilo                     | CBZ, Cbz = Benciloxycarbonilo                                                  |
| COD = ciclooctadieno                               | DCM = diclorometano                                                            |
| CDI = carbonil diimidazol                          | DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo                                        |
| DCC = Diciclohexilcarbodiimida                     | DMAp=4-Dimetilaminopiridina                                                    |
| DIEA=diisopropiletilamina                          | DMF = N,N-dimetilformamida                                                     |
| DMAC, DMA = dimetilacetamida                       | EtOH = etanol                                                                  |
| EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida | FAB-espectro de masas = Bombardeo con átomos rápidos - espectroscopía de masas |
| dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno          | LCMS = cromatografía líquida - espectroscopía de masas                         |
| EtOAc = acetato de etilo                           | HPLC = Cromatografía líquida de alta presión                                   |
| eq. = equivalente(s)                               | LAH = Hidruro de litio y aluminio                                              |
| HOAc = ácido acético                               | ESI = ionización con electronebulización                                       |
| HOBT, HOBT=Hidroxibenzotriazol                     | MeCN, CH <sub>3</sub> CN = acetonitrilo                                        |
| LHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio           | Pd/C = paladio sobre carbón activo                                             |
| MeOH = metanol                                     | TFA = Ácido trifluoroacético                                                   |
| Me = metilo                                        | NMe <sub>2</sub> = dimetilamino                                                |

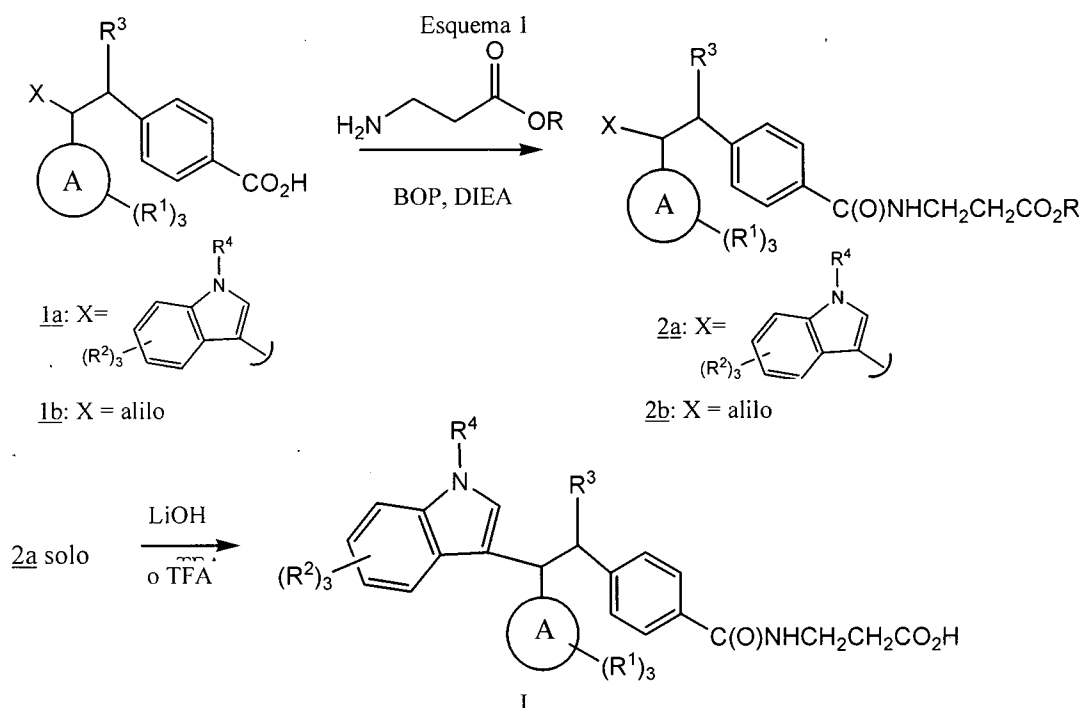
102

|                                                                             |                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| PBS = solución salina tamponada con fosfato                                 | triflato = trifluorometanosulfonato                                       |
| Ph = fenilo                                                                 | IPA = isopropanol                                                         |
| THF = tetrahidrofurano                                                      | Py, Pyr = piridilo                                                        |
| C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> = ciclohexilo                                | PyBOP = Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio   |
| iPr = isopropilo                                                            | RT, rt = Temperatura ambiente                                             |
| 2,4-diCIPh = 2,4-diclorofenilo                                              | Xantphos = 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno                     |
| BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno                           | Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> = tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) |
| NaOtBu = terc-butóxido sódico                                               | KOtBu = terc-butóxido potásico                                            |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> = sulfato sódico                            | MgSO <sub>4</sub> = sulfato de magnesio                                   |
| BOP = Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio | PMB = para metoxi bencilo                                                 |
| LDA = diisopropilamida de litio                                             | KHMDS = bis(trimetilsilil)amida de potasio                                |
| NCS = N-clorosuccinamida                                                    | DME = 1,2-dimetoxietano                                                   |

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con la metodología descrita en los siguientes esquemas generales de síntesis.

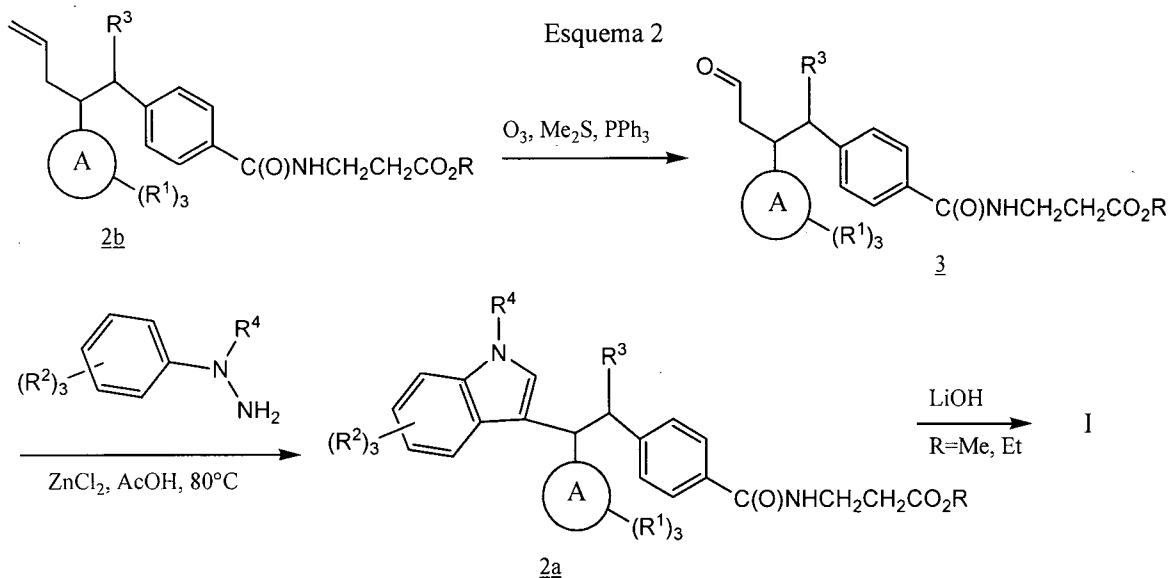
- En una realización de la presente invención, el compuesto I se puede preparar a partir del
- 5 ácido 1a por la secuencia representada en el Esquema 1. El intermedio ácido carboxílico 1a se acopla con el éster beta alanina disponible comercialmente (éster metílico, etílico o t-butílico) usando hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio (BOP) y una base, por lo general N,N-diisopropiletilamina (DIEA), en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida (DMF) o acetonitrilo a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto 2a. Se conocen y se pueden usar muchas
- 10 condiciones de acoplamiento de péptidos. La saponificación del éster beta alanina 2a (metílico, etílico o t-butílico) para dar el compuesto I se consigue con una base tal como hidróxido de litio acuoso (LiOH) o hidróxido sódico acuoso en un disolvente polar tal como tetrahidrofurano, metanol, etanol o una mezcla de disolventes similares. Además, el compuesto 2a, que contiene un éster beta-alanina butílico, se puede convertir en un compuesto I usando ácido tal como ácido acético o ácido trifluoroacético (TFA). El resto
- 15 beta alanina también se puede incorporar en una etapa más temprana en la preparación del compuesto I (v.i.). Esto se realiza más corrientemente sobre el intermedio ácido alilo 1b para dar el intermedio éster beta alanina 2b. Los compuestos se purifican a partir de productos secundarios no deseados por recrystalización, trituración, cromatografía en capa fina preparativa, cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice como se describe por W. C. Still et al, *J. Org. Chem.* **1978** 43, 2923, o HPLC. Los compuestos
- 20 purificados por HPLC de fase inversa se pueden aislar como la sal correspondiente. La purificación de intermedios se consigue del mismo modo.

103

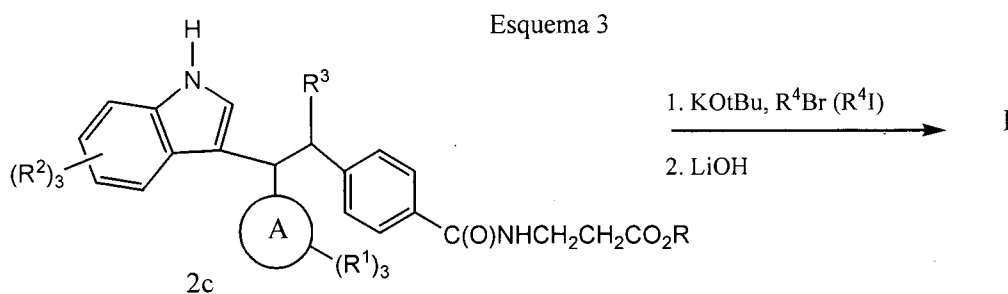


- La conversión de 2b al compuesto I se puede conseguir por la secuencia representada en el Esquema 2. El tratamiento de 2b con ozono en disolvente diclorometano a  $-78^{\circ}\text{C}$  seguido por la adición de sulfuro de metilo y trifenilfosfina proporciona el aldehído 3. Como alternativa, se puede conseguir la misma transformación mediante dihidroxilación del resto olefinico con un reactivo tal como tetraóxido de osmio seguido por la ruptura del diol producto con peryodato sódico como se describe en *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 478. El tratamiento del aldehído 3 con una fenilhidrazina (o la sal cloruro de hidrógeno de la fenilhidrazina correspondiente) y cloruro de cinc en ácido acético como disolvente a  $80^{\circ}\text{C}$  (hasta  $120^{\circ}\text{C}$ ) proporciona el indol 2a. El éster t-butílico de beta alanina se rompe en estas condiciones y da el compuesto I directamente. El compuesto 2a que posee un éster metílico (o etílico) de beta alanina se hidroliza entonces con hidróxido de litio para dar I. Las fenilhidrazinas que no están disponibles comercialmente se pueden preparar usando procedimientos familiares para los expertos en la técnica. Uno de tales procedimiento conlleva la diazotación de una anilina seguida por la reducción con un reactivo tal como cloruro de estaño. Como alternativa, se pueden preparar fenilhidrazinas por el acoplamiento mediado por paladio de un haluro de fenilo y benzofenona hidrazona como se describe en *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120(26), 6621.

104



- En otra realización de la presente invención, se puede preparar el compuesto I a partir del intermedio indol 2c ( $\text{R}^4 = \text{H}$ ) mediante la secuencia representada en el Esquema 3. La alquilación del indol NH del intermedio 2c se consigue mediante tratamiento con una base tal como t-butoxido potásico y un agente alquilante ( $\text{R}^4\text{Br}$ ,  $\text{R}^4\text{I}$ ,  $\text{R}^4\text{OMs}$ , etc) en un disolvente aprótico tal como dimetilacetamida. El éster de beta alanina se hidroliza entonces como se ha descrito antes para dar I.



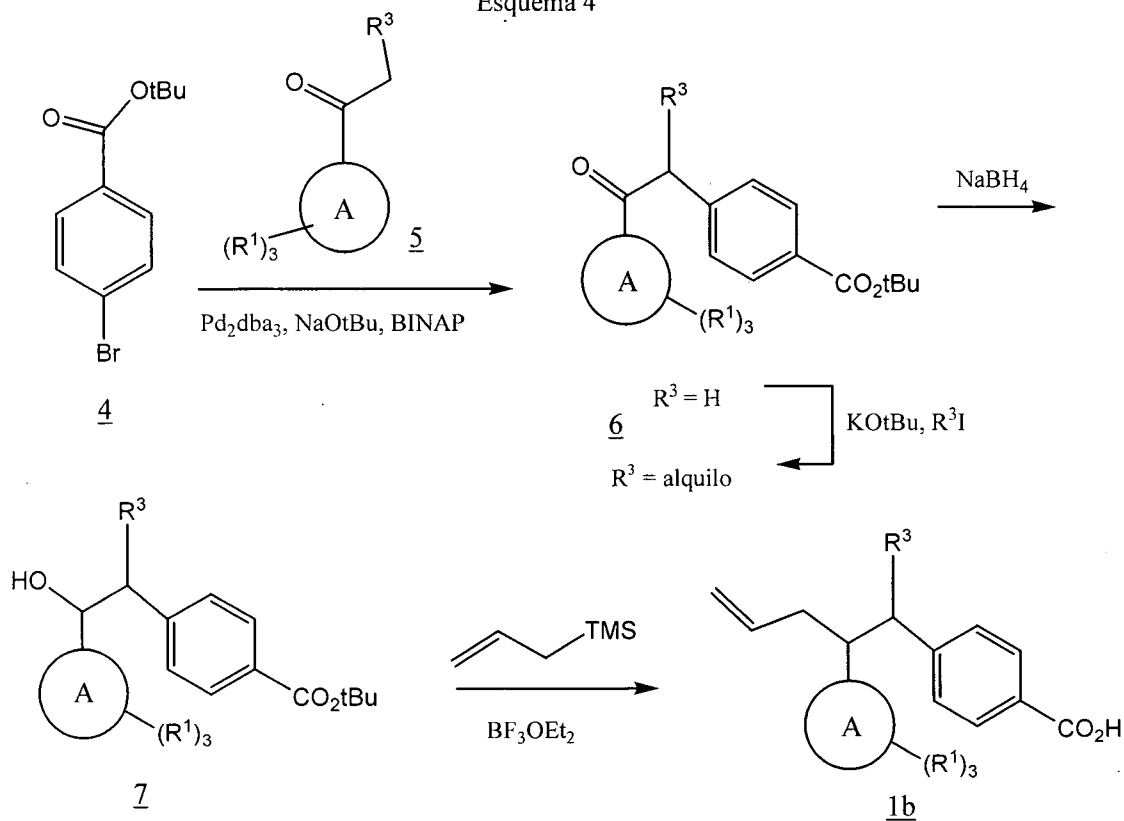
- El esquema siguiente resume la preparación del intermedio ácido 1b que se puede convertir en el compuesto I como se describe en los esquemas anteriores. El acoplamiento de 4-bromo t-butilbenzoato 4 y cetona 5 mediado por paladio ( $\text{Pd}_2\text{dba}_3/\text{BINAP}$ ) como se describe por Buchwald (*J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119(45), 11108), da 6. 4-Bromo t-butilbenzoato 4 está disponible de forma comercial. Como alternativa, éste se puede preparar convenientemente por tratamiento de cloruro de 4-bromobenzilo con t-butoxido potásico en THF. La cetona 5 puede estar disponible comercialmente o se puede preparar usando procedimientos familiares para los expertos en la técnica. Un procedimiento es la oxidación del alcohol correspondiente. Como alternativa, la cetona 5 se puede preparar por adición de Grignard a una amida de Weinreb como se describe en *Tet. Lett.* **1981**, 22, 3815. La cetona 6 ( $\text{R}^3 = \text{H}$ ) se puede alquilar usando una base como t-butoxido potásico y un agente alquilante ( $\text{R}^3\text{Br}$ ,  $\text{R}^3\text{I}$ , etc) en THF

105

como disolvente para dar 6 ( $R^3 \neq H$ ). La reducción de la cetona 6 con  $\text{NaBH}_4$  en metanol como disolvente da el alcohol 7 (como una mezcla de diastereoisómeros  $> 8:1$ ). El tratamiento del alcohol 7 con aliltrimetilsilano y un ácido de Lewis tal como  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  en diclorometano o dicloroetano como disolvente a  $80^\circ\text{C}$  (hasta  $100^\circ\text{C}$ ) proporciona el ácido 1b. Se apreciará por los expertos en la técnica que esta

5 preparación da el ácido racémico 1b. Además hay dos posibles diastereoisómeros del ácido 1b (4 isómeros en total). La proporción relativa se determina mediante la diastereoselectividad de la adición de alilo (7 a 1b). Dependiendo de los sustituyentes **A** y  $R^3$ , la diastereoselectividad observada en estas condiciones de reacción varía de un modesto 1,2:1 a 8:1.

Esquema 4



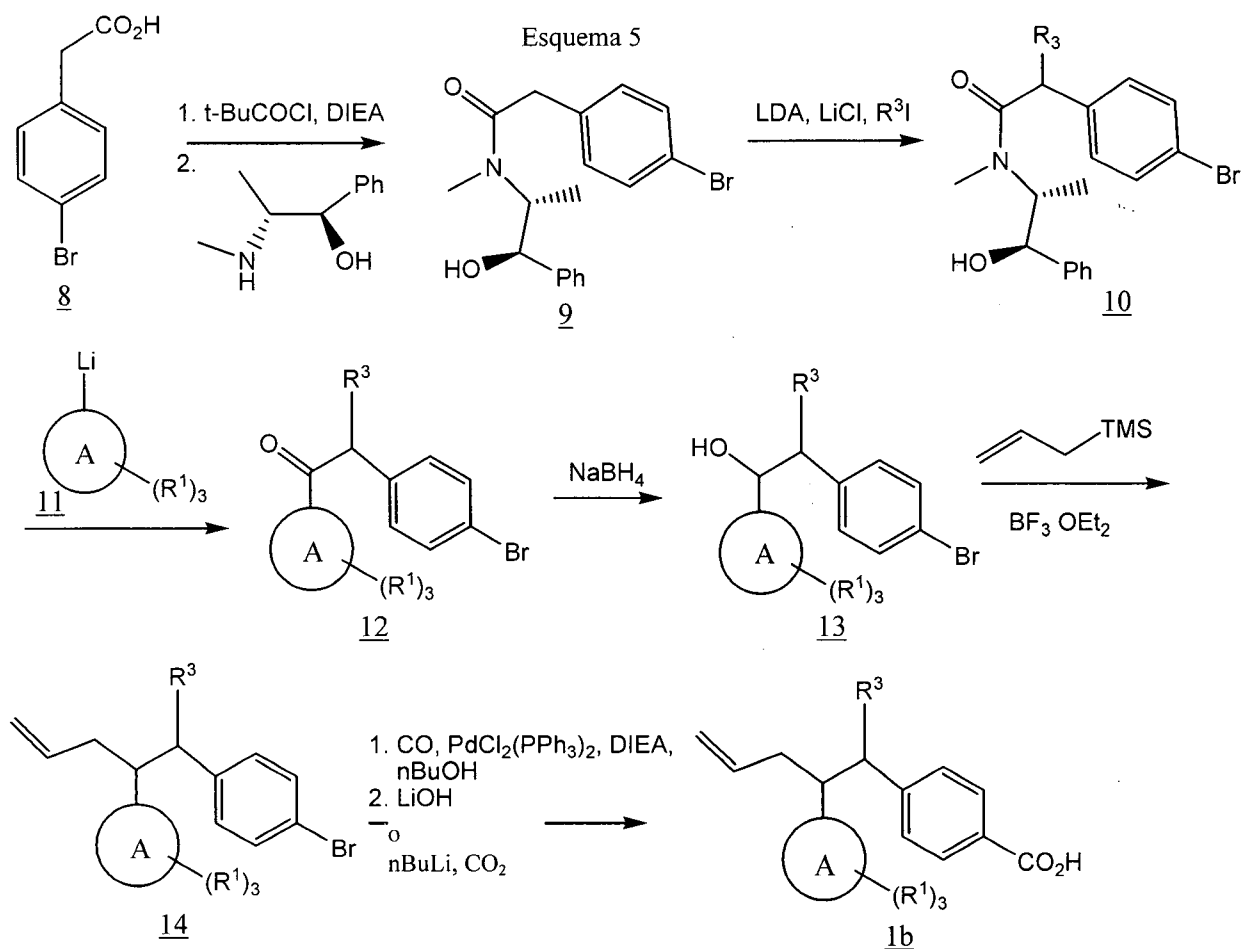
10

Una preparación alternativa del intermedio ácido 1b se representa en el Esquema 5. Se acopla ácido 4-bromofenilacético 8 con (1R, 2R)-(-)-pseudoefedrina, a través del anhídrido mixto generado con cloruro de pivaloilo y DIEA, para dar la amida 9. La amida 9 se alquila con  $\text{R}^3\text{I}$  usando LDA y cloruro de litio en THF a  $0^\circ\text{C}$  para dar 10. La reacción de la amida 10 a  $0^\circ\text{C}$  con aril litio 11,

15 generado a partir del bromuro de arilo correspondiente (o yoduro) y butil litio da la cetona 12. La transformación 8 a 12 se basa en la química descrita por Andrew G. Meyers (*J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496) y a partir de este precedente se puede esperar que: 1) la alquilación de 9 es altamente diastereoselectiva ( $>95\%$ ); 2) la cetona 12 se aísla con alta pureza enantiomérica ( $>90\%$ ); 3) el carbón

106

- que tiene el sustituyente  $R^3$  en la cetona 12 tiene la configuración R (es decir, el enlace  $R^3$  es alfa como se dibuja en la estructura 12). La conversión de la cetona 12 al alilo intermedio 14 se lleva a cabo como se describe para 6 a 1b (Esquema 4). La carbonilación de 14 usando catalizador de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , monóxido de carbono gas y DIEA en n-butanol a  $115^\circ\text{C}$  da el n-butiléster. La hidrólisis del éster con hidróxido de litio acuoso como se ha descrito antes da el ácido 1b. Como alternativa, el tratamiento de 14 con n-butil litio y dióxido de carbono gas proporciona directamente el ácido 1b. Se apreciará por los expertos en la técnica que esta preparación, como en la preparación descrita en el Esquema 4, proporciona el ácido 1b como una mezcla de diastereoisómeros. Sin embargo, en este caso el ácido 1b no será racémico.

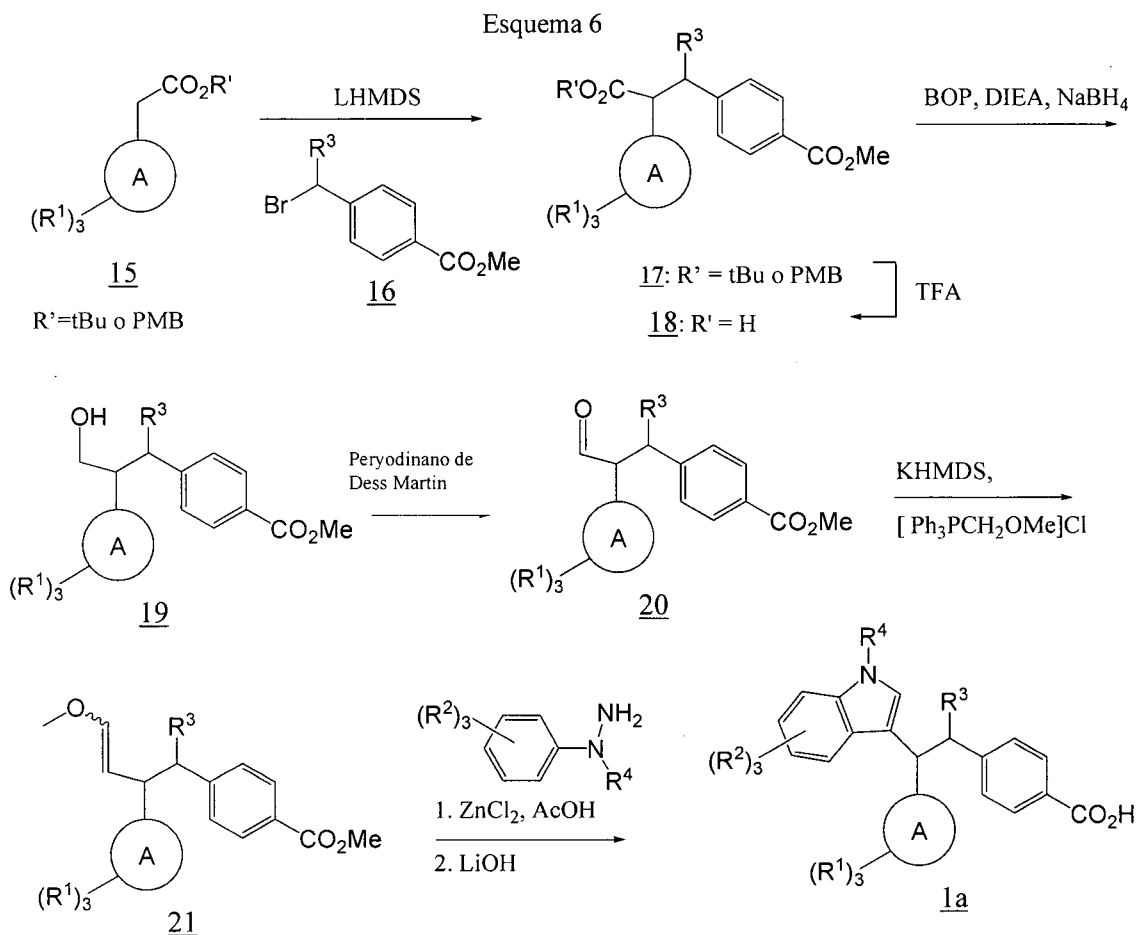


10

- El intermedio ácido 1a se puede preparar usando la química resumida en el Esquema 6. La alquilación del éster t-butilico (o PMB) 15 con bromuro de bencilo (o yoduro) 16 usando una base tal como LHMDS o LDS da 17, como una mezcla de diastereoisómeros. Los compuestos 15 y 16 están disponibles comercialmente o se pueden preparar fácilmente usando procedimientos familiares para los expertos en la técnica. El éster t-butilico o PMB de 17 se rompe por tratamiento con TFA para dar 18. La reducción del ácido 18 con BOP y  $\text{NaBH}_4$  proporciona el alcohol 19 que se oxida entonces al aldehído 20

102

con peryodinano de Dess Martin. Como alternativa, el ácido 18 se puede convertir al aldehído 20 mediante reducción con complejo borano THF. La olefinación de 20 con el iluro generado a partir de KHMDS y cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio proporciona el éter metilvinílico 20 (mezcla E,Z) que se puede convertir a 1a usando las condiciones descritas en el Esquema 2.



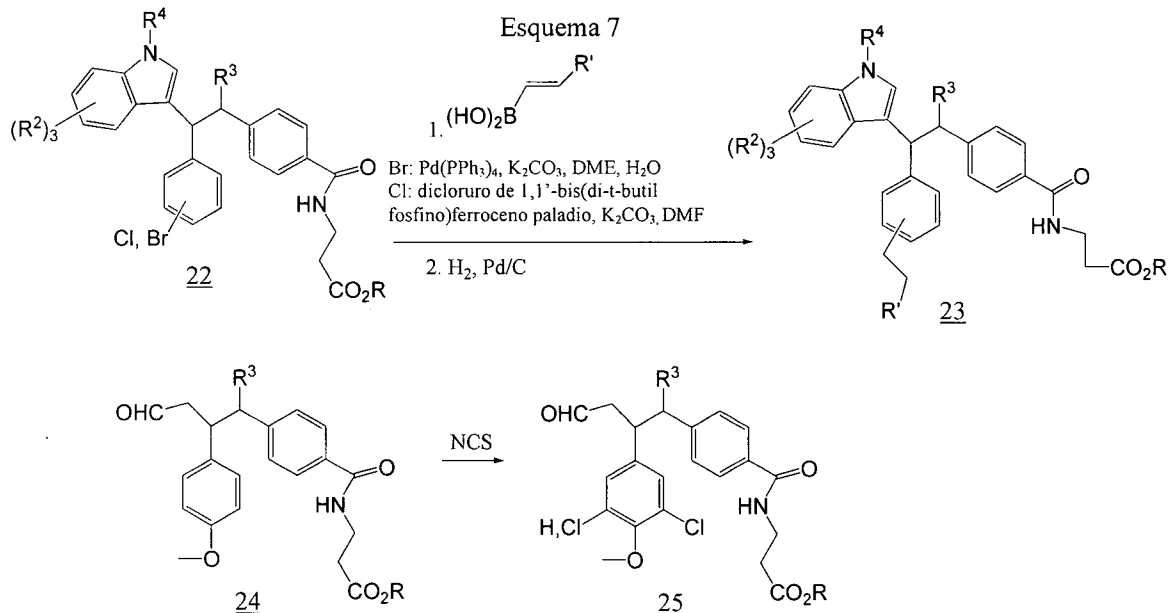
5

El sustituyente  $R^1$  está presente típicamente en los materiales de partida 5, 11 y 15.

También se puede incorporar en intermedios por adelantado usando procedimientos familiares para los expertos en la técnica (véase Esquema 7). Uno de tales procedimientos conlleva el acoplamiento de Suzuki de 22 con un ácido vinil bórico usando catalizador de  $Pd(PPh_3)_4$  y carbonato potásico como base.

10 El acoplamiento del cloruro 22 con un ácido vinil bórico se consigue usando como catalizador dicloruro de 1,1'-bis(di-*t*-butilfosfino)ferroceno paladio. El producto estirénico se puede reducir con hidrógeno gas y catalizador de paladio/C para dar 23. Otro procedimiento implica la cloración del metiléter 24 con *N*-clorosuccinamida para dar 25.

108



La separación de diastereoisómeros se puede llevar a cabo en diversas etapas en la preparación de I, no obstante, se lleva típicamente a cabo en el éster 2a usando cromatografía sobre gel de sílice y EtOAc/hexano como eluyente o en el compuesto I usando HPLC de fase inversa. En ambos casos, el diastereoisómero mayoritario y más activo es que eluye más lentamente (en segundo lugar). La separación de las parejas de enantiómeros (del diastereoisómero activo) se consigue por cromatografía en fase normal (es decir EtOH/heptano o IPA/heptano como eluyente) o cromatografía en fluido supercrítico ( $\text{CO}_2/\text{MeOH}$  como eluyente) usando una columna quiral disponible de Daicel®. La resolución se lleva a cabo típicamente en el éster intermedio 2a usando una columna CHIRALPAK® AD o CHIRALPAK® IA y EtOH(o IPA)/heptano como eluyente. En estos casos, el enantiómero más activo es el enantiómero más lento (segundo) (para  $\text{R}^4 = \text{H}$  solo).

Condiciones de la HPLC espectrometría de masas analítica:

LC1: Columna: Waters Xterra MS C-18, 3,5 $\mu$ , 3,0 x 50mm

15 Temperatura: 50°C

Eluyente: 10:90 a 98:2 v/v acetonitrilo/agua + TFA al 0,05% durante 3,75min.

Caudal: 1,0ml/min, Inyección 10 $\mu$ l

Detección: PDA, 200-600nm

MS: intervalo de masas 150-750 amu; ionización por electronebulización de ion positivo

20

LC2: Columna: Waters Xterra IS C-18, 3,5 $\mu$ , 2,1 x 20mm

Temperatura: 50°C

Eluyente: 5:95 a 95:5 v/v acetonitrilo/agua + TFA al 0,05% durante 0,75min.

Caudal: 1,5ml/min, Inyección 5 $\mu$ l

109

Detección: PDA, 200-600nm

MS: intervalo de masas 150-750 amu; ionización por electronebulización de ion positivo

LC3: Columna: Waters Xterra IS C-18, 3,5 $\mu$ , 2,1 x 20mm

5

Temperatura: 50°C

Eluyente: 5:95 a 95:5 v/v acetonitrilo/agua + TFA al 0,05% durante 3,00min.

Caudal: 1,5ml/min, Inyección 5 $\mu$ l

Detección: PDA, 200-600nm

MS: intervalo de masas 150-750 amu; ionización por electronebulización de ion positivo

10

Condiciones de la HPLS quirál analítica y semipreparativa:

LC quirál 1: Columna: ChiralPak AD, 10 $\mu$ , 4,6 x 250mm

15

Temperatura: ambiente

Caudal: 0,75ml/min

Detección: PDA, 254nm

Volumen de Inyección: 15 $\mu$ l

Condiciones de semipreparativa quirál generales: columna quirál de 2cm x 25cm disponible de

20

Daicel Chemical Industries, LTD, 9ml/min eluyente isocrático EtOH o IPA/heptano.

Condiciones de la HPLC de fase inversa preparativa (RP-HPLC):

Columna: Kromasil KR-10C8, 30 x 100mm

Caudal: 50,0ml/min

25

O

Columna: YMC-Pack Pro C18, 20 x 150mm

Caudal: 20,0ml/min

Eluyente: acetonitrilo/agua + TFA al 0,1%

Gradiente: 90 a 100:0 v/v acetonitrilo/agua + TFA al 0,1% durante 10,0min.

30

Temperatura: ambiente

Detección: PDA, 254nm

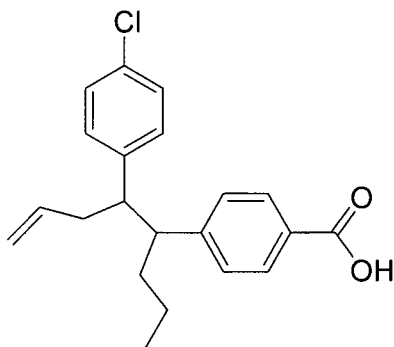
La cromatografía en capa fina preparativa (PTLC) se llevó a cabo en placas de 20 x 20 cm (gel de sílice de 500 $\mu$ m de espesor) usando un eluyente de hexanos/acetato de etilo. La cromatografía sobre gel de sílice se realizó en un sistema de cromatografía ultrarrápida Biotage Horizon usando un gradiente de hexanos/acetato de etilo.

Los siguientes ejemplos se proporcionan para que la invención pueda comprenderse con más detalle. Estos no se interpretarán como limitantes de la invención en modo alguno.

110

## INTERMEDIO 1

## ÁCIDO 4-[2-(4-CLOROFENIL)-1-PROPILPENT-4-EN-1-IL]BENZOICO RACÉMICO

5 Etapla A. 4-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]benzoato de terc-butilo

Se llevó a reflujo en atmósfera de argon durante aproximadamente 5 horas una solución de THF (200ml) que contenía 4-bromobenzoato de t-butilo (19,9g, 77,6mmol), 4-cloroacetofenona (10g, 64,7mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (1,19g, 1,29mmol), BINAP (1,6g, 2,58mmol) y NaOtBu (8,7g, 90,6mmol). La solución se concentró y luego se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La solución filtrada se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc dando el compuesto de epígrafe. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,95 (d, J = 8,5Hz, 2 H); 7,93 (d, J=8,7Hz, 2 H); 7,43 (d, J= 8,3Hz, 2 H); 7,29 (d, J= 8,2Hz, 2 H); 4,30 (s, 2 H); 1,58 (s, 9 H). LC1 4,01min. (M-tBu+H)=275

15 Etapla B. 4-[1-(4-clorobenzoil)butil]benzoato de t-butilo

Se añadió KOtBu (2,55g, 22,7mmol) a una solución de THF enfriada (baño de hielo) (40ml) que contenía el intermedio de la Etapa A (5,0g, 15,15mmol). Después de 10 minutos se añadió gota a gota yoduro de n-propilo (3ml, 30,3mmol). Se retiró el baño de hielo y la reacción se controló por análisis MS-HPLC. La solución se repartió entonces (<1 hora) entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La solución filtrada se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc dando el compuesto del epígrafe. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 2 H); 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 2 H); 7,33 (d, J = 8,6Hz, 2 H); 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 4,51 (t, J = 7,2 Hz, 1 H); 2,18-2,08 (m, 1 H); 1,84-1,68 (m, 1H); 1,54 (s, 9H); 1,38-1,18 (m, 2 H); 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LC1 4,43min. (M-tBu+H)=317

25

Etapla C. 4-{1-[(4-clorofenil)(hidroxi)metil]butil}benzoato de t-butilo

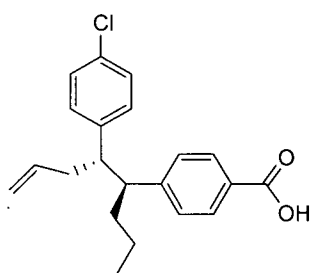
Se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,5g, 13,21mmol) en porciones a una solución de MeOH (40ml) que contenía el intermedio de la Etapa B (3,78g, 10,16mmol). Después de agitar durante 1 hora la solución se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se

secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La solución filtrada se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/ $\text{EtOAc}$  dando el compuesto del epígrafe como una relación > 10:1 de diastereoisómeros. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,93 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H); 7,28 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H); 7,23 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H); 7,18 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H); 4,73 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1 H); 2,89-2,83 (m, 1 H); 1,58 (s, 9H); 1,57-1,56 (m, 1 H); 1,41-1,33 (m, 1 H); 1,09-0,91 (m, 2H); 0,72 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H). LC1 4,22min. (M-tBu-OH+H)=301

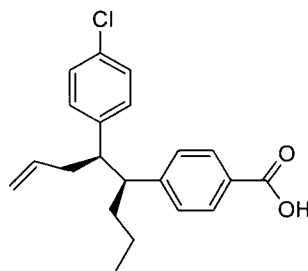
#### Etapas D. Ácido 4-[2-(4-clorofenil)-1-propilpent-4-en-1-il]benzoico

Se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 1,5 horas una solución de 1,2-dicloroetano (20ml) que contenía el intermedio de la Etapa C (1,81g, 4,84mmol), alil trimetilsilano (6,2ml, 38,7mmol) y trifluoruro eterato de boro (1,84ml, 14,5mmol). La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió lentamente metanol (10ml). La solución se concentró entonces y el residuo se repartió entre  $\text{EtOAc}$  y  $\text{HCl}$  acuoso 1N. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La solución filtrada se concentró dando el compuesto del epígrafe (como una mezcla aproximadamente 3:1 de diastereoisómeros) que se usó sin purificación adicional. Se purificó una porción para análisis espectral. Datos para el diastereoisómero mayoritario RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,07 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H); 7,30 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2 H); 7,28 (d,  $J = 5,4$  Hz, 2 H); 7,08 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H); 5,42-5,32 (m, 1 H); 4,79-4,66 (m, 2 H); 2,83-2,77 (m, 2 H); 2,11-2,05 (m, 2 H); 1,43-1,29 (m, 2 H); 1,00-0,80 (m, 2 H); 0,68 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H). LC1 4,08min. (M+H)=343

Experimentos de RMN (NOE) en compuestos avanzados (véase el Ejemplo 1) obtenidos del INTERMEDIO 1 establecieron la estereoquímica relativa de los diastereoisómeros mayoritario y minoritario del INTERMEDIO 1:



Diastereoisómero  
minoritario

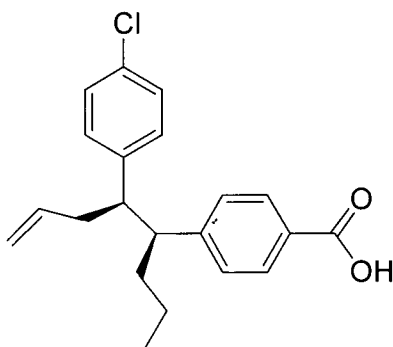


Diastereoisómero  
mayoritario

112

## INTERMEDIO 2

## ÁCIDO 4-[(1S,2R)-2-(4-CLOROFENIL)-1-PROPILPENT-4-EN-1-IL]BENZOICO

Etapa A. 2-(4-Bromofenil)-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletil]-N-metilacetamida

- 5 Se añadió cloruro de pivaloilo (7,8ml, 63,3mmol) gota a gota a una solución de DCM/THF (100ml/20ml) que contenía ácido 4-bromofenilacético (13,59g, 63,2mmol). Se añadió entonces DIEA (11,0ml, 63,1mmol) gota a gota (exotermia). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora la solución se vertió lentamente en una solución de DCM/THF (100ml/20ml) que contenía (1R, 2R)-(-)-pseudoefedrina (10,5g, 63,5mmol) y DIEA (11,0ml, 63,1mmol). Después de agitar durante
- 10 la noche a temperatura ambiente, la solución se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con NaOH acuoso 1N (2x), HCl acuoso 1N (3x), salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La solución se filtró y se concentró. El residuo oleoso se diluyó con 100 ml de tolueno y se concentró. El residuo se disolvió entonces con éter etílico y se trituró con hexanos dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco. El compuesto es una mezcla 3:1 de isómeros rotacionales amida por RMN de
- 15 protón: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, asterisco representa rotámero minoritario, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,42 (d, J=8,3Hz, 2 H); 7,39-7,27 (m, 5 H); 7,11\*(d, J=8,4Hz, 2H); 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 4,64-4,42 (m, 1 H); 4,07-3,94 (m, 1H); 3,82-3,70 (m, 1H); 2,94\*(s, 3H); 3,63 (s, 2 H); 2,82 (s, 3 H); 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 3 H); 0,86\*(d, 3H, J=7,0Hz). LC1 3,23min. (M+H)=362

20 Etapa B. 2-(4-Bromofenil)-N-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-feniletil]-N-metilpentanamida

- Se añadió THF (40ml) a cloruro de litio seco (8g, 189mmol) y diisopropil amina (9,2ml, 65,6mmol) en una atmósfera de argón. La suspensión se enfrió hasta -78°C y se añadió gota a gota n-BuLi (1,6M en hexanos, 37,9ml, 60,6mmol). Después de agitar durante 5 minutos, la solución se calentó hasta 0°C. Después de 5 minutos, la solución se enfrió hasta -78°C y se añadió gota a gota una solución
- 25 de THF (45ml) que contenía el intermedio de la Etapa A (10,56g, 29,15mmol). La solución se agitó entonces a -78°C durante 1 hora y luego se calentó hasta 0°C. Después de 15 minutos se añadió gota a gota yoduro de n-propilo (4,3ml, 44,1mmol). La solución se agitó a 0°C durante aproximadamente 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y

113

concentraron. El residuo oleoso se disolvió en éter etílico /hexanos (4/6) y se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice. La solución filtrada se concentró dando el compuesto del epígrafe. El compuesto es una mezcla 3:1 de isómeros rotacionales amida por RMN de protón: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, asterisco denota rotámero minoritario,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,42 (d,  $J=8,4\text{Hz}$ , 2 H); 7,41-7,27 (m, 5H); 7,08 (d,  $J=8,4\text{Hz}$ , 2H); 4,56 (c,  $J=6,7\text{Hz}$ , 1 H); 4,42 (s ancho, 1H); 4,17-4,01\*(m, 1H); 3,85\*(t,  $J=7,1\text{Hz}$ , 1H); 3,55 (t,  $J=7,2\text{Hz}$ , 1H); 3,00\* (s, 3H); 2,72 (s, 3H); 2,07-1,92 (m, 1H); 1,69-1,58 (m, 1H); 1,33-1,13 (m, 2H); 1,11 (d,  $J=7,0\text{Hz}$ , 3H); 0,88 (t,  $J=7,3\text{Hz}$ , 3H); 0,58\* (d,  $J=6,9\text{Hz}$ , 3H). LC1 3,76min. (M+H)=404

#### Etapa C. 2-(4-Bromofenil)-1-(4-clorofenil)pentan-1-ona

- 10 Se añadió n-butil litio (1,0M en THF, 59ml, 94,5mmol) a una solución de THF a  $-78^\circ\text{C}$  (200ml) que contenía 4-cloro bromobenceno (22,63g, 118,2mmol) en una atmósfera de argón. Después de 10 minutos se añadió gota a gota una solución en THF (30 ml) del intermedio de la Etapa B (15,88g, 39,4mmol). La solución se calentó hasta  $0^\circ\text{C}$  y se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota seugidamente diisopropilamina (5,6ml, 39,4mmol). Después de 10 minutos la solución de reacción se
- 15 diluyó con 200ml de AcOH/éter etílico (1/10 en volumen). La mezcla se repartió entre EtOAc y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (espumación). La fase orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, agua, salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La solución filtrada se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando gradiente de hexanos/EtOAc dando el compuesto del epígrafe. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,86 (d, 2 H,  $J=8,5\text{Hz}$ ); 7,41 (d, 2 H,  $J=8,5\text{Hz}$ ); 7,37 (d, 2 H,  $J=8,5\text{Hz}$ ); 7,15 (d, 2 H,  $J=8,5\text{Hz}$ ); 4,45 (t,  $J=7,3\text{Hz}$ , 1 H); 2,15-2,07 (m, 1 H); 1,81-1,73 (m, 1 H); 1,33-1,19 (m, 2 H); 0,91 (t,  $J=7,4\text{Hz}$ , 3 H). LC1 4,25 min. No ionizado
- 20

#### Etapa D. 2-(4-Bromofenil)-1-(4-clorofenil)pentan-1-ol

- 25 Se añadió borohidruro sódico (917mg, 24,25mmol) a una solución de MeOH (25ml) que contenía el intermedio de la Etapa C (6,53g, 18,66mol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente la solución se concentró y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La solución filtrada se concentró dando el compuesto del epígrafe como una mezcla 8:1 de diastereoisómeros que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN de  $^1\text{H}$  para el diastereoisómero mayoritario (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,44 (d,  $J=8,1\text{Hz}$ , 2H); 7,30 (d,  $J=8,5\text{Hz}$ , 2 H); 7,19 (d,  $J=8,5\text{Hz}$ , 2 H); 7,07 (d,  $J=8,1\text{Hz}$ , 2 H); 4,71-4,68 (m, 1 H); 2,81-2,74 (m, 1 H); 1,56-1,48 (m, 1 H); 1,42-1,32 (m, 1 H); 1,12-0,95 (m, 2H); 0,75 (t,  $J=7,3\text{Hz}$ , 3 H). LC1 4,00 min. (M-OH)=335
- 30

#### Etapa E. 1-Bromo-4-[2-(4-clorofenil)-1-propilpent-4-en-1-il]benceno

- 35 El compuesto del epígrafe se preparó a partir del intermedio de la Etapa D usando las condiciones descritas en el INTERMEDIO 1, Etapa D. El compuesto del epígrafe se obtiene como una mezcla 2,1:1 de diastereoisómeros. RMN de  $^1\text{H}$  para el diastereoisómero mayoritario (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,44 (d,  $J=8,5\text{Hz}$ , 2H); 7,28 (d,  $J=8,3\text{Hz}$ , 2H); 7,05 (d,  $J=8,2\text{Hz}$ , 2H); 7,02 (d,  $J=8,4\text{Hz}$ , 2H); 5,46-

5,35 (m, 1H); 4,82-4,71 (m, 2H); 2,77-2,62 (m, 2H); 2,14-2,02 (m, 2H); 1,35-1,25 (m, 2H); 1,05-0,89 (m, 2H); 0,67 (t, J = 7,3Hz, 3H). LC1 4,66 min. No ionizado

Etapa F. 4-[2-(4-clorofenil)-1-propilpent-4-en-1-il]benzoato de n-butilo

- 5 Se calentó a 115°C en una atmósfera de monóxido de carbono (botella) una solución de n-butanol (5ml) que contenía el intermedio de la Etapa E (108mg, 0,286mmol), DIEA (0,15ml, 0,86mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (376mg, 0,06mmol). Después de una hora la solución se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se filtró. El residuo se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente. Se purificó una porción para el análisis espectral. RMN de <sup>1</sup>H para el diastereoisómero
- 10 mayoritario (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,23 (d, J 8,3 Hz, 2H); 7,07 (d J = 8,4 Hz, 2 H); 5,42-5,31 (m, 1H); 4,77-4,66 (m, 2H); 4,33 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 2,80-2,75 (m, 2H); 2,10-2,06 (m, 2H); 1,81-1,68 (m, 2H); 1,41-1,24 (m, 4H); 0,99 (t, J = 7,4 Hz, 3 H); 0,98-0,86 (m, 4H); 0,67 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LC1 4,73 min. (M+H)=399

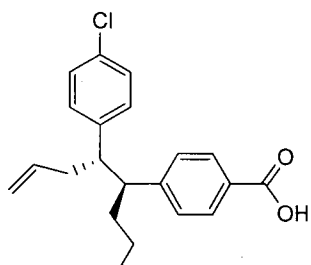
15 Etapa G. Ácido 4-[(1S,2R)-2-(4-clorofenil)-1-propilpent-4-en-1-il]benzoico

- Se agitó durante la noche a temperatura ambiente una solución de THF/MeOH/agua (8ml/8ml/3ml) que contenía el intermedio de la Etapa F (790mg, 1,98mmol) e hidróxido de litio monohidratado (406mg, 9,90mmol). La solución se concentró y la porción no volátil se repartió entre ácido clorhídrico 2N y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró dando el
- 20 compuesto del epígrafe. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2 H); 7,36 (d, J=8,5Hz, 2H); 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 5,36-5,26 (m, 1 H); 4,71-4,60 (m, 2 H); 2,94-2,84 (m, 2 H); 2,13-2,07 (m, 1 H); 1,95-1,87 (m, 1 H); 1,42-1,34 (m, 1 H); 1,19-1,11 (m, 1 H); 0,85-0,77 (m, 2 H); 0,60 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). LC3 2,57 min (M+H) 343

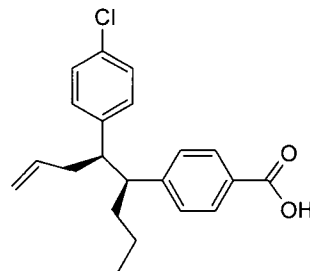
- Como alternativa, el compuesto del epígrafe se puede preparar a partir del intermedio de
- 25 la Etapa E. Se añadió una solución en pentano de t-BuLi (1,7M, 3,08ml, 5,23mmol) gota a gota a una solución en THF (20,1ml) del intermedio de la etapa E (760mg, 2,01mmol) enfriado hasta -78°C. Después de 5 minutos, se hizo pasar CO<sub>2</sub> gas durante medio minuto a través de la solución. Se retiró el baño de enfriamiento y la solución se calentó hasta temperatura ambiente. La solución se diluyó entonces con HCl 2N acuoso y se extrajo con EtOAc (2x). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,
- 30 se filtraron y se concentraron dando el compuesto del epígrafe.

La estereoquímica absoluta de los diastereoisómeros mayoritario y minoritario del INTERMEDIO 2 se muestra a continuación. Esta asignación se basa en la configuración conocida del carbono sustituido con n-propilo, que se obtiene de la (-)-pseudofedrina y experimentos de RMN (NOE) en compuestos avanzados (véase el EJEMPLO 1) obtenidos del INTERMEDIO 2.

15



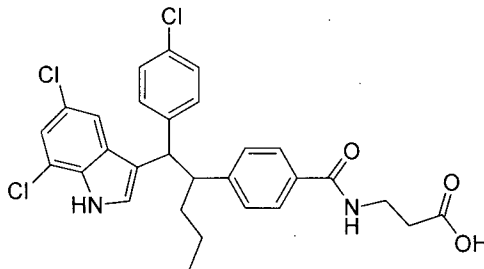
Diastereoisómero  
minoritario



Diastereoisómero  
mayoritario

### EJEMPLO 1

*N*-(4-{1-[(4-CLOROFENIL)(5,7-DICLORO-1*H*-INDOL-3-IL)METIL]BUTIL}BENZOIL)- $\beta$ -  
ALANINA



#### Etapla A. N-{4-[2-(4-clorofenil)-1-propilpent-4-en-1-il]benzoil}- $\beta$ -alaninato de metilo

Se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas una solución de DMF (20ml) que contenía el INTERMEDIO 1 (1,66g, 4,84mmol), hidrocloreuro de  $\beta$ -alaninato de metilo (1,01g, 7,26mmol), DIEA (4,3ml, 24,2mmol) y BOP (3,21g, 7,26mmol). La solución se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La solución filtrada se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc dando el compuesto del epígrafe. RMN de  $^1\text{H}$  para el diastereoisómero mayoritario (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,72 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 7,28 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H); 7,22 (d,  $J = 8,2$  Hz); 7,07 (d,  $J = 8,4$ Hz, 2 H); 6,85-6,81 (m, 1H); 5,41-5,31 (m, 1H); 4,77-4,66 (m, 2H); 3,75-3,70 (m, 2H); 3,73 (s, 3H); 2,81-2,72 (m, 2H); 2,67 (t,  $J = 5,9$  Hz, 2H); 2,10-2,05 (m, 2H); 1,40-1,29 (m, 2H); 0,98-0,85 (m, 2H); 0,66 (t,  $J = 7,3$ Hz, 3H). LC1 4,03min. (M+H)=428

#### Etapla B. N-{4-[2-(4-clorofenil)-4-oxo-1-propilbutil]benzoil}- $\beta$ -alaninato de metilo

Se purgó ozono a través de una solución de DCM fría ( $-78^\circ\text{C}$ ) (20ml) que contenía el intermedio de la Etapa A (1,59g, 3,72mmol). La purga de ozono se mantuvo hasta que se observó un exceso de ozono (color azul, <10 minutos). La solución se purgó entonces con nitrógeno para disipar el exceso de ozono. Se añadió a la solución dimetilsulfuro (1ml) seguido por trifenilfosfina (977mg, 3,72mmol). La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 2 horas.

116

La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando a gradiente de hexanos/EtOAc dando el compuesto del epígrafe. RMN de  $^1\text{H}$  para el diastereoisómero mayoritario (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,34 (s, 1H); 7,73 (d,  $J = 8,2\text{Hz}$ , 2H); 7,30 (d,  $J = 8,3\text{ Hz}$ , 2H); 7,23 (d,  $J = 8,0\text{ Hz}$ , 2H); 7,16 (d,  $J = 8,4\text{ Hz}$ , 2H); 6,87-6,83 (s ancho, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,75-3,71 (m, 2H); 3,36-3,31 (m, 1H); 2,80-2,72 (m, 1H); 2,69-2,63 (m, 2H); 2,61-2,52 (m, 1H); 2,38 (dd,  $J = 3,9, 17,1\text{ Hz}$ , 1H); 1,45-1,28 (m, 2H); 1,06-0,78 (m, 2H); 0,66 (t,  $J = 7,3\text{ Hz}$ , 3H). LC1 3,55min. (M+H)=430

Etapas C. N-(4-{1-[(4-clorofenil)(5,7-dicloro-1H-indol-3-il)metil]butil}benzoil)- $\beta$ -alaninato de metilo

Se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 30 minutos una solución de ácido acético (5ml) que contenía el intermedio de la Etapa B (200mg, 0,47mmol), hidrocloreuro de 2,4-diclorofenil hidrazina (120mg, 0,56mmol) y  $\text{ZnCl}_2$  (2,29M en AcOH, 0,61ml, 1,4mmol). La solución se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución de EtOAc se lavó con agua, salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La solución filtrada se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/EtOAc dando el compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereoisómeros. La mezcla se purificó adicionalmente usando HPLC de fase inversa. El diastereoisómero mayoritario (y más activo), que también es el más lento (segundo) en eluir en la HPLC se resolvió en una columna Chiralpak AD-H (2cm x 25cm) eluyendo con EtOH al 10% /Heptano a 9ml/min.

Datos para el enantiómero que eluye más rápido: LC1 quiral: (1% a 15% de EtOH/heptano durante 25min, EtOH al 15%/heptano isocrática >25min) tiempo de retención = 25,34 minutos. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9,36 (s, 1H); 7,54 (d,  $J = 8,3\text{ Hz}$ ); 7,48 (d,  $J = 8,3\text{Hz}$ , 2H); 7,47 (s, 1H); 7,37 (d,  $J = 8,3\text{ Hz}$ , 2H); 7,31 (d,  $J = 8,3\text{ Hz}$ , 2H); 7,29 (d,  $J = 2,4\text{Hz}$ , 1H); 7,07 (d,  $J = 1,6\text{ Hz}$ , 1H); 7,02-6,95 (m, 1H); 4,49 (d,  $J = 11,6\text{Hz}$ , 1H); 3,60 (s, 3H); 3,58-3,47 (m, 3H); 2,52 (t,  $J = 6,9\text{ Hz}$ , 2H); 1,52-1,35 (m, 2H); 1,01-0,90 (m, 2H); 0,69 (t,  $J = 7,4\text{ Hz}$ , 3H). LC1 4,16min. (M+H)=571

Datos para el enantiómero que eluye más lento (más activo): LC1 quiral: (1% a 15% de EtOH/heptano durante 25min, EtOH al 15%/heptano isocrática >25min) tiempo de retención = 28,46 minutos. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9,37 (s, 1H); 7,54 (d,  $J = 8,3\text{ Hz}$ ); 7,48 (d,  $J = 8,3\text{Hz}$ , 2H); 7,47 (s, 1H); 7,37 (d,  $J = 8,3\text{ Hz}$ , 2H); 7,31 (d,  $J = 8,3\text{ Hz}$ , 2H); 7,29 (d,  $J = 2,6\text{Hz}$ , 1H); 7,07 (d,  $J = 1,7\text{ Hz}$ , 1H); 7,02-6,95 (m, 1H); 4,49 (d,  $J = 11,7\text{Hz}$ , 1H); 3,60 (s, 3H); 3,58-3,47 (m, 3H); 2,53 (t,  $J = 6,9\text{ Hz}$ , 2H); 1,52-1,35 (m, 2H); 1,01-0,90 (m, 2H); 0,69 (t,  $J = 7,4\text{ Hz}$ , 3H). LC1 4,16min. (M+H)=571

Etapas D. N-(4-{1-[(4-Clorofenil)(5,7-dicloro-1H-indol-3-il)metil]butil}benzoil)- $\beta$ -alanina

Los isómeros obtenidos en la Etapa C se hidrolizaron usando las condiciones descritas en el INTERMEDIO 2, Etapa G. La hidrólisis bruta se purificó por HPLC dando el compuesto del epígrafe. Datos para el diastereoisómero minoritario (racémico): RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9,66 (s, 1 H); 7,71 (d,  $J = 1,6\text{ Hz}$ , 1 H); 7,56 (d,  $J = 8,3\text{ Hz}$ , 2 H); 7,51 (d,  $J = 2,6\text{ Hz}$ , 1 H); 7,29 (d,  $J = 8,3\text{ Hz}$ , 2 H); 7,22-7,18 (m, 3 H); 7,08 (s ancho, 1 H); 7,02 (d,  $J = 8,5\text{Hz}$ , 2 H); 4,46 (d,  $J = 11,6\text{ Hz}$ , 1 H); 3,62-3,50 (m, 3 H); 2,56 (t,  $J = 6,7\text{ Hz}$ , 2 H); 1,78-1,68 (m, 1 H); 1,62-1,52 (m, 1 H); 1,09-0,91 (m, 2 H); 0,71 (t,  $J = 7,3\text{ Hz}$ , 3 H). LC1 3,87 min. (M+H)=557.

117

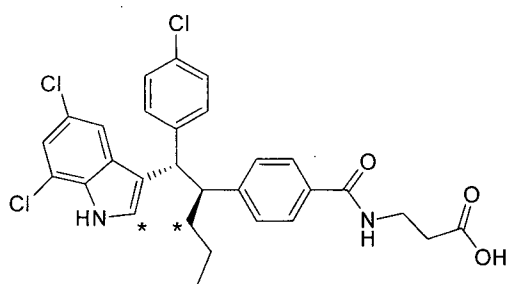
Data para el diastereoisómero mayoritario, enantiómero que eluye más rápido:

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9,38 (s, 1 H); 7,55 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H); 7,48 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H); 7,47-7,46 (m, 1H); 7,37 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H); 7,31 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H); 7,28 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1 H); 7,06 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H); 7,05 (s ancho, 1H); 4,50 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1 H); 3,55-3,47 (m, 3 H); 2,52 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2 H); 1,49-1,38 (m, 2 H); 0,99-0,91 (m, 2 H); 0,69 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H). LC1 4,03min. (M+H)=557.  $[\alpha] = +118,2^\circ$  (589nm, EtOH)

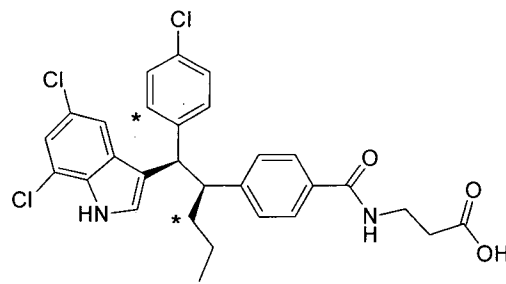
Data para el diastereoisómero mayoritario, enantiómero que eluye más lento (más activo):

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9,36 (s, 1 H); 7,56 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H); 7,49 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2 H); 7,49-7,47 (m, 1H); 7,38 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H); 7,33 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2 H); 7,29 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1 H); 7,08 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1 H); 7,03 (s ancho, 1 H); 4,51 (d,  $J = 11,7$  Hz, 1 H); 3,57-3,53 (m, 1 H); 3,52-3,48 (m, 2 H); 2,53 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2 H); 1,51-1,39 (m, 2 H); 1,01-0,93 (m, 2 H); 0,70 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H). LC1 4,03 min. (M+H)=557.  $[\alpha] = -105,7^\circ$  (589nm, EtOH)

La estereoquímica relativa de los dos diastereoisómeros del EJEMPLO 1 se muestra en la figura siguiente. La asignación de la estereoquímica se basa en el Efecto Overhauser Nuclear observado (NOE, representado por un asterisco) y un modelo conformacional de baja energía de los dos diastereoisómeros. El EJEMPLO 1 también se preparó como se ha descrito antes usando el INTERMEDIO 2 enantiómero puro. El material obtenido (diastereoisómero mayoritario) se correlaciona con el enantiómero que eluye más lento. En base a la configuración conocida del carbono sustituido con n-propilo, que se obtiene a partir de la (-)-pseudoefedrina en el INTERMEDIO 2, la estructura representada para el Diastereoisómero B también indica la estereoquímica absoluta del enantiómero que eluye más lento.



Diastereoisómero A  
(minoritario)  
Eluye más rápido en HPLC

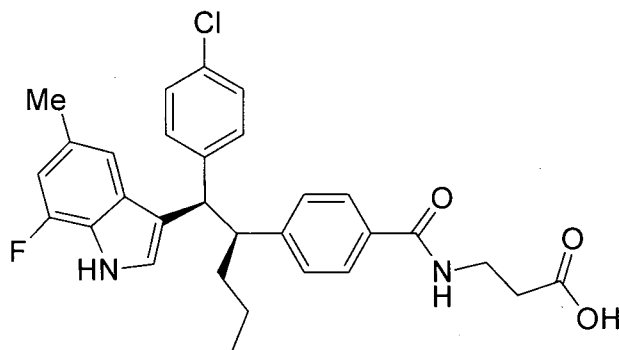


Diastereoisómero B  
(mayoritario)  
Eluye más lento en HPLC  
Más activo

## EJEMPLO 2

N-(4-((1S)-1-[(R)-(4-CLOROFENIL)(7-FLUORO-5-METIL-1H-INDOL-3-IL)METIL]BUTIL}BENZOIL)- $\beta$ -ALANINA

118



Etapa A. N-(4-((1S)-1-((R)-((4-clorofenil)(7-fluoro-5-metil-1H-indol-3-il)metil)butil}benzoyl)-β-alaninato de metilo

Se calentó a 80°C durante 45 minutos una solución en ácido acético (10ml) de N-{4-[2-(4-clorofenil)-4-oxo-1-propilbutil]benzoyl}-β-alaninato de metilo, preparado a partir del INTERMEDIO 2 como se describe en el EJEMPLO 1, (757mg, 1,76mmol), ZnCl<sub>2</sub> (3,1M en AcOH, 1,7ml, 5,27mol) e hidrocloreuro de 2-fluoro-4-metilfenilhidrazina (374mg, 2,1mmol). La solución se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con agua (2x), salmuera (2x) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La solución se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/acetato de etilo dando el compuesto del epígrafe. Datos para el diastereoisómero mayoritario: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 9,11 (s, 1 H); 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2 H); 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,15 (d, J = 2,5 Hz, 1 H); 7,11 (s, 1 H); 7,02-6,97 (m, 1 H); 6,59 (d, J = 12,3 Hz, 1 H); 4,49 (d, J = 11,6 Hz, 1 H); 3,60 (s, 3 H); 3,56-3,48 (m, 3 H); 2,52 (t, J = 6,8 Hz, 2 H); 2,32 (s, 3 H); 1,49-1,35 (m, 2 H); 1,04-0,90 (m, 2 H); 0,69 (t, J = 7,4 Hz, 3 H). LC1 = 3,94min. (M+H)=535. LC1 quiral (EtOH al 1 a 15%/heptano durante 25min, EtOH al 15%/heptano isocrática >25min) tiempo de retención = 28,38 minutos. El material también contiene aproximadamente 2% del área del enantiómero. LC1 quiral (EtOH al 1 a 15%/heptano durante 25 min, EtOH al 15%/heptano isocrática >25min) tiempo de retención = 26,88 minutos.

Etapa B. N-(4-((1S)-1-((R)-((4-Clorofenil)(7-fluoro-5-metil-1H-indol-3-il)metil)butil}benzoyl)-β-alanina

Los isómeros obtenidos en la Etapa A se hidrolizaron usando las condiciones descritas en el INTERMEDIO 2, Etapa G. La hidrólisis bruta se purificó por HPLC dando el compuesto del epígrafe. Datos para el diastereoisómero minoritario: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 9,39 (s, 1 H); 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); 7,33 (s, 1 H); 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2 H); 7,20 (d, J = 8,4 Hz); 7,07 (s ancho, 1 H); 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 6,72 (d, J = 12,4 Hz, 1 H); 4,45 (d, J = 11,6 Hz); 3,65-3,55 (m, 1 H); 3,52 (c, J = 6,4 Hz, 2 H); 2,55 (t, J = 6,8 Hz, 2 H); 2,40 (s, 3 H); 1,84-1,73 (m, 1 H); 1,63-1,52 (m, 1 H); 1,10-0,93 (m, 2 H); 0,71 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). LC1 = 3,66 min. (M+H)=521

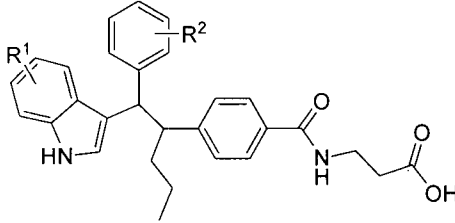
Datos para el diastereoisómero mayoritario: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 9,11 (s, 1 H); 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1 H); 7,12 (s, 1 H); 7,04 (s, 1 H); 6,60 (d, J = 12,2 Hz, 1 H); 4,50 (d, J = 11,6

119

Hz, 1 H); 3,58-3,53 (m, 1 H); 3,50 (c, J = 6,4 Hz, 2 H); 2,53 (t, J = 6,6 Hz, 2 H); 2,33 (s, 3H); 1,51-1,37 (m, 2 H); 0,99-0,92 (m, 2 H); 0,70 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). LCMS1 3,83min. (M+H)=521.  $[\alpha] = -126,6^\circ$  (589nm, EtOH)

Los compuestos de la TABLA 1 se prepararon usando la química descrita en los

- 5 EJEMPLOS 1 y 2. Los datos para los compuestos racémicos son para el diastereoisómero más activo. Los datos para los compuestos enantioméricamente puros son para el isómero más activo.

| <div style="text-align: center;">           TABLA 1<br/>  </div> |                     |                          |                         |                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|
| EJEMPLO                                                                                                                                            | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup>           | pureza enantiomérica    | Datos LC-MS            |
| 3                                                                                                                                                  | H                   | 4-MeO                    | racémico                | LC1 3,47min. (M+H) 485 |
| 4                                                                                                                                                  | 5-Cl                | 4-MeO                    | racémico                | LC1 3,60min. (M+H) 519 |
| 5                                                                                                                                                  | 7-Cl                | 4-MeO                    | racémico                | LC1 3,60min. (M+H) 519 |
| 6                                                                                                                                                  | 6-Cl                | 4-MeO                    | racémico                | LC1 3,62min. (M+H) 519 |
| 7                                                                                                                                                  | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO                    | enantioméricamente puro | LC1 3,70min. (M+H) 569 |
| 8                                                                                                                                                  | 5-Bu, 7-Me          | 4-MeO                    | racémico                | LC1 4,00min. (M+H) 555 |
| 9                                                                                                                                                  | 5-Me, 7-F           | 4-MeO                    | racémico                | LC1 3,61min. (M+H) 517 |
| 10                                                                                                                                                 | 5,7-diCl            | 4-MeO                    | racémico                | LC1 3,76min. (M+H) 553 |
| 11                                                                                                                                                 | 7-Me                | 4-MeO                    | racémico                | LC1 3,57min. (M+H) 499 |
| 12                                                                                                                                                 | 5,7-diMe            | 4-MeO                    | racémico                | LC1 3,66min. (M+H) 513 |
| 13                                                                                                                                                 | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl                     | racémico                | LC1 3,93min. (M+H) 573 |
| 14                                                                                                                                                 | 5,7-diCl            | 4-CF <sub>3</sub> O      | enantioméricamente puro | LC1 4,04min. (M+H) 607 |
| 15                                                                                                                                                 | 4,6-diCl            | 4-CF <sub>3</sub> O      | racémico                | LC1 3,99min. (M+H) 557 |
| 16                                                                                                                                                 | 5,7-diCl            | 2-CF <sub>3</sub> , 4-Cl | racémico                | LC1 4,21min. (M+H) 625 |
| 17                                                                                                                                                 | 7-Cl                | 4-Cl                     | enantioméricamente puro | LC1 3,81min. (M+H) 523 |

170

|    |            |                     |                         |                         |
|----|------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| 18 | 6,7-diCl   | 4-Cl                | enantioméricamente puro | LC1 3,93min. (M+H) 557  |
| 19 | 7-Cl       | 4-CF <sub>3</sub> O | enantioméricamente puro | LC1 3,92min.(M+H) 573   |
| 20 | 6,7-diCl   | 3,4-diCl            | racémico                | LC3 2,63 min (M+H) 591  |
| 21 | 5,7-diF    | 3,4-diCl            | racémico                | LC3 2,48 min (M+H) 559  |
| 22 | 5,7-diCl   | 3-CF <sub>3</sub> O | enantioméricamente puro | LC2 1,31 min (M+H) 607  |
| 23 | 6,7-diCl   | 3-CF <sub>3</sub> O | enantioméricamente puro | LC2 1,31 min (M+H) 607  |
| 24 | 5,7-diF    | 3-CF <sub>3</sub> O | enantioméricamente puro | LC2 1,28 min (M+H) 575  |
| 25 | 5-Me, 7-F  | 3-CF <sub>3</sub>   | racémico                | LC2 1,28 min (M+H) 555  |
| 26 | 6,7-diCl   | 4-CF <sub>3</sub> O | enantioméricamente puro | LC1 4,04min. (M+H) 607  |
| 27 | 5-Me, 7-F  | 4-CF <sub>3</sub> O | enantioméricamente puro | LC1 3,89min. (M+H) 571  |
| 28 | 5,7-diCl   | 3,4-diCl            | enantioméricamente puro | LC3 2,65 min (M+H) 591  |
| 29 | 5-Me, 7-F  | 3,4-diCl            | enantioméricamente puro | LC3 2,54 min (M+H) 555  |
| 30 | 7-Cl       | 3,4-diCl            | enantioméricamente puro | LC3 2,49 min (M+H) 557  |
| 31 | 7-Cl       | 3,4-diF             | enantioméricamente puro | LC3 2,36 min (M+H) 525  |
| 32 | 6,7-diCl   | 3,4-diF             | enantioméricamente puro | LC3 2,41 min (M+H) 559  |
| 33 | 5,7-diF    | 3,4-diF             | enantioméricamente puro | LC3 2,30 min (M+H) 527  |
| 34 | 7-F        | 3,4-diCl            | enantioméricamente puro | LC3 2,42 min (M+H) 541  |
| 35 | 5,7-diCl   | 3,4-diF             | enantioméricamente puro | LC3 2,48 min (M+H) 559  |
| 36 | 5-CN       | 4-Cl                | enantioméricamente puro | LC1 3,53min. (M+H) 514  |
| 37 | 5-MeS      | 4-Cl                | enantioméricamente puro | LC1 3,71min. (M+H) 535  |
| 38 | 5,7-diCl   | 3-Cl                | enantioméricamente puro | LC2 1,27 min. (M+H) 557 |
| 39 | 5-Me       | 4-Cl                | enantioméricamente puro | LC1 3,74min. (M+H) 503  |
| 40 | 5-Cl, 7-Me | 4-Cl                | enantioméricamente puro | LC1 3,84min. (M+H) 537  |
| 41 | 6,7-diCl   | 3-Cl                | enantioméricamente puro | LC2 1,27 min. (M+H) 557 |
| 42 | 5,7-diMe   | 4-Cl                | enantioméricamente puro | LC1 3,82min. (M+H) 517  |

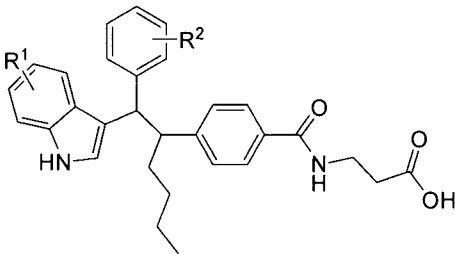
121

|    |                   |                   |                         |                         |
|----|-------------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|
| 43 | 7-F               | 4-Cl              | enantioméricamente puro | LC1 3,68min. (M+H) 507  |
| 44 | 5,7-diF           | 4-Cl              | enantioméricamente puro | LC1 3,71min. (M+H) 525  |
| 45 | 7-Cl              | 3-Cl              | enantioméricamente puro | LC2 1,25 min. (M+H) 523 |
| 46 | 5-Me, 7-F         | 3-Cl              | enantioméricamente puro | LC2 1,25 min. (M+H) 521 |
| 47 | 7-CF <sub>3</sub> | 3-Cl              | enantioméricamente puro | LC2 1,26 min. (M+H) 557 |
| 48 | 5,7-diF           | 3-Cl              | enantioméricamente puro | LC2 1,24 min. (M+H) 525 |
| 49 | 5,7-diCl          | 3-CF <sub>3</sub> | enantioméricamente puro | LC2 1,30 min (M+H) 591  |
| 50 | 6,7-diCl          | 3-CF <sub>3</sub> | enantioméricamente puro | LC2 1,30 min (M+H) 591  |
| 51 | 5,7-diF           | 3-CF <sub>3</sub> | enantioméricamente puro | LC2 1,27 min (M+H) 559  |
| 52 | 5-Me, 7-F         | 3,4-diF           | enantioméricamente puro | LC3 2,37 min (M+H) 523  |
| 53 | 5,7-diCl          | 4-CF <sub>3</sub> | enantioméricamente puro | LC2 1,31 min (M+H) 591  |
| 54 | 5,7-diF           | 4-CF <sub>3</sub> | enantioméricamente puro | LC2 1,27 min (M+H) 559  |
| 55 | 5-Me, 7-F         | 4-CF <sub>3</sub> | enantioméricamente puro | LC2 1,28 min (M+H) 555  |
| 56 | 5-Cl              | 4-CF <sub>3</sub> | enantioméricamente puro | LC2 1,28 min (M+H) 557  |
| 57 | 5,7-diCl          | 3-F, 4-Cl         | enantioméricamente puro | LC2 1,28 min. (M+H) 575 |
| 58 | 5-Me, 7-F         | 3-F, 4-Cl         | enantioméricamente puro | LC2 1,26 min. (M+H) 539 |
| 59 | 5-Me, 7-F         | 3,5-diF           | enantioméricamente puro | LC3 2,38 min (M+H) 523  |
| 60 | 5,7-diCl          | 3,5-diF           | enantioméricamente puro | LC3 2,43 min (M+H) 559  |
| 61 | 5,7-diCl          | 4-Me              | enantioméricamente puro | LC2 1,29 min (M+H) 537  |
| 62 | 5-Me, 7-F         | 4-Me              | enantioméricamente puro | LC2 1,27 min (M+H) 501  |
| 63 | 5-Cl, 7-Me        | 4-Me              | enantioméricamente puro | LC2 1,28 min (M+H) 517  |
| 64 | 5,7-diCl          | 3,4-diMe          | enantioméricamente puro | LC2 1,28 min (M+H) 551  |
| 65 | 5-Me, 7-F         | 3,4-diMe          | enantioméricamente puro | LC2 1,26 min (M+H) 515  |
| 66 | 5-Cl, 7-Me        | 3,4-diMe          | enantioméricamente puro | LC2 1,27 min (M+H) 531  |
| 67 | 5-Cl, 7-F         | 4-Cl              | enantioméricamente puro | LC1 3,86min.(M+H) 541   |

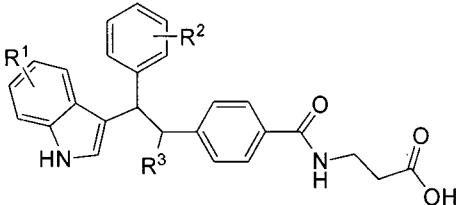
122

|    |                     |             |          |                       |
|----|---------------------|-------------|----------|-----------------------|
| 68 | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO, 3-Cl | racémico | LC1 3,76min.(M+H) 603 |
|----|---------------------|-------------|----------|-----------------------|

Los compuestos de la TABLA 2 se prepararon usando la química descrita en los EJEMPLOS 1 y 2. Los datos son para el isómero más activo.

| <div style="text-align: center;">           TABLA 2<br/>  </div> |                     |                |                         |                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|-------------------------|------------------------|
| EJEMPLO                                                                                                                                            | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup> | pureza enantiomérica    | Datos LC-MS            |
| 69                                                                                                                                                 | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO          | enantioméricamente puro | LC1 3,81min.(M+H) 583  |
| 70                                                                                                                                                 | 5,7-diCl            | 4-MeO          | enantioméricamente puro | LC1 3,89min.(M+H) 567  |
| 71                                                                                                                                                 | 7-CF <sub>3</sub>   | 4-MeO          | enantioméricamente puro | LC1 3,78min.(M+H) 567  |
| 72                                                                                                                                                 | 4,7-diCl            | 4-MeO          | enantioméricamente puro | LC1 3,85min.(M+H) 567  |
| 73                                                                                                                                                 | 5,7-diF             | 4-MeO          | enantioméricamente puro | LC1 3,69min.(M+H) 535  |
| 74                                                                                                                                                 | 7-Et                | 4-MeO          | enantioméricamente puro | LC1 3,77min.(M+H) 527  |
| 75                                                                                                                                                 | 5-Cl, 7-Me          | 4-MeO          | enantioméricamente puro | LC1 3,80min.(M+H) 547  |
| 76                                                                                                                                                 | 5-Bu, 7-Me          | 4-MeO          | enantioméricamente puro | LC1 4,15min.(M+H) 569  |
| 77                                                                                                                                                 | 5-Me, 7-F           | 4-MeO          | enantioméricamente puro | LC1 3,74min.(M+H) 531  |
| 78                                                                                                                                                 | 6,7-diCl            | 4-MeO          | enantioméricamente puro | LC1 3,82min.(M+H) 567  |
| 79                                                                                                                                                 | 5,7-diCl            | 4-Cl           | enantioméricamente puro | LC1 4,07min.(M+H) 571  |
| 80                                                                                                                                                 | 5-Me, 7-F           | 4-Cl           | enantioméricamente puro | LC1 3,93min.(M+H) 535  |
| 81                                                                                                                                                 | 5-Me, 7-F           | H              | enantioméricamente puro | LC1 3,79min.(M+H) 501  |
| 82                                                                                                                                                 | 5,7-diCl            | 3,4-diF        | enantioméricamente puro | LC3 2,54 min (M+H) 573 |

Los compuestos de la TABLA 3 se prepararon usando la química descrita en los EJEMPLOS 1 y 2. Todos los compuestos, salvo el EJEMPLO 88, son enantioméricamente puros. Los datos son para el isómero más activo.

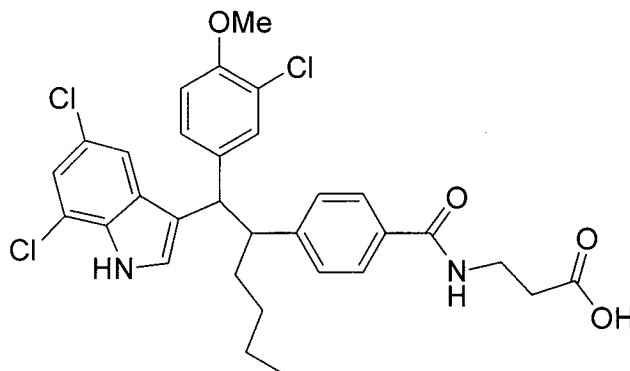
| <div style="text-align: center;">           TABLA 3<br/>  </div> |                     |                |                                                                 |                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|
| EJEMPLO                                                                                                                                            | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                                                  | Datos LC-MS           |
| 83                                                                                                                                                 | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl           | Me                                                              | LC1 3,71min.(M+H) 545 |
| 84                                                                                                                                                 | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO          | Me                                                              | LC1 3,47min.(M+H) 541 |
| 85                                                                                                                                                 | 7-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl           | Me                                                              | LC1 3,72min.(M+H) 545 |
| 86                                                                                                                                                 | 6-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl           | Me                                                              | LC1 3,72min.(M+H) 545 |
| 87                                                                                                                                                 | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO          | Et                                                              | LC1 3,62min.(M+H) 555 |
| 88                                                                                                                                                 | 5,7-diCl            | 4-MeO          | CF <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -<br>(racémico) | LC1 3,78min.(M+H) 621 |
| 89                                                                                                                                                 | 5,7-diCl            | 4-Cl           | Et                                                              | LC3 2,46min.(M+H) 543 |
| 90                                                                                                                                                 | 5-Me, 7-F           | 4-Cl           | Et                                                              | LC3 2,36min.(M+H) 507 |

5

## EJEMPLO 91

N-(4-{1-[(3-CLORO-4-METOXIFENIL)(5,7-DICLORO-1H-INDOL-3-IL)METIL]PENTIL}BENZOIL)-β-ALANINA

24



Etapa A. N-(4-{1-[1-(3-cloro-4-metoxifenil)-3-oxopropil]pentil}benzoyl)-β-alaninato de terc-butilo

Se añadió N-clorosuccinamida (40mg, mmol) a una solución de acetonitrilo (2ml) que contenía N-(4-{1-[1-(4-metoxifenil)-3-oxopropil]pentil}benzoyl)-β-alaninato de terc-butilo

- 5 enantioméricamente puro (20mg, 0,42mol), que se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el EJEMPLO 1. La solución se calentó entonces en un tubo con tapón a rosca durante 35 minutos a 85°C. La solución se concentró y el residuo se purificó por PTLC usando un eluyente de EtOAC/hexanos dando una mezcla de compuestos que contenía el compuesto del epígrafe y el análogo correspondiente 3,5-diCl (~30% por RMN). LC1 4,00min.(M+H) 460, LC1 de diCl 4,15 min.(M+H) 494 datos seleccionados de
- 10 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,35 (s, 1 H); 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,23-7,15 (m, 3 H); 6,86 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 3,88 (s, 3 H); 3,68 (c, J = 5,9 Hz, 2 H); 3,29-3,23 (m, 1 H); 2,75-2,65 (m, 1 H); 2,56-2,50 (m, 2 H); 2,39-2,31 (m, 1 H); 1,46 (s, 9H); 0,66 (t, 3H).

Etapa B. N-(4-{1-[(3-Cloro-4-metoxifenil)(5,7-dicloro-1H-indol-3-il)metil]pentil}benzoyl)-β-alanina

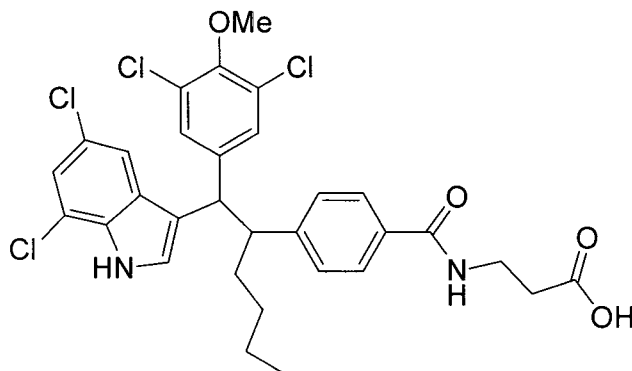
- 15 El compuesto del epígrafe se preparó a partir del intermedio de la Etapa A siguiendo el procedimiento descrito en el EJEMPLO 1, Etapa C. El material bruto se purificó por HPLC dando el compuesto del epígrafe (junto con el análogo correspondiente 3,5-diCl). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 9,35 (s, 1 H); 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,49 (d, J = 2,4 Hz, 2 H); 7,41 (dd, J = 2,2, 8,5 Hz, 1 H); 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,29 (d, J = 2,5 Hz, 1 H); 7,08 (d, J = 1,7 Hz, 1 H); 7,04 (s ancho, 1 H);
- 20 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 4,44 (d, J = 11,7 Hz, 1 H); 3,83 (s, 3 H); 3,53-3,47 (m, 3 H); 2,53 (t, J = 6,7 Hz, 3 H); 1,51-1,43 (m, 2 H); 1,22-0,84 (m, 5 H); 0,69 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). LC1 3,99min. (M+H) 601

EJEMPLO 92

N-(4-{1-[(5,7-DICLORO-1H-INDOL-3-IL)(3,5-DICLORO-4-METOXIFENIL)METIL]PENTIL}BENZOIL)-β-ALANINA

25

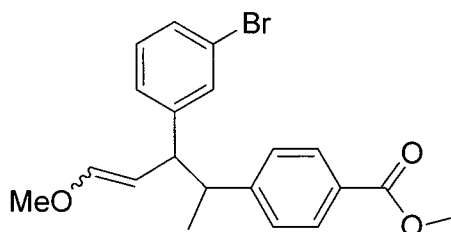
103



El compuesto del epígrafe se aisló en la preparación descrita en el EJEMPLO 91. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  9,41 (s, 1 H); 7,56-7,52 (m, 5 H); 7,38-7,32 (m, 3 H); 7,10 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1 H); 7,03 (s ancho, 1 H); 4,46 (d,  $J = 11,7$  Hz, 1 H); 3,81 (s, 3 H); 3,54-3,48 (m, 4 H); 2,53 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3 H); 1,52-1,46 (m, 3 H); 1,26-0,86 (m, 6 H); 0,71 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H). LC1 4,17min. (M+H) 635

## INTERMEDIO 3

4-[(3E,Z)-2-(3-BROMOFENIL)-4-METOXI-1-METILBUT-3-EN-1-IL]BENZOATO DE METILO



## 10 Etapa A. (3-bromofenil)acetato de 4-metoxibencilo

Se agitó durante la noche a temperatura ambiente una solución en DMF (30ml) de ácido (3-bromofenil)acético (2,5g, 11,6mmol), carbonato de cesio (3,78g, 11,6mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (1,82g, 11,6mmol). La solución se repartió entonces entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua (3X), salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/acetato de etilo dando el compuesto del epígrafe. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,43-7,39 (m, 2 H); 7,29-7,24 (m, 2 H); 7,20-7,16 (m, 2 H); 6,90-6,86 (m, 2 H); 5,07 (s, 2 H); 3,81 (s, 3 H); 3,60 (s, 2 H). LC1 3,70min.

## 20 Etapa B. 4-{2-(3-bromofenil)-3-[(4-metoxibencil)oxi]-1-metil-3-oxopropil}benzoato de metilo

Se añadió gota a gota LHMDs (1,0M THF, 2,6ml) a una solución de THF a  $-78^\circ\text{C}$  (4ml) que contenía el intermedio de la Etapa A (0,827g, 2,47mmol). Después de agitar 10 minutos se añadió gota a gota una solución de THF (4ml) que contenía 4-(1-bromoetil)benzoato de metilo (0,6g, 2,47mmol). La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, la solución se repartió

entre acetato de etilo y HCl acuoso 1N. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/acetato de etilo dando el compuesto del epígrafe como una mezcla 1,67/1 de diastereoisómeros. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): datos seleccionados  $\delta$  5,16 (d, J = 12,0 Hz); 5,01 (d, J = 12,0 Hz); 4,82 (d, J = 12,0 Hz); 4,64 (d, J = 11,9 Hz); 1,34 (d, J = 6,8 Hz); 1,02 (d, J = 7,0 Hz). Diastereoisómero minoritario: LCMS1 4,08 min (M+Na) = 519. Diastereoisómero mayoritario: LC1 4,19 min (M+Na) = 519.

#### Etapas C. Ácido 2-(3-bromofenil)-3-[4-(metoxicarbonil)fenil]butanoico

El intermedio de la Etapa B (0,8g, 1,6mmol) se trató con 4-metoxibenceno (2ml) y ácido trifluoroacético (15ml). Después de agitar durante 1,5 horas, la solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/acetato de etilo (que contenía ácido acético al 0,05%) dando el compuesto del epígrafe como mezcla de diastereoisómeros. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): datos seleccionados  $\delta$  3,90 (s); 3,85 (s); 3,72-3,64 (m); 3,52-3,42 (m); 1,39 (d, J = 6,8 Hz); 1,03 (d, J = 7,0 Hz). LCMS1 3,34 min. (M+H) = 377. LC1 3,57 min. (M+H) = 377.

#### Etapas D. 4-[2-(3-Bromofenil)-3-hidroxi-1-metilpropil]benzoato de metilo

Se añadió BOP (152mg, 0,345mmol) a una solución de THF (2ml) que contenía el intermedio de la Etapa C (100mg, 0,265mmol) y DIEA (0,06ml, 0,344mmol). Después de agitar durante 5 minutos se añadió a la solución borohidruro sódico (20mg, 0,53mmol). La solución se agitó durante 15 minutos y luego se repartió entre HCl acuoso 1N y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/acetato de etilo dando el compuesto del epígrafe como una mezcla de diastereoisómeros. Una porción del material aislado también contenía productos diastereoisoméricos aislados. Diastereoisómero A, que eluye más rápido sobre gel de sílice: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,01 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,48-7,40 (m, 2 H); 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,26-7,19 (m, 2 H); 3,92 (s, 3 H); 3,59-3,47 (m, 2 H); 3,10-3,04 (m, 1 H); 2,92-2,88 (m, 1 H); 1,05 (d, J = 6,9 Hz, 3 H). LC1 3,60 min. (M-H<sub>2</sub>O) = 345. Diastereoisómero B, que eluye más lento sobre gel de sílice: RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,17-7,13 (m, 1 H); 7,04-6,96 (m, 4 H); 6,85 (d, J = 7,7 Hz, 1 H); 4,00-3,88 (m, 2 H); 3,87 (s, 3 H); 3,26-3,18 (m, 1 H); 3,02-2,96 (m, 1 H); 1,37 (d, J = 6,9 Hz, 3 H). LC1 3,40 min. (M-H<sub>2</sub>O) = 345.

#### Etapas E. 4-[2-(3-Bromofenil)-1-metil-3-oxopropil]benzoato de metilo

Se añadió peryodinado de Dess-Martin (0,72g, 1,7mmol) a una solución de diclorometano (5ml) del diastereoisómero A de la Etapa D (0,476g, 1,31mmol). Después de 1 hora, la solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/acetato de etilo dando el compuesto del epígrafe. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,56 (d, J = 2,4Hz, 1H); 8,00 (d, J = 8,2Hz, 2H); 7,50-7,46 (m, 1H); 7,40-7,37 (m, 1H); 7,31 (d, J = 8,2Hz, 2H); 7,30-

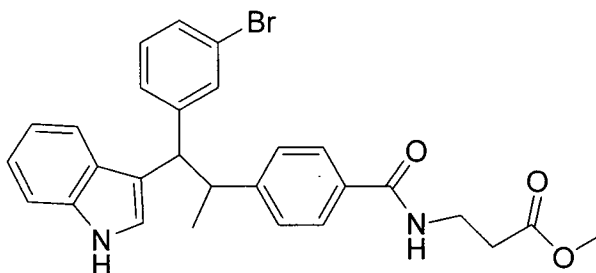
7,28 (m, 1H); 7,07 (d, J = 8,2Hz); 3,91 (s, 3H); 3,81-3,76 (m, 1H); 3,64-3,53 (m, 1H); 1,11 (d, J = 7,0Hz, 3H). LC1 3,58 min. (M+1) = 358.

Etapa F. 4-[(3-E,Z)-2-(3-Bromofenil)-4-metoxi-1-metilbut-3-en-1-il]benzoato de metilo

5 Se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de potasio (0,5M en tolueno, 8,6ml, 4,3mmol) a una solución en THF (18ml) de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1,5g, 4,38mmol) a -78°C. La solución se agitó entonces a 0°C durante 45 minutos. Se añadió gota a gota una solución en THF (4ml) del intermedio de la etapa E (0,626g, 1,73mmol). La solución se agitó entonces durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexanos/acetato de etilo dando el compuesto del epígrafe como una mezcla de isómeros E,Z. Una porción del material aislado era un isómero individual (mayoritario): RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96 (d, J = 8,7Hz, 2H); 7,34 (m, 2H); 7,16 (m, 3H); 7,06 (m, 1H); 5,99 (d, J = 12,5Hz, 1H); 4,66 (dd, J = 9,1, 12,5Hz, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,33 (s, 3H); 3,24 (t, J = 9,1Hz, 1H); 3,05 (m, 1H); 1,12 (d, J = 6,9Hz, 3H). LC1 3,87 min. (M+1) = 389

INTERMEDIO 4

*N*-{4-[2-(3-BROMOFENIL)-2-(1*H*-INDOL-3-IL)-1-METILETIL]BENZOIL}-β-ALANINATO DE METILO



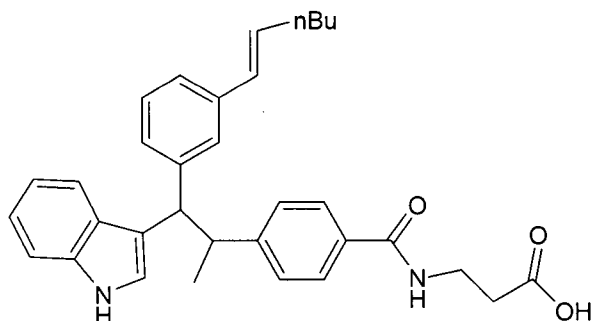
20

El compuesto del epígrafe se preparó a partir del INTERMEDIO 3 usando la química de indoles de Fischer descrita en el EJEMPLO 1 Etapa C seguido por las condiciones de hidrólisis del INTERMEDIO 2 Etapa G y el acoplamiento de beta alanina descrito en el EJEMPLO 1 Etapa A. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 9,00 (s, 1H); 7,66 (t, J = 1,8Hz, 1H); 7,55 (d, J = 8,4Hz, 2H); 7,50 (t, J = 6,8Hz, 2H); 7,41 (d, J = 8,5Hz, 2H); 7,32 (m, 1H); 7,23-7,18 (m, 1H); 7,15 (d, J = 2,5 Hz, 1 H); 7,02-6,98 (m, 2 H); 6,94-6,92 (m, 1 H); 4,52 (d, J = 11,6Hz, 1H); 3,78-3,69 (m, 1H); 3,60 (s, 3H); 3,51 (c, J = 6,5Hz, 2H); 2,53 (t, J = 6,7Hz, 2H); 1,09 (d, J = 6,8Hz, 3H). LC1 3,32 min. (M+1) = 519.

25

EJEMPLO 93

30 *N*-{4-[2-{3-[(1*E*)-HEX-1-EN-1-IL]FENIL}-2-(1*H*-INDOL-3-IL)-1-METILETIL]BENZOIL}-β-ALANINA



Etapa A. N-{4-[2-{3-[(1E)-Hex-1-en-1-yl]fenil}-2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzoil}-β-alaninato de metilo

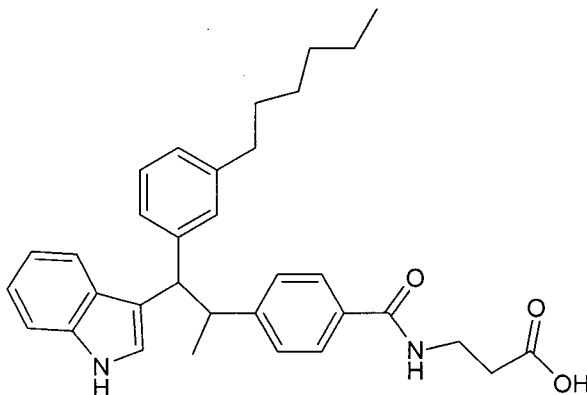
Se calentó a reflujo durante 1 hora una solución de 1,2-dimetoxietano (2ml) y agua (0,5ml) que contenía el INTERMEDIO 4 (50mg, 0,1mmol), ácido (1E)-hex-1-en-1-ilbórico (51mg, 0,4mmol), carbonato potásico (62mg, 0,45mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10mg, 0,009mmol). La solución se concentró y se repartió entre EtOAc y HCl acuoso 1N. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa dando el compuesto del epígrafe. LC2 1,30 min. (M+1) = 523

Etapa B. N-{4-[2-{3-[(1E)-Hex-1-en-1-yl]fenil}-2-(1H-indol-3-il)-1-metiletil]benzoil}-β-alanina

El compuesto del epígrafe se preparó a partir del intermedio de la Etapa A usando las condiciones de hidrólisis descritas en el INTERMEDIO 2, Etapa G. El material bruto se purificó por HPLC. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 8,97 (s, 1 H); 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,52 (d, J = 7,9 Hz, 1 H); 7,49 (s, 1 H); 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,33 (d, J = 7,5 Hz, 1 H); 7,20 (t, J = 7,6 Hz, 2 H); 7,14 (m, 2 H); 7,07 (s ancho, 1 H); 6,99-6,96 (m, 1 H); 6,92-6,89 (m, 1 H); 6,40-6,25 (m, 2 H); 4,50 (d, J = 11,5 Hz, 1 H); 3,77-3,69 (m, 1 H); 3,49 (c, J = 6,4 Hz, 2 H); 2,53 (dd, J = 14,4, 21,1 Hz, 26 H); 1,47-1,33 (m, 4 H); 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3 H); 0,92 (t, J = 7,2 Hz, 3 H). LC1 3,72 min. (M+1) = 509.

EJEMPLO 94

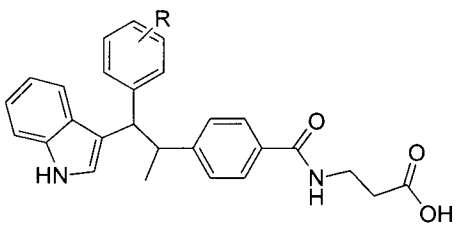
N-{4-[2-(3-HEXILFENIL)-2-(1H-INDOL-3-IL)-1-METILETIL]BENZOIL}-β-ALANINA



179

Se agitó una solución de metanol (2ml) que contenía el EJEMPLO 93 (5mg) y paladio al 10% /C (punta de espátula) en una atmósfera de hidrógeno (botella) hasta que no quedaba por análisis HPLC material de partida. La solución se filtró, se concentró y el residuo se purificó por HPLC dando el compuesto del epígrafe. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  8,98 (s, 1 H); 7,53 (t,  $J = 8,8$  Hz, 3 H); 7,41 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2 H); 7,35 (s, 1 H); 7,27 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1 H); 7,21-7,15 (m, 2 H); 7,11 (m, 2 H); 6,99-6,95 (m, 2 H); 6,92-6,88 (m, 1 H); 4,47 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1 H); 3,76-3,68 (m, 1 H); 3,50 (c,  $J = 6,4$  Hz, 2 H); 2,59-2,51 (m, 4 H); 1,57 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2 H); 1,27 (m, 4 H); 1,07 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3 H); 0,86 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3 H). LC1 3,76 min. (M+H) 511.

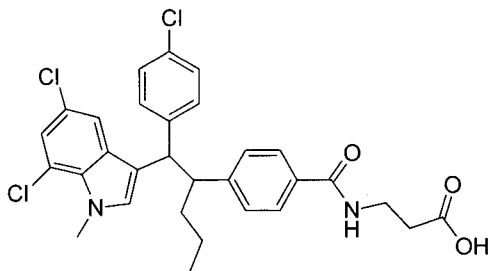
Los compuestos de la TABLA 4 se prepararon como se describe para los EJEMPLOS 93 y 94. Los datos son para el isómero más activo.

| TABLA 4                                                                            |                                          |                                                 |                       |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------|
|  |                                          |                                                 |                       |
| EJEMPLO                                                                            | R                                        | pureza enantiomérica                            | Datos LC-MS           |
| 95                                                                                 | 3-ciclohex-1-enilo                       | racémico                                        | LC1 3,58min.(M+H) 507 |
| 96                                                                                 | 3-ciclohexilo                            | racémico                                        | LC1 3,62min.(M+H) 509 |
| 97                                                                                 | 4-(4'- $^t\text{Bu}$ -ciclohex-1'-enilo) | enantioméricamente puro                         | LC1 4,45min.(M+H) 563 |
| 98                                                                                 | 4-(4'- $^t\text{Bu}$ -ciclohexil)        | enantioméricamente puro (mezcla de cis y trans) | LC1 4,47min.(M+H) 565 |
| 99                                                                                 | 4-hex-1-enilo                            | enantioméricamente puro                         | LC1 4,04min.(M+H) 509 |
| 100                                                                                | 4-hexilo                                 | enantioméricamente puro                         | LC1 4,14min.(M+H) 511 |

## EJEMPLOS 101/102

*N*-(4-{1-[(4-CLOROFENIL)(5,7-DICLORO-1-METIL-1*H*-INDOL-3-IL)METIL]BUTIL}BENZOIL)- $\beta$ -ALANINA

130



Etapa A. N-(4-{1-[(4-clorofenil)(5,7-dicloro-1-metil-1H-indol-3-il)metil]butil}benzoil)-β-alaninato de metilo

Se añadió una solución de KOtBu (1,0M THF, aproximadamente 3 gotas, 0,045ml) a una  
 5 solución en dimetilacetamida (2ml) del intermedio del EJEMPLO 1, Etapa C (enantiómero que eluye más rápido en ChiralPak AD EtOH al 10% /Heptano, 4mg, 0,007mmol). Se añadió entonces gota a gota yoduro de metilo (tres gotas, exceso). El progreso de la reacción durante la adición se controló por MS-HPLC con el fin de minimizar la sobrealkilación. La reacción se inactivó con HCl acuoso 1N. La mezcla se extrajo con EtOAc y los orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera. La solución se secó  
 10 entonces sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró dando el compuesto del epígrafe que se usó sin purificación adicional. LCMS1 4,40 min. (M+H)=585. El procedimiento también se llevó a cabo como se ha descrito para el intermedio del Ejemplo 1, Etapa C (enantiómero que eluye más lento). LCMS1 4,39 min. (M+H)=585

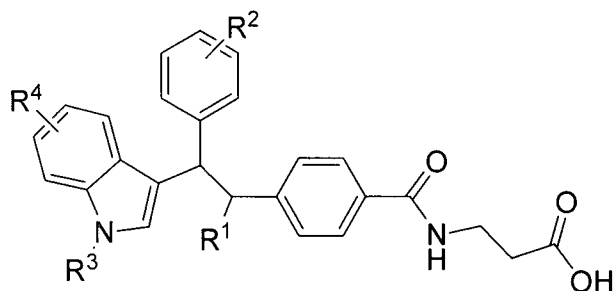
15 Etapa B. N-(4-{1-[(4-Clorofenil)(5,7-dicloro-1-metil-1H-indol-3-il)metil]butil}benzoil)-β-alanina

Usando las condiciones de hidrólisis descritas en el INTERMEDIO 2, Etapa G se prepararon los compuestos del epígrafe. Datos para el enantiómero que eluye más rápido: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,42 (d, J = 1,9 Hz, 1 H); 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,16 (s, 1 H); 7,06 (s ancho, 1 H); 7,00 (d, J = 1,8  
 20 Hz, 1 H); 4,46 (d, J = 11,6 Hz, 1 H); 3,92 (s, 3 H); 3,52-3,45 (m, 3 H); 2,54 (t, J = 6,7 Hz, 2 H); 1,50-1,36 (m, 2 H); 1,00-0,90 (m, 2 H); 0,69 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). LCMS1 4,17 min. (M+H)=571

Datos para el enantiómero que eluye más lento: RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 2 H); 7,42 (d, J = 1,8 Hz, 1 H); 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2 H); 7,15 (s, 1 H); 7,07 (s ancho, 1 H); 7,00 (d, J = 1,8 Hz, 1 H); 4,45 (d, J = 11,6 Hz, 1  
 25 H); 3,91 (s, 3 H); 3,51-3,44 (m, 3 H); 2,53 (t, J = 6,6 Hz, 2 H); 1,49-1,35 (m, 2 H); 0,98-0,88 (m, 2 H); 0,68 (t, J = 7,3 Hz, 3 H). LCMS1 4,16 min. (M+H)=571

Los compuestos de la TABLA 5 se prepararon como se describe en los EJEMPLOS 101 y 102.

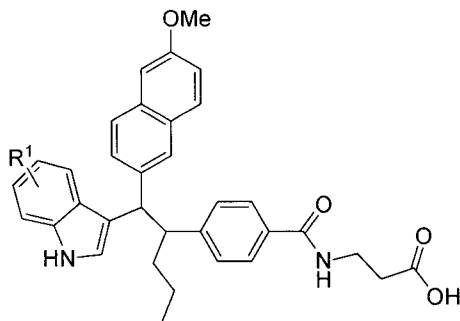
TABLA 5



| EJEMPLO                | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>      | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> | Datos LC-MS            |
|------------------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|------------------------|
| 103<br>(racémico)      | Me             | 4-Cl                | Bn             | H              | LC1 3,90 min. M+H =551 |
| 104<br>(racémico)      | n-Pr           | 4-Cl                | n-Pr           | 5,7-diCl       | LC1 4,38min.(M+H) 599  |
| 105<br>(enantiómero 1) | n-Pr           | 4-CF <sub>3</sub> O | Me             | 5,7-diCl       | LC1 4,20min.(M+H) 621  |
| 106<br>(enantiómero 2) | n-Pr           | 4-CF <sub>3</sub> O | Me             | 5,7-diCl       | LC1 4,20min.(M+H) 621  |
| 107<br>(enantiómero 1) | n-Bu           | 4-MeO               | Me             | 5,7-diCl       | LC1 4,02min.(M+H) 581  |
| 108<br>(enantiómero 2) | n-Bu           | 4-MeO               | Me             | 5,7-diCl       | LC1 4,05min.(M+H) 581  |

Los compuestos mostrados en la TABLA 6 se prepararon a partir de 2-acetil-6-metoxinaftaleno usando la química descrita en el EJEMPLO 1. Los datos son para el isómero más activo.

TABLA 6



| EJEMPLO | R <sup>1</sup> | pureza enantiomérica | Datos LC-MS             |
|---------|----------------|----------------------|-------------------------|
| 109     | 7-Cl           | racémico             | LC2 1,26 min. (M+H) 569 |
| 110     | 5-Cl           | racémico             | LC2 1,26 min. (M+H) 569 |

B2

|     |                     |                         |                         |
|-----|---------------------|-------------------------|-------------------------|
| 111 | 5-CF <sub>3</sub> O | racémico                | LC2 1,27 min. (M+H) 619 |
| 112 | 5,7-diCl            | enantioméricamente puro | LC2 1,28 min. (M+H) 603 |
| 113 | 6,7-diCl            | enantioméricamente puro | LC2 1,27 min. (M+H) 603 |
| 114 | 5-Me, 7-F           | enantioméricamente puro | LC2 1,26 min. (M+H) 567 |
| 115 | 7-CF <sub>3</sub>   | enantioméricamente puro | LC2 1,27 min. (M+H) 603 |

## ENSAYOS BIOLÓGICOS

La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la unión de glucagón y su utilidad en el tratamiento o prevención de diabetes mellitus tipo 2 y los estados patológicos relacionados se puede demostrar por los siguientes ensayos *in vitro*.

### Ensayo de unión al receptor de glucagón

Se mantuvo como se describe una línea celular estable CHO (ovario de hámster chino) que expresa el receptor de glucagón humano clonado (Chicchi et al. *J Biol Chem* 272, 7765-9(1997); Cascieri et al. *J Biol Chem* 274, 8694-7(1999)). Para determinar la afinidad de unión antagonista de compuestos, se incubaron 0,002 mg de membranas celulares de estas células con <sup>125</sup>I-Glucagón (New England Nuclear, MA) en un tampón que contenía Tris-HCl 50mM (pH 7,5), MgCl 5mM, EDTA 2mM, glicerol al 12% y 0,200 mg de microesferas PVT SPA revestidas de WGA (Amersham), +/- compuestos o glucagón sin marcar 0,001 MM. Después de 4-12 horas de incubación a temperatura ambiente, se determinó la radiactividad unida a las membranas celulares en un contador de detección de emisión radiactiva (Wallac-Microbeta). Los datos se analizaron usando el programa Prism™ de GraphPad. Se calcularon los valores CI<sub>50</sub> usando análisis de regresión no lineal suponiendo un único sitio de competición. Los valores de CI<sub>50</sub> para los compuestos de la invención están por lo general en el intervalo de tan solo 1 nM hasta valores tan elevados de aproximadamente 500nM y por eso tienen utilidad como antagonistas de glucagón.

### Inhibición de la formación de AMPc intracelular estimulada por glucagón

Se recolectaron células CHO con crecimiento exponencial que expresan receptor de glucagón humano con la ayuda de medios de disociación de enzimas (Specialty Media), sedimentadas a baja velocidad y se volvieron a suspender en el Tampón de Estimulación Celular incluido en el Kit de AMPc Flash Plate cAMP (New England Nuclear, SMP0004A). El ensayo de adenilato ciclasa se configuró según las instrucciones del fabricante. Resumidamente, se diluyeron los compuestos a partir de soluciones madre en DMSO y se añadieron a células a una concentración final de DMSO del 5%. Las células preparadas como antes se preincubaron en placas flash revestidas con anticuerpos anti-AMPc (NEN) en presencia de compuestos o controles DMSO durante 30 minutos y luego se estimularon con

B3

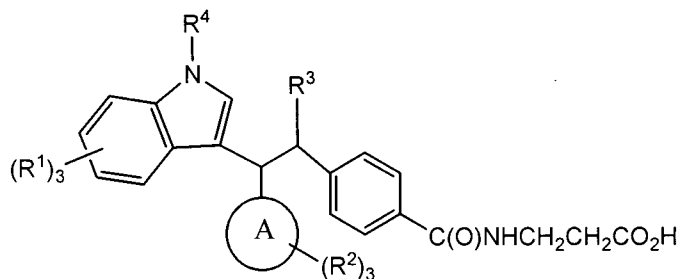
- glucagón (250 pM) durante otros 30 minutos más. La estimulación celular se detuvo mediante la adición de cantidades iguales de un tampón de detección que contenía tampón de lisis así como trazador de AMPc marcado con  $^{125}\text{I}$  (NEN). Después de tres horas de incubación a temperatura ambiente, se determinó la radiactividad unida en un contador de centelleo líquido (TopCount-Packard Instruments). La actividad
- 5 basal (inhibición del 100%) se determinó usando el control de DMSO mientras que la inhibición del 0% se definió como la cantidad de AMPc en pmol producida por glucagón 250 pM.

- Ciertas realizaciones de la invención se han descrito con detalle; no obstante, se contempla que estén dentro del alcance de la invención numerosas realizaciones adicionales. Así, las reivindicaciones no quedan limitadas a las realizaciones específicas descritas en la presente memoria.
- 10 Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones que se citan en la presente memoria se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad.

134

## REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto representado por la fórmula I:



5

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

el anillo A representa un grupo fenilo o naftilo;

10 cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representa H o se selecciona del grupo consistente en halo, CN, OH, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, S(O)<sub>p</sub>R<sup>a</sup>, alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub> o alcoxi C<sub>1-10</sub>, estando las porciones alquilo y alquenilo de alquilo C<sub>1-10</sub>, alquenilo C<sub>2-10</sub> y alcoxi C<sub>1-10</sub> opcionalmente sustituidas con 1-5 átomos de halo hasta perhalo; y además opcionalmente sustituidas con 1 grupo seleccionado de OH, oxo y alcoxi C<sub>1-6</sub>;

p representa 0, 1 ó 2;

15 cada R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representa independientemente H o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1-5 átomos de halo hasta perhalo; y además opcionalmente sustituidos con 1 grupo seleccionado de OH, oxo y alcoxi C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-6</sub> o alquenilo C<sub>2-6</sub>, cada uno opcionalmente sustituido con 1-5 átomos de halo hasta perhalo y, además opcionalmente sustituidos con 1 grupo seleccionado de OH, oxo y alcoxi C<sub>1-6</sub> y

R<sup>4</sup> representa H o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 1-3 átomos de halo hasta  
20 perhalo y 1 anillo fenilo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo A representa fenilo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo A representa naftilo.

25

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que cada R<sup>1</sup> representa H o se selecciona del grupo consistente en halo seleccionado de fluoro y cloro; SCH<sub>3</sub>; CN, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub>, estando las porciones alquilo y alquenilo de SCH<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>2-4</sub> y alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de fluoro.

30

BS

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que cada  $R^1$  representa H o se selecciona del grupo consistente en fluoro, cloro;  $SCH_3$ ; CN, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ , estando las porciones alquilo y alquenilo de  $SCH_3$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$  y alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de fluoro.

5

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que cada  $R^1$  representa H o se selecciona del grupo consistente en fluoro, cloro;  $SCH_3$ ; CN, alquilo  $C_{1-4}$  y  $OCH_3$ , estando las porciones alquilo de  $SCH_3$ , alquilo  $C_{1-4}$  y  $OCH_3$  opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de fluoro.

10

7. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que cada  $R^2$  representa H o se selecciona del grupo consistente en halo seleccionado de fluoro y cloro;  $SCH_3$ ; CN, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ , estando las porciones alquilo y alquenilo de  $SCH_3$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$  y alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de fluoro.

15

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que cada  $R^2$  representa H o se selecciona del grupo consistente en fluoro, cloro;  $SCH_3$ ; CN, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ , estando las porciones alquilo y alquenilo de  $SCH_3$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$  y alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de fluoro.

20

9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que cada  $R^2$  representa H o se selecciona del grupo consistente en fluoro, cloro;  $SCH_3$ ; CN, alquilo  $C_{1-4}$  y  $OCH_3$ , estando las porciones alquilo de  $SCH_3$ , alquilo  $C_{1-4}$  y  $OCH_3$  opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de fluoro.

25

10. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^3$  representa un miembro seleccionado del grupo consistente en:  $CH_3$ , etilo, n-propilo, n-, s- y t-butilo y alilo.

30

11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^4$  se selecciona del grupo consistente en: H, Me, Et, n-propilo, n-butilo y bencilo.

35

12. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:  
el anillo A representa un grupo fenilo o naftilo;  
cada  $R^1$  y  $R^2$  representa H o se selecciona del grupo consistente en halo seleccionado de fluoro y cloro;  $SCH_3$ ; CN, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$  y alcoxi  $C_{1-6}$ , estando las porciones alquilo y alquenilo de  $SCH_3$ , alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$  y alcoxi  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituidas con 1-3 átomos de fluoro;

$R^3$  representa un miembro seleccionado del grupo consistente en:  $CH_3$ , etilo, n-propilo, n-, s- y t-butilo y alilo, y

$R^4$  se selecciona del grupo consistente en: H, Me, Et, n-propilo, n-butilo y bencilo.

136

13. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo consistente en:

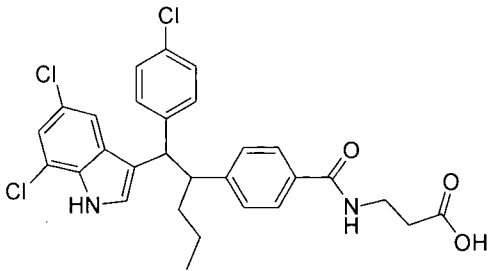
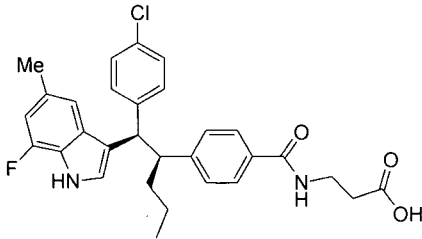
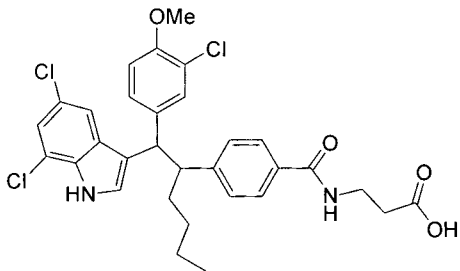
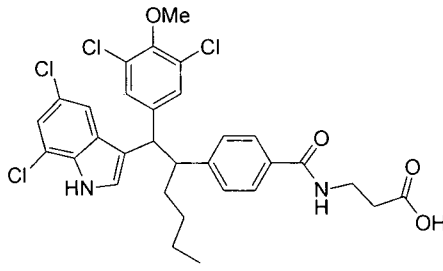
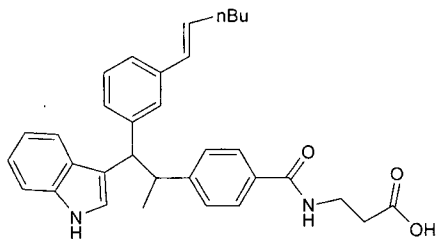
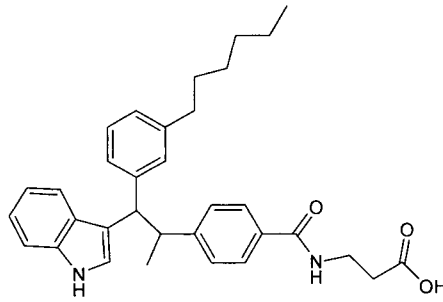
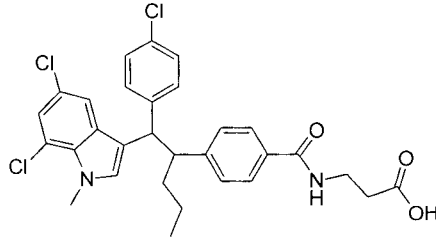
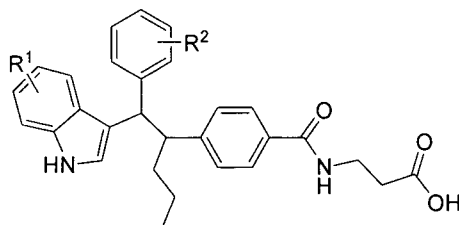
| TABLA A                                                                             |                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                                                                                   | 2                                                                                    |
|    |    |
| 91                                                                                  | 92                                                                                   |
|   |   |
| 93                                                                                  | 94                                                                                   |
|  |  |
| 101/102                                                                             |                                                                                      |
|  |                                                                                      |

TABLA 1

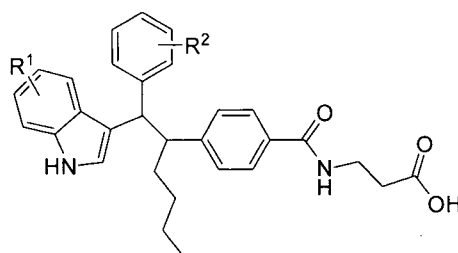


| EJEMPLO | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup>      | EJEMPLO | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>           |
|---------|---------------------|---------------------|---------|----------------|--------------------------|
| 3       | H                   | 4-MeO               | 4       | 5-Cl           | 4-MeO                    |
| 5       | 7-Cl                | 4-MeO               | 6       | 6-Cl           | 4-MeO                    |
| 7       | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO               | 8       | 5-Bu, 7-Me     | 4-MeO                    |
| 9       | 5-Me, 7-F           | 4-MeO               | 10      | 5,7-diCl       | 4-MeO                    |
| 11      | 7-Me                | 4-MeO               | 12      | 5,7-diMe       | 4-MeO                    |
| 13      | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl                | 14      | 5,7-diCl       | 4-CF <sub>3</sub> O      |
| 15      | 4,6-diCl            | 4-CF <sub>3</sub> O | 16      | 5,7-diCl       | 2-CF <sub>3</sub> , 4-Cl |
| 17      | 7-Cl                | 4-Cl                | 18      | 6,7-diCl       | 4-Cl                     |
| 19      | 7-Cl                | 4-CF <sub>3</sub> O | 20      | 6,7-diCl       | 3,4-diCl                 |
| 21      | 5,7-diF             | 3,4-diCl            | 22      | 5,7-diCl       | 3-CF <sub>3</sub> O      |
| 23      | 6,7-diCl            | 3-CF <sub>3</sub> O | 24      | 5,7-diF        | 3-CF <sub>3</sub> O      |
| 25      | 5-Me, 7-F           | 3-CF <sub>3</sub>   | 26      | 6,7-diCl       | 4-CF <sub>3</sub> O      |
| 27      | 5-Me, 7-F           | 4-CF <sub>3</sub> O | 28      | 5,7-diCl       | 3,4-diCl                 |
| 29      | 5-Me, 7-F           | 3,4-diCl            | 30      | 7-Cl           | 3,4-diCl                 |
| 31      | 7-Cl                | 3,4-diF             | 32      | 6,7-diCl       | 3,4-diF                  |
| 33      | 5,7-diF             | 3,4-diF             | 34      | 7-F            | 3,4-diCl                 |
| 35      | 5,7-diCl            | 3,4-diF             | 36      | 5-CN           | 4-Cl                     |
| 37      | 5-MeS               | 4-Cl                | 38      | 5,7-diCl       | 3-Cl                     |
| 39      | 5-Me                | 4-Cl                | 40      | 5-Cl, 7-Me     | 4-Cl                     |
| 41      | 6,7-diCl            | 3-Cl                | 42      | 5,7-diMe       | 4-Cl                     |

138

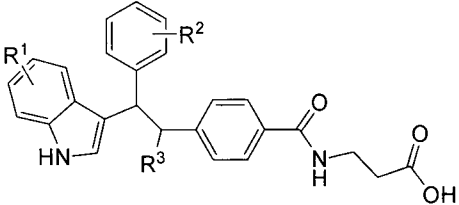
|    |                   |                   |    |                     |                   |
|----|-------------------|-------------------|----|---------------------|-------------------|
| 43 | 7-F               | 4-Cl              | 44 | 5,7-diF             | 4-Cl              |
| 45 | 7-Cl              | 3-Cl              | 46 | 5-Me, 7-F           | 3-Cl              |
| 47 | 7-CF <sub>3</sub> | 3-Cl              | 48 | 5,7-diF             | 3-Cl              |
| 49 | 5,7-diCl          | 3-CF <sub>3</sub> | 50 | 6,7-diCl            | 3-CF <sub>3</sub> |
| 51 | 5,7-diF           | 3-CF <sub>3</sub> | 52 | 5-Me, 7-F           | 3,4-diF           |
| 53 | 5,7-diCl          | 4-CF <sub>3</sub> | 54 | 5,7-diF             | 4-CF <sub>3</sub> |
| 55 | 5-Me, 7-F         | 4-CF <sub>3</sub> | 56 | 5-Cl                | 4-CF <sub>3</sub> |
| 57 | 5,7-diCl          | 3-F, 4-Cl         | 58 | 5-Me, 7-F           | 3-F, 4-Cl         |
| 59 | 5-Me, 7-F         | 3,5-diF           | 60 | 5,7-diCl            | 3,5-diF           |
| 61 | 5,7-diCl          | 4-Me              | 62 | 5-Me, 7-F           | 4-Me              |
| 63 | 5-Cl, 7-Me        | 4-Me              | 64 | 5,7-diCl            | 3,4-diMe          |
| 65 | 5-Me, 7-F         | 3,4-diMe          | 66 | 5-Cl, 7-Me          | 3,4-diMe          |
| 67 | 5-Cl, 7-F         | 4-Cl              | 68 | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO, 3-Cl       |

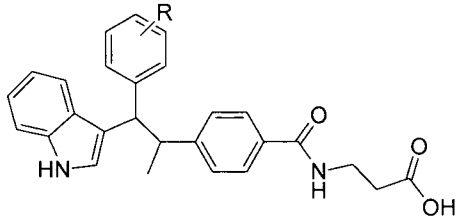
TABLA 2

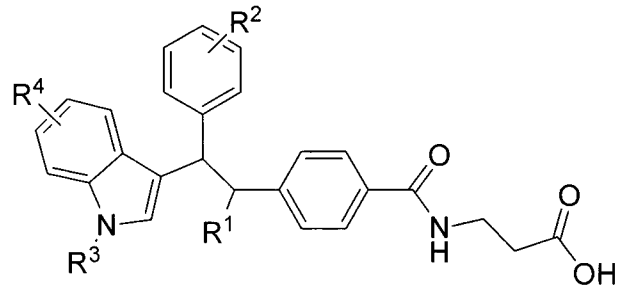


| EJEMPLO | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup> | EJEMPLO | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> |
|---------|---------------------|----------------|---------|----------------|----------------|
| 69      | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO          | 70      | 5,7-diCl       | 4-MeO          |
| 71      | 7-CF <sub>3</sub>   | 4-MeO          | 72      | 4,7-diCl       | 4-MeO          |
| 73      | 5,7-diF             | 4-MeO          | 74      | 7-Et           | 4-MeO          |

|    |            |       |    |            |         |
|----|------------|-------|----|------------|---------|
| 75 | 5-Cl, 7-Me | 4-MeO | 76 | 5-Bu, 7-Me | 4-MeO   |
| 77 | 5-Me, 7-F  | 4-MeO | 78 | 6,7-diCl   | 4-MeO   |
| 79 | 5,7-diCl   | 4-Cl  | 80 | 5-Me, 7-F  | 4-Cl    |
| 81 | 5-Me, 7-F  | H     | 82 | 5,7-diCl   | 3,4-diF |

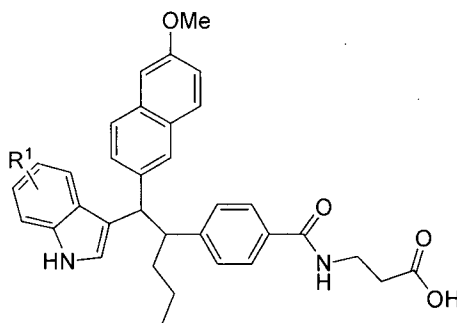
| <p style="text-align: center;">TABLA 3</p>  |                     |                |                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------|
| EJEMPLO                                                                                                                       | R <sup>1</sup>      | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                                                  |
| 83                                                                                                                            | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl           | Me                                                              |
| 84                                                                                                                            | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO          | Me                                                              |
| 85                                                                                                                            | 7-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl           | Me                                                              |
| 86                                                                                                                            | 6-CF <sub>3</sub> O | 4-Cl           | Me                                                              |
| 87                                                                                                                            | 5-CF <sub>3</sub> O | 4-MeO          | Et                                                              |
| 88                                                                                                                            | 5,7-diCl            | 4-MeO          | CF <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -<br>(racémico) |
| 89                                                                                                                            | 5,7-diCl            | 4-Cl           | Et                                                              |
| 90                                                                                                                            | 5-Me, 7-F           | 4-Cl           | Et                                                              |

| TABLA 4                                                                            |                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|  |                                           |
| EJEMPLO                                                                            | R                                         |
| 95                                                                                 | 3-ciclohex-1-enilo                        |
| 96                                                                                 | 3-ciclohexilo                             |
| 97                                                                                 | 4-(4'- <sup>t</sup> Bu-ciclohex-1'-enilo) |
| 98                                                                                 | 4-(4'- <sup>t</sup> Bu-ciclohexilo)       |
| 99                                                                                 | 4-hex-1-enilo                             |
| 100                                                                                | 4-hexilo                                  |

| TABLA 5                                                                              |                |                |                |                |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|  |                |                |                |                |
| EJEMPLO                                                                              | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | R <sup>4</sup> |
| 103                                                                                  | Me             | 4-Cl           | Bn             | H              |

|                        |      |                     |      |          |
|------------------------|------|---------------------|------|----------|
| (racémico)             |      |                     |      |          |
| 104<br>(racémico)      | n-Pr | 4-Cl                | n-Pr | 5,7-diCl |
| 105<br>(enantiómero 1) | n-Pr | 4-CF <sub>3</sub> O | Me   | 5,7-diCl |
| 106<br>(enantiómero 2) | n-Pr | 4-CF <sub>3</sub> O | Me   | 5,7-diCl |
| 107<br>(enantiómero 1) | n-Bu | 4-MeO               | Me   | 5,7-diCl |
| 108<br>(enantiómero 2) | n-Bu | 4-MeO               | Me   | 5,7-diCl |

TABLA 6



| EJEMPLO | R <sup>1</sup>      | EJEMPLO | R <sup>1</sup> |
|---------|---------------------|---------|----------------|
| 109     | 7-Cl                | 110     | 5-Cl           |
| 111     | 5-CF <sub>3</sub> O | 112     | 5,7-diCl       |
| 113     | 6,7-diCl            | 114     | 5-Me, 7-F      |
| 115     | 7-CF <sub>3</sub>   |         |                |

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

5

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Un procedimiento para tratar diabetes mellitus tipo 2 en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente un compuesto según la reivindicación 1 en una cantidad que es eficaz para tratar dicha diabetes mellitus tipo 2.

5

16. Un procedimiento para retrasar el inicio de diabetes mellitus tipo 2 en un paciente mamífero que lo necesita, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto según la reivindicación 1 en una cantidad que es eficaz para retrasar el inicio de dicha diabetes mellitus tipo 2.

10

17. Un procedimiento para tratar hiperglucemia, diabetes o resistencia a la insulina en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.

15

18. Un procedimiento para tratar diabetes mellitus no dependiente de la insulina en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz antidiabética de un compuesto según la reivindicación 1.

20

19. Un procedimiento para tratar obesidad en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho paciente un compuesto según la reivindicación 1 en una cantidad que es eficaz para tratar obesidad.

25

20. Un procedimiento para tratar Síndrome X en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto según la reivindicación 1 en una cantidad que es eficaz para tratar Síndrome X.

30

21. Un procedimiento para tratar un trastorno lipídico seleccionado del grupo consistente en dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL y altos niveles de LDL en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto según la reivindicación 1 en una cantidad que es eficaz para tratar dicho trastorno lipídico.

35

22. Un procedimiento para tratar aterosclerosis en un paciente mamífero que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto según la reivindicación 1 en una cantidad que es eficaz para tratar aterosclerosis.

23. Un procedimiento para tratar un estado patológico seleccionado del grupo consistente en: (1) hiperglucemia, (2) baja tolerancia a la glucosa, (3) resistencia a la insulina, (4) obesidad, (5) trastornos lipídicos, (6) dislipidemia, (7) hiperlipidemia, (8) hipertrigliceridemia, (9)

- hipercolesterolemia, (10) bajos niveles de HDL, (11) altos niveles de LDL, (12) aterosclerosis y sus secuelas, (13) reestenosis vascular, (14) pancreatitis, (15) obesidad abdominal, (16) enfermedad neurodegenerativa, (17) retinopatía, (18) nefropatía, (19) neuropatía, (20) Síndrome X y otros estados patológicos y trastornos en los que es un componente la resistencia a la insulina, en un paciente mamífero
- 5 que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho paciente un compuesto según la reivindicación 1 en una cantidad que es eficaz para tratar dicho estado patológico.



## RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Se describen compuestos antagonistas del receptor de glucagón. Los compuestos son útiles para tratar diabetes tipo 2 y estados patológicos relacionados. También se incluyen composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratamiento.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2007/020858

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D209/18 A61K31/404 A61P3/10 A61P3/04 A61P3/06  
A61P9/10

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, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | WO 2006/102067 A (MERCK & CO INC [US]; STELMACH JOHN E [US]; ROSAUER KEITH G [US]; PARME)<br>28 September 2006 (2006-09-28)<br>claims 1,13-23; examples<br>3A,3B,207A,207B,207C; table 8<br>----- | 1,14-23               |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 February 2008

Date of mailing of the international search report

15/02/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Hass, Christian

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2007/020858

mlb

## Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 15-23 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

### Remark on Protest

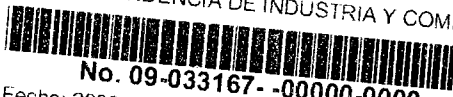
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

### Information on patent family members

PCT/US2007/020858

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 2006102067 A                           | 28-09-2006          | AU 2006227435 A1           | 28-09-2006          |
|                                           |                     | CA 2600159 A1              | 28-09-2006          |
|                                           |                     | EP 1863755 A1              | 12-12-2007          |

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-033167- -00000-0000

Fecha: 2009-03-31 17:08:53  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Folios: 147



stria y Comercio  
ERINTENDENCIA

## REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◇ Descripción de la invención ☒
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M New Cortes  
Firma Responsable

Fecha \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'  
Conmutador: 3 82 0840  
Fax: 3505220  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá D.C. - Colombia

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
MERCK & CO INC

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 9 33167           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2007/020858 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 03/05/2009        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | 5640              |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 MAYO 2009  
adpall

**REPUBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Bogotá,  
2020

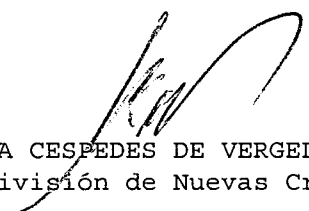
Doctor(a)  
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
MERCK & CO INC

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 9 33167           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2007/020858 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 03/05/2009        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | 5641              |

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

  
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL  
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha 15 MAYO 2009  
adpa11