

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 574**

51 Int. Cl.:
C07D 207/27 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07761153 .1**
96 Fecha de presentación: **24.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2049475**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.04.2009**

54 Título: **Pirrolidinonas ciclohexilo substituidas como inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1**

30 Prioridad:
24.04.2006 US 745442 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2012

73 Titular/es:
ELI LILLY & COMPANY
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS, IN 46285, US

72 Inventor/es:
KRASUTSKY, Alexei, Pavlovych;
SNYDER, Nancy, June;
WALLACE, Owen, Brendan;
XU, Yanping y
YORK, Jeremy, Schulenburg

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 378 574 T3

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

DESCRIPCION

Pirrolidinonas ciclohexilo substituidas como inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1

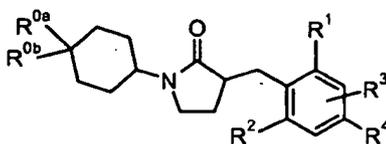
La presente solicitud reivindica los beneficios de la Solicitud Provisional de Patente de EE.UU. No. 60/745.442, presentada el 24 de Abril de 2006.

5 La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 ("11-β-HSD1"), y a composiciones farmacéuticas de la misma, y a los usos de estos compuestos y composiciones en el tratamiento del cuerpo humano o animal, y a nuevos productos farmacéuticos útiles en la preparación de los inhibidores. Los presentes compuestos muestran inhibición potente y selectiva de la 11-β-HSD1 y, como tales, son
10 útiles en el tratamiento de trastornos que responden a la modulación de la 11-β-HSD1, tales como diabetes, síndrome metabólico, trastornos cognitivos, y similares.

Los glucocorticoides que actúan en el hígado, tejido adiposo, y músculo, son reguladores importantes del metabolismo de la glucosa, lípidos, y proteínas. El exceso crónico de glucocorticoide está asociado con la resistencia a la insulina, obesidad visceral, hipertensión, y dislipidemia, las cuales representan también las marcas clásicas del síndrome metabólico. La 11-β-HSD1 cataliza la conversión de la cortisona inactiva a cortisol activo, y se la ha implicado en el desarrollo del síndrome metabólico. La evidencia en roedores y humanos liga la 11-β-HSD1 al síndrome metabólico. La evidencia sugiere que un fármaco que específicamente inhiba la 11-β-HSD1 en pacientes diabéticos de tipo 2 reducirá la glucosa en sangre mediante la reducción de la gluconeogénesis hepática, reduce la obesidad central, mejora los fenotipos lipoproteínicos aterogénicos, reduce la tensión sanguínea, y reduce la resistencia a la insulina. Los efectos de la insulina en el músculo se potenciarán, y la secreción de insulina a partir de las células beta del islote puede igualmente incrementarse. La evidencia a partir de estudios en animales y humanos indica igualmente que un exceso de glucocorticoides deteriora la función cognitiva. Resultados recientes indican que la inactivación de la 11-β-HSD1 potencia la función de la memoria tanto en hombres como en ratones. El inhibidor de la 11-βHS, carbenoxolona, ha mostrado que mejora la función cognitiva en hombres ancianos sanos y diabéticos de tipo 2, y la inactivación del gen de la 11-β-HSD1 previno el deterioro inducido por la edad en ratones. La inhibición selectiva de la 11-β-HSD1 con un agente farmacéutico ha sido reciente mostrado como forma para mejorar la retención de memoria en ratones.

En los últimos años, han aparecido un cierto número de publicaciones que reportan agentes que inhiben la 11-β-HSD1. Véase la Solicitud Internacional WO 2004/056744, la cual divulga adamantil acetamidas como inhibidores de la 11-β-HSD1, la Solicitud Internacional WO 2005/108360 que divulga derivados de pirrolidin-2-ona y piperidin-2-ona como inhibidores de la 11-β-HSD1, y la Solicitud Internacional WO 2005/108361 que divulga derivados de adamantil pirrolidin-2-ona como inhibidores de la 11-β-HSD1. A pesar del número existente de tratamientos para enfermedades que implican a la 11-β-HSD1, las terapias actuales padecen una o más imperfecciones, incluyendo pobre o incompleta eficacia, efectos secundarios inaceptables, y contraindicaciones para ciertas poblaciones de pacientes. En consecuencia, sigue existiendo una necesidad de un tratamiento mejorado que use agentes farmacéuticos alternativos o mejorados que inhiban la 11-β-HSD1 y traten las enfermedades que podrían beneficiarse de la inhibición de la 11-β-HSD1. La presente invención proporciona una contribución de este tipo a la técnica en base al hallazgo de que una nueva clase de compuestos tiene una actividad inhibitora potente y selectiva sobre la 11-β-HSD1. La presente invención es distinta en las estructuras particulares y sus actividades. Existe una necesidad continua de nuevos procedimientos de tratamiento de la diabetes, síndrome metabólico, y trastornos cognitivos, y es un objeto de esta invención el satisfacer estas y otras necesidades.

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



(I)

o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en la que

R^{0a} es -halógeno;

45 R^{0b} es -H o -halógeno;

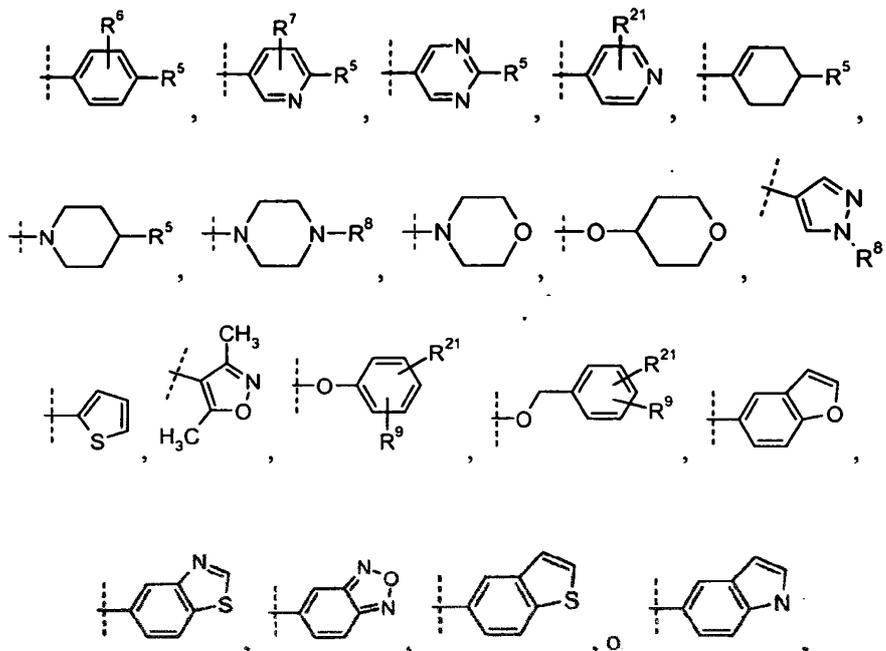
R¹ es -H, -halógeno, -O-CH₃ (opcionalmente substituido con uno a tres halógenos), o -CH₃ (opcionalmente substituido con uno a tres halógenos);

R² es -H, -halógeno, -O-CH₃ (opcionalmente substituido con uno a tres halógenos), o -CH₃ (opcionalmente substituido con uno a tres halógenos);

R³ es -H o -halógeno;

R⁴ es

5 -OH, -halógeno, -CN, -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi(C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -SCF₃, -C(O)O-alquilo(C₁-C₄), -O-CH₂-C(O)NH₂, -cicloalquilo(C₃-C₈), O-fenil-C(O)O-alquilo(C₁-C₄), -CH₂-fenilo, -NHSO₂-alquilo(C₁-C₄), -NHSO₂-fenil(R²¹) (R²¹), -alquilo(C₁-C₄)-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹),

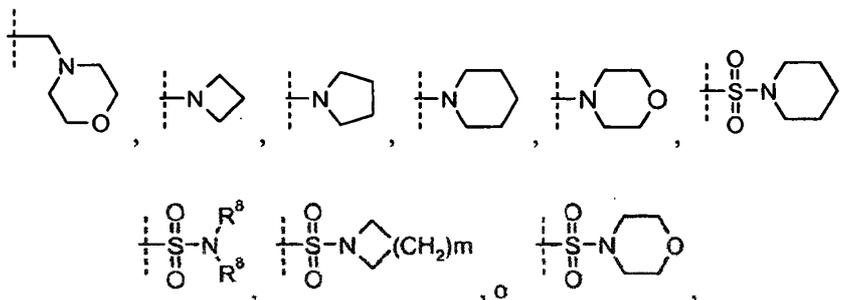


10

en las que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R⁴ en la fórmula I;

R⁵ es

15 -H, -halógeno, -OH-, -CN, -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo(C₁-C₄), -C(O)-alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -N(R⁸) (R⁸), -fenilo(R²¹)(R²¹),



20 en las que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición indicada por R⁵; en la que m es 1, 2 ó 3;

R⁶ es

-H, -halógeno, -CN, o -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁷ es

-H, -halógeno, o -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁸ es independientemente en cada aparición

- H, -alquilo(C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),
- C(O)-alquilo(C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),
- C(O)-cicloalquilo(C₃-C₈), -S(O₂)-cicloalquilo(C₃-C₈) o
- S(O₂)-alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

5 R⁹ es -H o -halógeno;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente

-H o -alquilo(C₁-C₄), o R¹⁰ y R¹¹ tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman piperidinilo, piperacínilo, o pirrolidinilo; y

10 R²¹ es independientemente en cada aparición -H, -halógeno, o -alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I que son útiles como inhibición potente y selectiva de la 11-β-HSD1. La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, y un vehículo, diluyente, o excipiente aceptable farmacéuticamente. Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I para uso en el tratamiento del síndrome metabólico, y trastornos relacionados.

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I o una sal aceptable farmacéuticamente de los mismos, tal como se describe en detalle más adelante. Aunque todos los compuestos de la presente invención son útiles, ciertos de los compuestos son particularmente interesantes y son preferidos. El listado siguiente establece diversos grupos de compuestos preferidos.

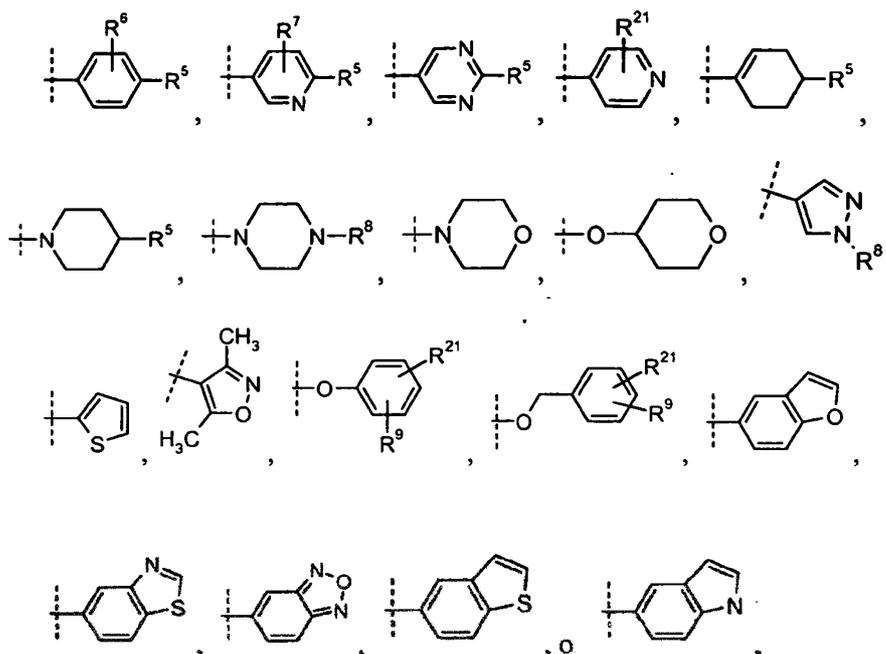
20 En otra realización, la invención proporciona un compuesto estructuralmente representado por la Fórmula I, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en la que:

R^{0a} es -halógeno; R^{0b} es -H o -halógeno;

R¹ es -halógeno; R² es -H, -halógeno; R³ es -H o -halógeno;

R⁴ es

25 -OH, -halógeno, -CN, -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi(C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -SCF₃, -C(O)O-alquilo(C₁-C₄), -O-CH₂-C(O)NH₂, -cicloalquilo(C₃-C₈), O-fenil-C(O)O-alquilo(C₁-C₄), -CH₂-fenilo, -NHSO₂-alquilo(C₁-C₄), -NHSO₂-fenil(R²¹) (R²¹), -alquilo(C₁-C₄)-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹),

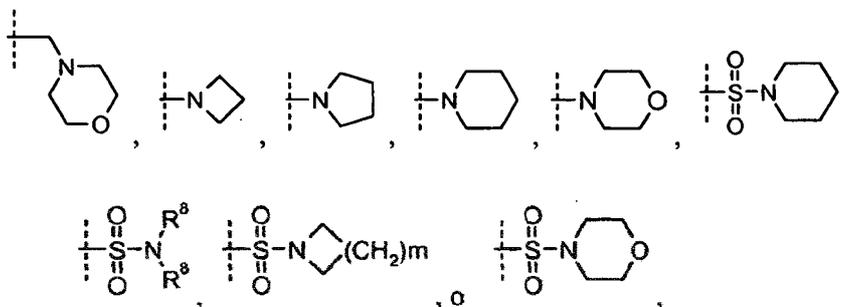


30

en las que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R⁴ en la Fórmula I;

R⁵ es

- 5 -H, -halógeno, -OH-, -CN, -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo(C₁-C₄), -C(O)-alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -N(R⁸)(R⁸), -fenilo(R²¹)(R²¹),



en las que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición indicada por R⁵;

en la que m es 1, 2 ó 3;

10 R⁶ es

-H, -halógeno, -CN, o -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁷ es

-H, -halógeno, o -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁸ es independientemente en cada aparición

- 15 -H, -alquilo(C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),
 -C(O)-alquilo(C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),
 -C(O)-cicloalquilo(C₃-C₈), -S(O₂)-cicloalquilo(C₃-C₈) o
 -S(O₂)-alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁹ es -H o -halógeno;

20 R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente

-H o -alquilo(C₁-C₄), o R¹⁰ y R¹¹ tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman piperidinilo, piperacinilo, o pirrolidinilo; y

R²¹ es independientemente en cada aparición -H, -halógeno, o -alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

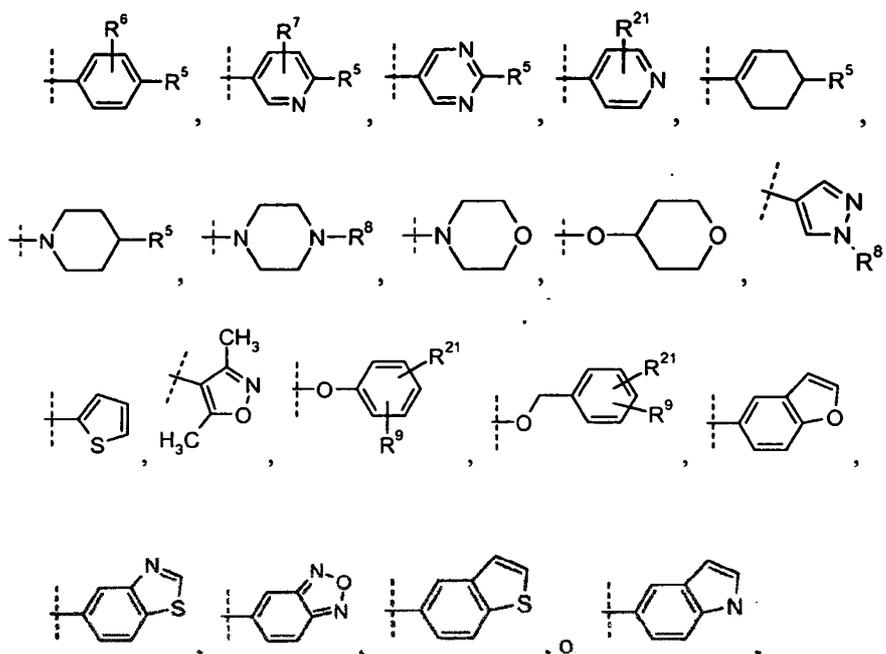
25 En otra realización, la invención proporciona un compuesto estructuralmente representado por la Fórmula I, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en la que:

R^{0a} es -cloro, -flúor, o -bromo; R^{0b} es -cloro, -flúor, o -bromo;

R¹ es -cloro, -flúor, o -bromo; R² es -cloro, -flúor, o -bromo; R³ es -H o -halógeno;

R⁴ es

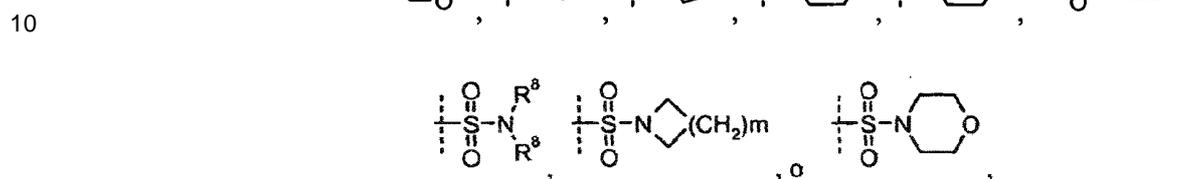
- 30 -OH, -halógeno, -CN, -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi(C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -SCF₃, -C(O)O-alquilo(C₁-C₄), -O-CH₂-C(O)NH₂, -cicloalquilo(C₃-C₈), O-fenil-C(O)O-alquilo(C₁-C₄), -CH₂-fenilo, -NHSO₂-alquilo(C₁-C₄), -NHSO₂-fenil(R²¹)(R²¹), -alquilo(C₁-C₄)-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹),



5 en las que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R^4 en la Fórmula I;

R^5 es

-H, -halógeno, -OH-, -CN, -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo(C₁-C₄), -C(O)-alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -N(R⁸) (R⁸), -fenilo(R²¹)(R²¹),



en las que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición indicada por R^5 ;

en las que m es 1, 2 ó 3;

R^6 es

15 -H, -halógeno, -CN, o -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^7 es

-H, -halógeno, o -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R^8 es independientemente en cada aparición

-H, -alquilo(C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

20 -C(O)-alquilo(C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

-C(O)-cicloalquilo(C₃-C₈), -S(O₂)-cicloalquilo(C₃-C₈) o

-S(O₂)-alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁹ es -H o -halógeno;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente

-H o -alquilo(C₁-C₄), o R¹⁰ y R¹¹ tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman piperidinilo, piperacínilo, o pirrolidinilo; y

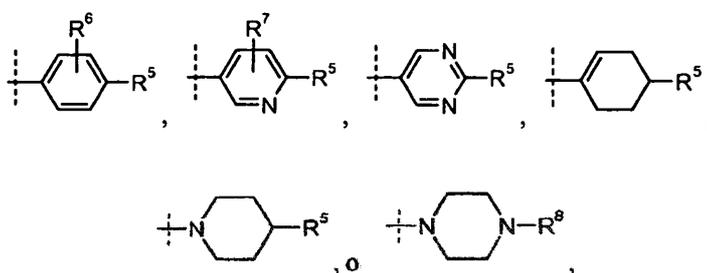
5 R²¹ es independientemente en cada aparición -H, -halógeno, o -alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

En otra realización, la invención proporciona un compuesto estructuralmente representado por la Fórmula I, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en la que:

R^{0a} es -cloro, -flúor, o -bromo; R^{0b} es -cloro, -flúor, o -bromo;

10 R¹ es -cloro, -flúor, o -bromo; R² es -cloro, -flúor, o -bromo; R³ es -H o -halógeno;

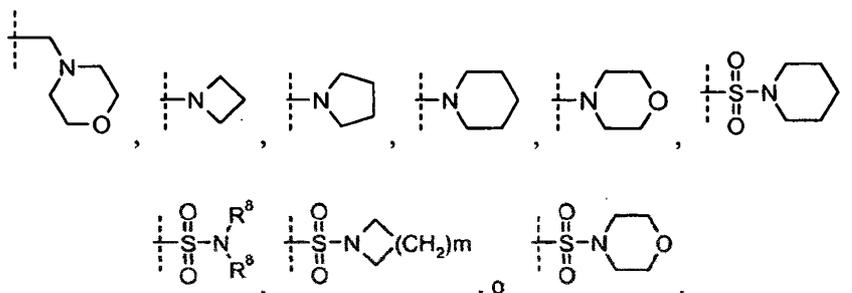
R⁴ es



en las que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R⁴ en la Fórmula I;

15 R⁵ es

-H, -halógeno, -OH-, -CN-, -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo(C₁-C₄), -C(O)-alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -N(R⁸)(R⁸), -fenilo(R²¹)(R²¹),



20

en las que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición indicada por R⁵;

en las que m es 1, 2 ó 3;

R⁶ es

-H, -halógeno, -CN, o -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

25 R⁷ es

-H, -halógeno, o -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁸ es independientemente en cada aparición

-H, -alquilo(C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

-C(O)-alquilo(C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

-C(O)-cicloalquilo(C₃-C₈), -S(O₂)-cicloalquilo(C₃-C₈) o

-S(O₂)-alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁹ es -H o -halógeno;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente

- 5 -H o -alquilo(C₁-C₄), o R¹⁰ y R¹¹ tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman piperidinilo, piperacinilo, o pirrolidinilo; y

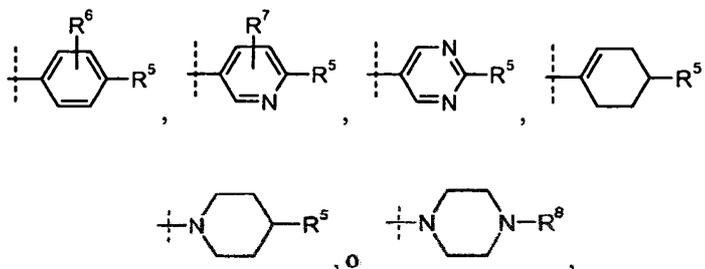
R²¹ es independientemente en cada aparición -H, -halógeno, o -alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

- 10 En otra realización, la invención proporciona un compuesto estructuralmente representado por la Fórmula I, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en la que:

R^{0a} es -cloro, -flúor, o -bromo; R^{0b} es -cloro, -flúor, o -bromo;

R¹ es -cloro, -flúor, o -bromo; R² es -cloro, -flúor, o -bromo; R³ es -H o -halógeno;

R⁴ es

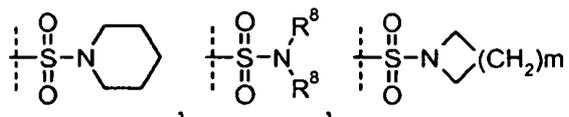


15

en las que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R⁴ en la Fórmula I;

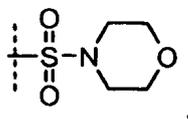
R⁵ es

-SO₂-alquilo(C₁-C₄),



20

o



en las que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición indicada por R⁵; en la que m es 1, 2 ó 3;

R⁶ es

- 25 -H, -halógeno, -CN, o -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁷ es

-H, -halógeno, o -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁸ es independientemente en cada aparición

-H, -alquilo(C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

- 30 -C(O)-alquilo(C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

-C(O)-cicloalquilo(C₃-C₈), -S(O₂)-cicloalquilo(C₃-C₈) o

-S(O₂)-alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁹ es -H o -halógeno;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente

- 5 -H o -alquilo(C₁-C₄), o R¹⁰ y R¹¹ tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman piperidinilo, piperacinilo, o pirrolidinilo; y

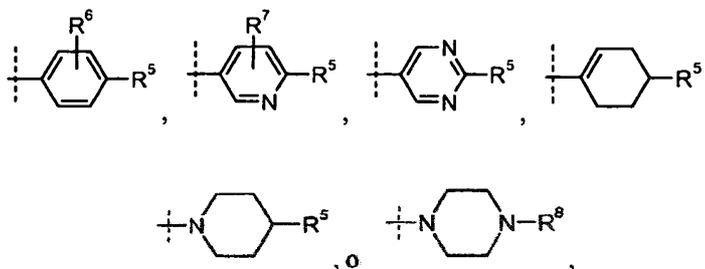
R²¹ es independientemente en cada aparición -H, -halógeno, o -alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

- 10 En otra realización, la invención proporciona un compuesto estructuralmente representado por la Fórmula I, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en la que:

R^{0a} es -cloro, -flúor, o -bromo; R^{0b} es -cloro, -flúor, o -bromo;

R¹ es -cloro, -flúor, o -bromo; R² es -cloro, -flúor, o -bromo; R³ es -H o -halógeno;

R⁴ es

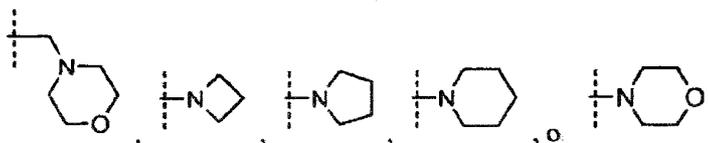


15

en la que las línea de trazos representa el punto de unión a la posición R⁴ en la Fórmula I;

R⁵ es

-N(R⁸)(R⁸),



20

en las que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición indicada por R⁵;

R⁶ es

-H, -halógeno, -CN, o -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁷ es

-H, -halógeno, o -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

- 25 R⁸ es independientemente en cada aparición

-H, -alquilo(C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

-C(O)-alquilo(C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

-C(O)-cicloalquilo(C₃-C₈), -S(O₂)-cicloalquilo(C₃-C₈) o

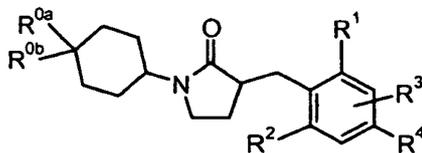
-S(O₂)-alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

- 30 Se proporcionan otras realizaciones de la invención, en las que cada una de las realizaciones descritas en la presente invención anteriormente están limitadas adicionalmente tal como se describen en las preferencias siguientes. De

manera específica, cada una de las preferencias que figuran más adelante está independientemente combinada con cada una de las realizaciones anteriores, y la combinación particular proporciona otra realización, en la cual la variable indicada en la preferencia está limitada de acuerdo con la preferencia.

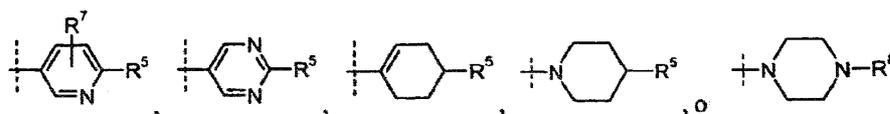
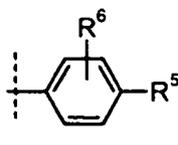
Preferiblemente, las realizaciones de la invención están estructuralmente representadas por la fórmula:

5

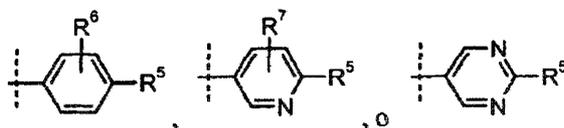


10

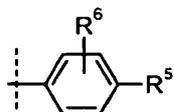
en la que R^{0a} es -cloro, -flúor, o -bromo. Preferiblemente R^{0b} es -halógeno. Preferiblemente R^{0b} es -cloro, -flúor, o -bromo. Preferiblemente R^{0a} es -cloro, o -flúor y preferiblemente R^{0b} es -cloro o -flúor. Preferiblemente R^{0a} es -flúor y R^{0b} es -H. Preferiblemente R^{0a} es -flúor y R^{0b} es -flúor. Preferiblemente R^1 es -halógeno. Preferiblemente R^1 es -CH₃. Preferiblemente R^1 es -cloro, -flúor, o -bromo; Preferiblemente R^1 -cloro. Preferiblemente R^1 es -flúor. Preferiblemente R^1 es -bromo. Preferiblemente R^2 es halógeno. Preferiblemente R^2 es -CH₃. Preferiblemente R^2 es -cloro, -flúor, o -bromo. Preferiblemente R^2 es -cloro. Preferiblemente R^2 es -flúor. Preferiblemente R^2 es -bromo. Preferiblemente R^1 es -cloro y R^2 es -cloro. Preferiblemente R^3 es -H. Preferiblemente R^3 es -halógeno. Preferiblemente R^4 es



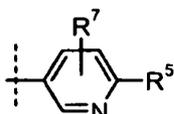
15 Preferiblemente R^4 es



Preferiblemente R^4 es

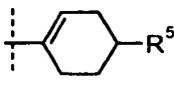


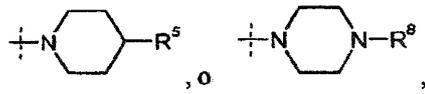
Preferiblemente R^4 es



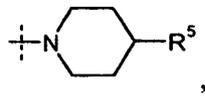
20

Preferiblemente R^4 es

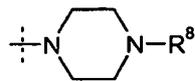




Preferiblemente R⁴ es

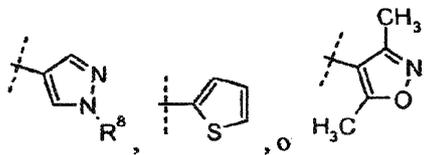


o

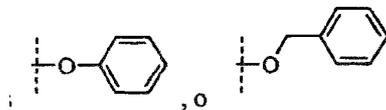


5

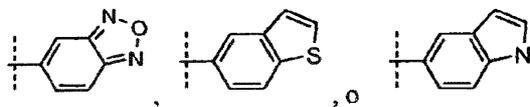
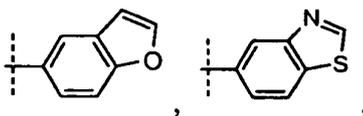
Preferiblemente R⁴ es



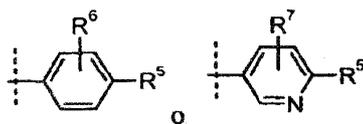
Preferiblemente R⁴ es



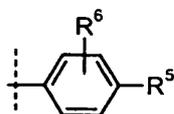
10 Preferiblemente R⁴ es



Preferiblemente R⁴ es

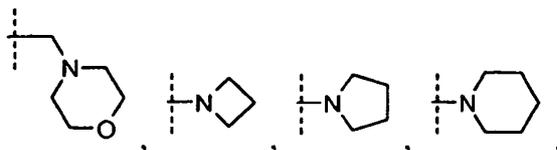


15 Preferiblemente R⁴ es

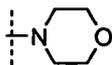


y R⁶ es -H.

Preferiblemente R⁵ es -N(R⁸)(R⁸),

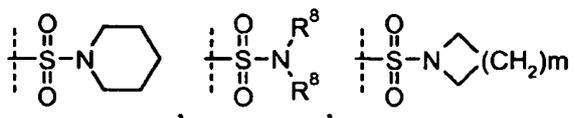


o

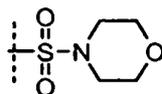


5

Preferiblemente R⁵ es -SO₂-alquilo(C₁-C₄),



o



- 10 Preferiblemente R⁵ es cloro o flúor. Preferiblemente R⁶ es -H. Preferiblemente R⁶ es -halógeno. Preferiblemente R⁶ es -alquilo(C₁-C₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferiblemente R⁷ es -H. Preferiblemente R⁷ es -halógeno, o -alquilo(C₁-C₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferiblemente R⁷ es -halógeno. Preferiblemente R⁷ es -alquilo(C₁-C₄) opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferiblemente R⁸ es independientemente en cada caso -H. Preferiblemente R⁸ es independientemente en cada caso -alquilo(C₁-C₃). Preferiblemente R⁸ es en cada caso -CH₃. Preferiblemente R⁹ es -H. Preferiblemente R⁹ es halógeno. Preferiblemente R⁷ es -flúor y R⁹ es -flúor.

Una realización adicional de la invención son las preparaciones de nuevos compuestos intermedios descritas en la presente invención, los cuales son útiles para la preparación de los inhibidores de la 11-β-HSD1 de acuerdo con la Fórmula I y las realizaciones descritas en la presente invención.

- 20 Los pacientes con diabetes de tipo 2 frecuentemente desarrollan "resistencia a la insulina", lo cual da como resultado una homeostasia anormal de la glucosa e hiperglucemia, lo que conduce a una morbilidad incrementada y mortalidad prematura. La homeostasia anormal de la glucosa está asociada con la obesidad, hipertensión, y alteraciones en el metabolismo de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas. Los diabéticos de tipo 2 están en un riesgo incrementado de desarrollar complicaciones cardiovasculares, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, apoplejía, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía, y retinopatía. En consecuencia, el control terapéutico de la homeostasia de la glucosa, del metabolismo de los lípidos, la obesidad, y la hipertensión son importantes en el control y tratamiento de la diabetes mellitus. Muchos pacientes que tienen resistencia a la insulina pero que no han desarrollado la diabetes de tipo 2 están igualmente en riesgo de desarrollar el "Síndrome X" o "Síndrome metabólico". El Síndrome metabólico se caracteriza por la resistencia a la insulina conjuntamente con
- 25 obesidad anormal, hiperinsulinemia, presión sanguínea elevada, baja HDL, alta VLDL, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, y fallo renal crónico. Estos pacientes están en riesgo incrementado de desarrollar las complicaciones cardiovasculares listadas anteriormente, tanto si desarrollan o no diabetes mellitus manifiesta.

Debido a su inhibición de la 11-β-HSD1, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de una amplia diversidad de estados y trastornos en los cuales la inhibición de la 11-β-HSD1 es beneficiosa. Estos trastornos y estados se definen en la presente invención como "trastornos diabéticos" y "trastornos del síndrome metabólico". Un experto en la técnica es capaz de identificar los "trastornos diabéticos" y "trastornos del síndrome metabólico" por la complicación de la actividad de la 11-β-HSD1 o bien en la patofisiología del trastorno, o bien en la respuesta homeostática del trastorno. De acuerdo con ello, los compuestos pueden encontrar uso, por ejemplo, para prevenir, tratar, o aliviar, enfermedades o estados o síntomas o secuelas asociadas, de "trastornos diabéticos" y "trastornos del síndrome metabólico".

Los "trastornos diabéticos" y "trastornos del síndrome metabólico" incluyen, pero sin limitarse a ellos, diabetes, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, hiperglucemia, hiperinsulinemia, inactividad de célula beta, función de célula

beta mejorada mediante la restauración de la respuesta de primera fase, hiperglucemia prandial, prevención de apoptosis, glucosa en ayunas descompensada (IFG), síndrome metabólico, hipoglucémico, hiper-/hipocalemia, normalización de niveles de glucagon, relación LDL/HDL mejorada, reducción de ingesta de bocadillos, trastornos de la alimentación, pérdida de peso, síndrome ovárico poliquístico (PCOS), obesidad como una consecuencia de la diabetes, diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), insulinitis, trasplante de islotes, diabetes pediátrica, diabetes gestacional, complicaciones tardías diabéticas, micro-/macroalbuminuria, nefropatía, retinopatía, úlceras de pies diabéticas, motilidad intestinal reducida debida a la administración de glucagon, síndrome de intestino corto, anti-diarréico, incremento de secreción gástrica, disminución del flujo sanguíneo, disfunción eréctil, glaucoma, estrés post-quirúrgico, mejora de lesión del tejido orgánico causada por reperfusión del flujo sanguíneo después de isquemia, daño cardíaco isquémico, insuficiencia cardíaca, fallo cardíaco congestivo, apoplejía, infarto de miocardio, arritmia, muerte prematura, anti-apoptosis, curación de heridas, tolerancia a la glucosa descompensada (IGT), síndromes de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome X, hiperlipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia, arterioesclerosis incluyendo aterosclerosis, glucagonomas, pancreatitis aguda, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, hipertrofia cardíaca, trastornos gastrointestinales, obesidad, diabetes como una consecuencia de la obesidad, dislipidemia diabética, etc. De acuerdo con ello, la presente invención proporciona igualmente compuestos de Fórmula (I) para uso en un procedimiento de tratamiento de "trastornos diabéticos" y "trastornos de síndrome metabólico", al tiempo que reduce y o elimina uno o más de los efectos secundarios no buscados asociados con los tratamientos actuales.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, o una composición farmacéutica del mismo, que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente aceptable farmacéuticamente: para uso en la inhibición de la actividad de la 11- β -HSD1; para uso en la inhibición de la actividad de la 11- β -HSD1 mediada por la respuesta celular en un mamífero; para uso en la reducción del nivel glucémico en un mamífero; para uso en el tratamiento de una enfermedad surgida de una excesiva actividad de la 11- β -HSD1; para uso en el tratamiento diabético y otros trastornos del síndrome metabólico en un mamífero; y para uso en el tratamiento de la diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, apoplejía, neuropatía, y curación de heridas. La invención abarca la administración profiláctica y terapéutica de un compuesto de Fórmula I.

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de la 11- β -HSD1; para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de la 11- β -HSD1 mediada por la respuesta celular en un mamífero; para la fabricación de un medicamento para la reducción del nivel glucémico en un mamífero; para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad surgida de una excesiva actividad de la 11- β -HSD1; para la fabricación de un medicamento para el tratamiento diabético y otros trastornos del síndrome metabólico en un mamífero; y para la fabricación de un medicamento para la prevención o tratamiento de la diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, apoplejía, neuropatía, y curación de heridas inadecuadamente cerradas.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente aceptable farmacéuticamente: adaptada para uso en la inhibición de la actividad de la 11- β -HSD1; adaptada para uso en la inhibición de la actividad de la 11- β -HSD1 mediada por respuestas; adaptada para uso en la reducción del nivel glucémico en un mamífero; adaptada para uso en el tratamiento diabético y otros trastornos del síndrome metabólico en un mamífero; y adaptada para uso en la prevención o tratamiento de la diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, apoplejía, neuropatía, y curación de heridas.

En un aspecto adicional de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una o más sustancias activas adicionales en cualquier proporción adecuada. Dichas sustancias activas adicionales pueden seleccionarse, por ejemplo, entre antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes hipertensivos, agentes para el tratamiento de complicaciones resultantes de o asociados con la diabetes y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos resultantes de o asociados con la obesidad. El listado siguiente establece diversos grupos de combinaciones. Se da por entendido que cada uno de los agentes citados puede combinarse con otros grupos citados para crear combinaciones adicionales.

De acuerdo con ello, en una realización adicional de la invención, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con uno o más antidiabéticos.

Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen insulina, análogos y derivados de insulina tales como los divulgados en la EP 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo insulina humana N^{eB29}-tetradecanoil des (B30), EP 214 826 y EP 705 275 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo insulina humana Asp^{B28}, Patente de EE.UU. 5.504.188 (Eli Lilly), por ejemplo insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29}, EP 368 187 (Aventis), por ejemplo Lantus[®], GLP-1 y derivados de GLP-1 tales como los divulgados en la Patente WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), así como agentes hipoglucémicos oralmente activos.

Los agentes hipoglucémicos oralmente activos comprenden, preferiblemente, imidazolininas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidinodionas, tiazolidinodionas, sensibilizadores de insulina, secretagogos de insulina, tales

- como glimepirida, inhibidores α -glucosidasa, agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β , por ejemplo abridores del canal de potasio tales como los divulgados en las Patentes WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S), o mitiglinida, o un bloqueador del canal de potasio, tal como BTS-67582, nateglinida, antagonistas de glucagon tales como los divulgados en las Patentes WO 99/01423, WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), antagonistas de GLP-1, inhibidores de DPP-IV (di-peptidil peptidasa-IV), inhibidores de PTPasa (proteína tirosina fosfatasa), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de gluconeogénesis y/o glucogenolisis, moduladores de la ingesta de glucosa, activadores de glucoquinasa (GK) tales como los divulgados en las Patentes WO 00/58293, WO 01/44216, WO 01/83465, WO 01/83478, WO 01/85706, WO 01/85707, y WO 02/08209 (Hoffman-La Roche) o los divulgados en las Patentes WO 03/00262, WO 03/00267 y WO 03/15774 (Astra-Zeneca), inhibidores de GSK-3 (glucógeno sintasa quinasa-3), compuestos que modifican el metabolismo de lípidos tales como agentes antilipídicos tales como inhibidores CoA de HMG (estatinas), compuestos que reducen la ingesta de alimentos, ligandos de PPAR (receptor activado por el proliferador peroxisoma) incluyendo los subtipos PPAR-alfa, PPAR-gamma y PPAR-delta, y agonistas de RXR (receptor del retinoide X), tales como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.
- 15 En otra realización, los presentes compuestos se administran en combinación con insulina o un análogo o derivado de insulina, tal como insulina humana N^{B29}-tetradecanoil des (B30), insulina humana Asp^{B28}, insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29}, Lantus[®], o una preparación de mezcla que comprende uno o más estos.
- En una realización adicional de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una sulfonilurea tal como glibenclamida, glipizida, tolbutamida, cloropamiden, tolazamida, glimepirida, gliclazida y gluburida.
- En otra realización de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una biguanida, por ejemplo, metformina.
- En otra realización todavía de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una meglitinida, por ejemplo, repaglinida o nateglinida.
- 25 En otra realización aún de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un sensibilizador de insulina de tiazolidinodiona, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, darglitazona, englitazona, Cs-011/CI-1037 o T 174 o los compuestos divulgados en las Patentes WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 y WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation).
- En otra realización aún de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un sensibilizador de la insulina, por ejemplo, tal como GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 o los compuestos divulgados en las Patentes WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193 tal como ragaglitazar (NN 662 o (-)DRF 2725) (Dr. Reddy's Research Foundation) y las Patentes WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO00/23416, WO 00/63153, WO 61196, WO 00/63209, WO 00/63190 y WO 00/63189 (Novo Nordisk A/S).
- 30 En una realización adicional de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un inhibidor α -glucosidasa, por ejemplo, voglibosa, emiglitato, miglitol o acarbosa.
- En otra realización de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un agente que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β , por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, gliclazida, BTS-67582 o repaglinida.
- 40 En otra realización todavía de la invención, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con nateglinida.
- En otra realización aún de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un agente antilipídico o agente antihiperlipidémico, por ejemplo, colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, pitavastina, rosuvastatina, probucol, dextrotiroxina, fenofibrato o atorvastatina.
- 45 En otra realización aún de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un compuesto para la reducción de la ingesta de alimentos.
- En otra realización de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con más de uno de los compuestos anteriormente mencionados, por ejemplo, en combinación con metformina y una sulfonilurea tal como gliburida; una sulfonilurea y acarbosa; nateglinida y metformina; repaglinida y metformina; acarbosa y metformina; una sulfonilurea, metformina y troglitazona; insulina y una sulfonilurea; insulina y metformina; insulina, metformina y una sulfonilurea; insulina y troglitazona; insulina y lovastatina; etc.
- 50 Los términos generales usados en la descripción de compuestos descritos en la presente invención tienen sus significados usuales.

Tal como se usan en la presente invención, los términos “alquilo(C₁-C₃)”, “alquilo(C₁-C₄)”, o “alquilo(C₁-C₆)”, se refieren a grupos alifáticos saturados de cadena recta o cadena ramificada del número indicado de átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec.butilo, t-butilo, y similares. El término “alcoxi(C₁-C₆)”, representa un grupo alquilo de C₁-C₆ unido a través de un oxígeno e incluye restos tales como, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, y similares. El término “halógeno” se refiere a fluro, cloro, bromo, y yodo. El término “cicloalquilo(C₃-C₈)”, se refiere a un anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado de desde 3 hasta 8 átomos de carbono, típicamente 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo(C₃-C₈) incluyen, pero sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares.

El término “opcionalmente substituido” o “substituyentes opcionales” tal como se usan en la presente invención, significan que los grupos en cuestión están o bien no substituidos o substituidos con uno o más de los substituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión están substituidos con más de un substituyente, los substituyentes pueden ser el mismo o diferente. Además, cuando se usan los términos “independientemente”, “independientemente están” e “independientemente seleccionados entre”, significan que los grupos en cuestión pueden ser el mismo o diferente. Ciertos de los términos definidos en la presente invención pueden aparecer más de una vez en las fórmulas estructurales, y tras dicha aparición cada término se definirá independientemente del otro.

Se da por entendido que las cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hamsters, y primates, incluyendo humanos, son ejemplos de pacientes incluidos dentro del ámbito del significado del término “paciente”. Los pacientes preferidos incluyen humanos. El término “paciente” incluye animales de ganadería. Los animales de ganadería son animales criados para la producción de alimento. Los rumiantes o animales “rumiadores” tales como vacas, toros, novillas, novillos, ovejas, búfalos, bisontes, cabras y antílopes son ejemplos de animales de ganadería. Otros ejemplos de animales de ganadería incluyen cerdos y avícolas (aves de corral) tales como pollos, patos, pavos y gansos. El paciente a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

Los términos “tratamiento”, “trato” y “tratar”, tal como se usan en la presente invención, incluyen sus significados generalmente aceptados, es decir, el control y cuidado de un paciente con el fin de prevenir, reducir el riesgo de incurrir o de desarrollar un estado o enfermedad dada, mediante la prohibición, contención, alivio, mejora, demora, interrupción, retardo, o reversión de la progresión o severidad, y mantenimiento para control y/o tratamiento de las características existentes, de una enfermedad, trastorno, o estado patológico, descrito en la presente invención, incluyendo el mitigado o alivio de los síntomas o complicaciones, el curado o eliminación de la enfermedad, trastorno, o estado. El presente procedimiento incluye tanto el tratamiento terapéutico y/o profiláctico médico, según sea lo apropiado.

Tal como se usa en la presente invención, el término “cantidad eficaz terapéuticamente” significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que es capaz de aliviar los síntomas de los diversos estados patológicos descritos en la presente invención. La dosis específica de un compuesto administrado de acuerdo con la presente invención estará determinada, por supuesto, por las circunstancias particulares que rodeen al caso, incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración, el estado del paciente a tratar, y el estado patológico a tratar.

Por “composición” se entiende una composición farmacéutica y está destinada a abarcar un producto farmacéutico que comprende el ingrediente(s) activo incluyendo compuesto(s) de Fórmula I, y el ingrediente(s) inerte que configura el vehículo. De acuerdo con ello, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición fabricada mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo aceptable farmacéuticamente.

El término “substancialmente puro” se refiere a la forma cristalina pura de un compuesto que comprende más de aproximadamente el 90% de la forma cristalina deseada, y preferiblemente, más de aproximadamente el 95% de la forma cristalina deseada.

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

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

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales y pueden existir en una diversidad de configuraciones estereoisómeras. Como una consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención pueden presentarse como racematos, como enantiómeros individuales o mezclas de enantiómeros, así como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Todos dichos racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas entran dentro del ámbito de la presente invención, ya sean mezclas puras, parcialmente purificadas, o impuras. Para los ejemplos proporcionados en la presente invención, cuando está presente una molécula que contiene un centro o centros quirales de configuración conocida, su estereoquímica se designa en el nombre y en la

representación estructural de la molécula. Si la estereoquímica es desconocida o indefinida, su estereoquímica no se designa en el nombre o en la representación estructural de la molécula. Las realizaciones de la invención incluyen los Ejemplos proporcionados en la presente invención, y aunque el Ejemplo proporcionado pueda ser una forma quiral o conformacional, o una sal de la misma, las realizaciones adicionales de la invención incluyen todas las otras formas estereoisómeros o conformacionales de los ejemplos descritos, así como las sales aceptables farmacéuticamente de las mismas.

Además, cuando está presente en la molécula un doble enlace o un sistema de anillo total o parcialmente saturado o más de un centro de asimetría o un enlace con capacidad de rotación restringida, pueden formarse diastereómeros. Se entiende que cualquier diastereómero, tanto diastereómeros separados, puros o parcialmente purificados o mezclas de los mismos, están incluidos dentro del ámbito de la invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautómeras diferentes y se entiende que cualquier forma tautómera que los compuestos sean capaces de formar están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

El término "enriquecimiento enantiómero" tal como se usa en la presente invención, se refiere al incremento en la cantidad de un enantiómero en comparación con el otro. Un procedimiento conveniente de expresión del enriquecimiento enantiómero logrado es el concepto de exceso enantiomérico, o "ee", el cual se basa en el uso de la siguiente ecuación:

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

en la que E^1 es la cantidad del primer enantiómero y E^2 es la cantidad del segundo enantiómero. De acuerdo con ella, si la relación inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como está presente en una mezcla racémica, y se logra un enriquecimiento enantiomérico suficiente como para producir una relación final de 70:30, el ee con respecto al primer enantiómero es del 40%. Sin embargo, si la relación final es 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es del 80%. Se prefiere un ee mayor del 90%, un ee mayor del 95% es el más preferido y un ee mayor del 99% es el más especialmente preferido. El enriquecimiento enantiomérico se determina fácilmente por un experto normal en la técnica usando técnicas y procedimientos convencionales, tales como cromatografía de gas o líquida de alta eficacia con una columna quiral. La elección de la apropiada columna quiral, eluyente y condiciones necesarias para efectuar la separación del par enantiómero, entra dentro del conocimiento de un experto normal en la técnica. Además, los estereoisómeros y enantiómeros específicos de compuestos de Fórmula i pueden prepararse por un experto normal en la técnica usando técnicas y procedimientos bien conocidos, tales como los divulgados por J. Jacques, y otros, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley and Sons, Inc., (1981), y E.L. Eliel y S.H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, (1994), y la Solicitud de Patente Europea No. EP-A-838448, publicada el 29 de Abril de 1998. Los ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o de cromatografía quiral.

Los compuestos de Fórmula I, pueden prepararse por un experto normal en la técnica, siguiendo una diversidad de procedimientos, algunos de los cuales están ilustrados en los procedimientos y esquemas establecidos más adelante. El orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de Fórmula I depende del compuesto particular a sintetizar, del compuesto de partida, y de la labilidad relativa de los restos substituidos. Los reactivos o materiales de partida se encuentran fácilmente disponibles para un experto en la técnica, y para el resto no comercialmente disponible, son fácilmente sintetizados por un experto normal en la técnica siguiendo procedimientos convencionales comúnmente usados en la técnica, conjuntamente con los diversos procedimientos y esquemas establecidos más adelante.

Los Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos siguientes se proporcionan para aclarar mejor la práctica de la presente invención y no deberían interpretarse de ninguna manera como limitativos del ámbito de la misma. Los expertos en la técnica reconocerán que pueden hacerse diversas modificaciones sin apartarse del espíritu y ámbito de la invención. Todas las publicaciones mencionadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de los expertos en la técnica a los cuales pertenece la presente invención.

El tiempo óptimo para la realización de las reacciones de los Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos puede determinarse controlando el progreso de la reacción a través de técnicas cromatográficas convencionales. Además, se prefiere llevar a cabo las reacciones de la invención bajo una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, argón, nitrógeno. La elección del disolvente no es generalmente crítica, siempre y cuando que el disolvente usado sea inerte al desarrollo de la reacción y solubilice suficientemente los reactantes como para efectuar la reacción deseada. Preferiblemente, los compuestos son aislados y purificados antes de su uso en reacciones posteriores. Algunos compuestos pueden separarse por cristalización fuera de la solución de la reacción durante su formación y, a continuación, recogerse mediante filtración, o bien el disolvente de la reacción puede eliminarse mediante extracción, evaporación, o decantación. Los compuestos intermedios y los productos finales de Fórmula I pueden purificarse posteriormente, si se desea, mediante técnicas comunes tales como recristalización o cromatografía sobre soportes sólidos tal como gel de sílice o alúmina.

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

5 Los términos y abreviaturas usados en los Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos actuales tienen sus significados normales, salvo que se designen de otra forma. Por ejemplo, tal como se usan en la presente invención, los términos siguientes tienen los significados indicados: "kPa" se refiere a kiloPascales; "TLC" se refiere a cromatografía de capa fina; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta eficacia; "R_f" se refiere a factor de retención; "R_t" se refiere a tiempo de retención; "δ" se refiere a parte por millón de excitación atenuada a partir de tetrametilsilano; "MS" se refiere a espectrometría de masa, Masa Observada indica [M+H] salvo que se indique lo contrario. "MS(apci)" se refiere a espectrometría de masa de ionización química a presión atmosférica, "UV" se refiere a espectrometría ultravioleta, "RMN ¹H" se refiere a espectrometría de resonancia magnética nuclear de protón. "LCMS" se refiere a cromatografía líquida-espectrometría de masa, "GC/MS" se refiere a cromatografía de gas/espectrometría de masa. "IR" se refiere a espectrometría infrarroja, y los máximos de absorción listados para los espectros de IR son únicamente los interesantes y no todos los máximos observados. "TA" se refiere a temperatura ambiente.

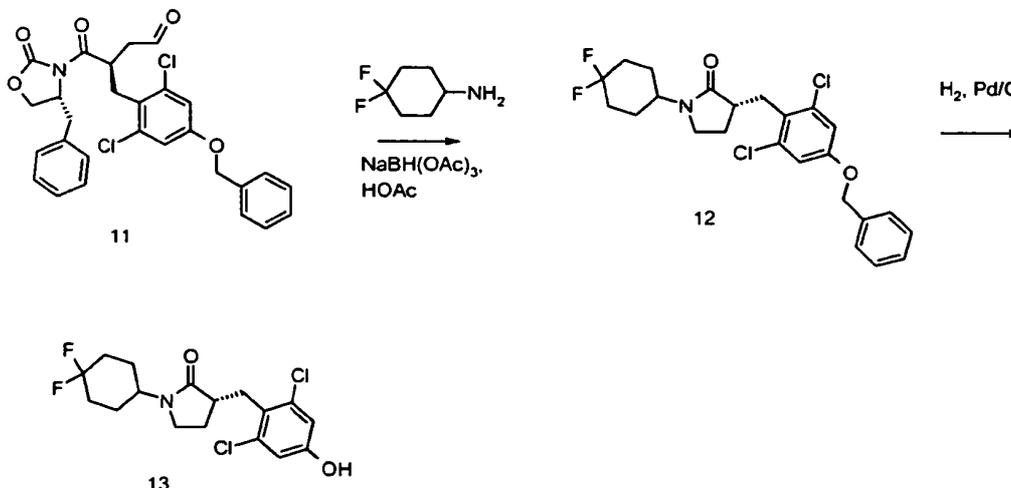
15 "THF" se refiere a tetrahidrofurano, "LAH" se refiere a hidruro de litio y aluminio, "LDA" se refiere a disiopropilamida de litio, "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido, "DMF" se refiere a dimetilformamida, "EtOAc" se refiere a acetato de etilo, "Pd-C" se refiere a paladio sobre carbón, "DCM" se refiere a diclorometano, "DMAP" se refiere a dimetilaminopiridina, "LiHMDS" se refiere a hexametildisilano de litio, "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético, "EDAC" se refiere a clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, "HOBT" se refiere a 1-hidroxi benzotriazol, "Bn-9-BBN" se refiere a bencil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano, "Pd(dppf)Cl₂" se refiere a [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), "EDCl" se refiere a clorhidrato de N-etil-N-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, "DBU" se refiere a 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7, "TBSCl" se refiere a cloruro de terc-butil-dimetil-silaniloximetilo, "NBS" se refiere a N-bromosuccinimida, "TsOH" se refiere a ácido p-toluenosulfónico, "DCE" se refiere a dicloroetano, "DAST" se refiere a trifluoruro de (dietilamino)azufre, "EA/H" se refiere a mezcla de acetato de etilo/hexanos, "Pd₂(dba)₃" se refiere a bis(dibencilidenoacetona)paladio, "BINAP" se refiere a 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno, "NMP" se refiere a N-metilpirrolidina, "TMSCN" se refiere a cianuro de trimetilsililo, "TBFA" se refiere a fluoruro de tetrabutilamonio, "Tf₂O" se refiere a anhídrido trifluorometanosulfónico, "TBSO" se refiere a terc-butil-dimetil-silaniloxi, "OTf" se refiere a trifluorometanosulfonato, "MeTi(Oi-Pr)₃" se refiere a triisopropóxido de metiltitanio, "BBr₃" se refiere a tribromuro de boro, "PBr₃" se refiere a tribromuro de fósforo, "Pd(PPh₃)₄" se refiere a tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), "OAc" se refiere a acetato, "DME" se refiere a dimetiletano, "Et₂O" se refiere a éter dietílico, "(Ph₃P)₄Pd" se refiere a tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), "DMFDMA" se refiere a N,N-dimetilformamida dimetil acetal, "Et₃N" se refiere a trietilamina, "tBu" se refiere a t-butilo, "DIPEA" se refiere a disiopropilamino, "EDC" se refiere a clorhidrato de (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, "HOAc" se refiere a ácido acético, "boc" se refiere a t-butoxicarbonilo. En una estructura, "Ph" se refiere a fenilo, "Me" se refiere a metilo, "Et" se refiere a etilo, "Bn" se refiere a bencilo, "MeOH" se refiere a etanol, "OTf" se refiere a trifluorometanosulfonato, "TIPSO" se refiere a triisopropilsilaniloxi, "TBSO" se refiere a terc-butil-dimetil-silaniloxi.

Los Ejemplos proporcionados en la presente invención son ilustrativos de la invención aquí reivindicada y no están destinados a limitar de ninguna manera el ámbito de la invención reivindicada. Las preparaciones y ejemplos están denominados usando el AutoNom 2.2 en ChemDraw Ultra, o AutoNom 2000 en MDL ISIS/Draw versión 2.5 procedentes de MDL Information Services, Inc., o están proporcionados por los Chemical Abstracts Services.

Para obtener los espectros de RMN ¹H se usó un espectrómetro Varian INOVA 400 MHz, en el disolvente indicado. Para obtener la LCMS se usó un instrumento Agilent HP1100 equipado con un Espectrómetro de Masas (Agilent MSD SL). Como fase estacionaria se usó un Waters Xterra C18 (2,1 x 50 mm, 3,5 micrómetros) y un procedimiento convencional es un gradiente de 5-100% de acetonitrilo/metanol (50:50) con 0,2% de formiato amónico alrededor de 3,5 minutos y, a continuación, mantenimiento al 100% de B durante 0,5 minutos a una temperatura de columna de 50°C y una velocidad de flujo de 1,0 ml/min. Otro procedimiento convencional es un gradiente de 5-100% de acetonitrilo/metanol (50:50) con 0,2% de formiato amónico alrededor de 7,0 minutos y, a continuación, mantenimiento al 100% de B durante 1,0 minutos a una temperatura de columna de 50°C y una velocidad de flujo de 1,0 ml/min. El análisis de MS adicional mediante Agilent MSD (máquina de ciclo) es un análisis de inyección de flujo (FIA) convencional, sin columna presente y un flujo de 0,5 ml/min de 80% de MeOH con acetato de amonio 6,5 mM durante 30 segundos de tiempo de ensayo.

55

Esquema C

Preparación 1

2,6-dicloro-4-hidroxi-benzaldehído

5 Se disolvió 3,5-diclorofenol (1 kg, 6,13 mol) en 3 litros de dimetilformamida (DMF) y se enfrió a 0°C . Se agregó imidazol (918,74 g, 6,75 mol), seguido de cloruro de terc-butildimetilsililo (1017, 13 g, 6,75 mol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Se vertió en agua (6 litros) y se extrajo con éter (4 litros). La capa orgánica se lavó con agua 2 veces, solución de cloruro de litio acuoso al 10% y, a continuación, con salmuera, antes de secarla sobre sulfato sódico. Se filtró y se concentró bajo vacío, obteniéndose terc-butil-(3,5-diclorofenoxi)-
 10 dimetilsilano (1700 g) en forma de un aceite.

El terc-butil-(3,5-diclorofenoxi)dimetilsilano (425 g, 1,5 mol) se disolvió en 4 litros de tetrahidrofurano seco y se enfrió a -68°C . Se agregaron lentamente 1,1 equivalentes de sec-butil litio (103,1 g, 1,61 mol) a -68°C (~1,75 horas). Una vez completada la adición, la reacción se agitó a -70°C durante 30 minutos. Se agregó dimetilformamida (168,5 g, 2,3 mol) y la reacción se agitó a -70°C durante 1 hora. Se agregó ácido clorhídrico 1 M en agua (3,5 litros) y la
 15 reacción se dejó calentar a temperatura ambiente.

La mezcla de reacción se vertió en éter (5 litros), se lavó con agua y, a continuación, con salmuera. Se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo vacío hasta un sólido de color naranja. Se trituroó con diclorometano frío y se filtró, recuperándose 250 g (80%) de sólido de color amarillo pálido.

Preparación 2

2,6-dicloro-4-metoxi-benzaldehído

Se combinó 2,6-dicloro-4-hidroxibenzaldehído (120 g, 628,24 mmol) y carbonato potásico (173,65 g, 1265,5 mmol) en 900 ml de dimetilformamida y se trató con yodometano (107 g, 753,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los sólidos se separaron por filtración y se vertieron dentro de 6 litros de agua. Los sólidos se filtraron, se lavaron varias veces con agua, se secaron al aire y se disolvieron en acetato de etilo. Se lavaron
 25 con agua, seguido de salmuera y, a continuación, se secaron sobre sulfato sódico. Se filtraron y se concentraron bajo vacío hasta un volumen de ~100 ml, en cuyo punto, los sólidos comenzaron a romperse. A continuación, se volvió a filtrar el concentrado, proporcionando una segunda cosecha. Se lavó con hexano, se combinaron todos los sólidos y se secaron en vacío, proporcionando 112,3 g de un sólido de color blanquecino: $\text{RMN } ^1\text{H}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10,41 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Preparación 3

2,6-dicloro-4-benciloxi-benzaldehído

Se trató una mezcla de 2,6-dicloro-4-hidroxi-benzaldehído (250 g, 1,3 mol) y carbonato potásico (361,8 g, 2,62 mol) en 2 litros de dimetilformamida con bromuro de bencilo (268,64 g, 1,57 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos se separaron por filtración y se vertieron dentro de 12 litros de agua. El sólido se separó por filtración, se lavó varias veces con agua, se secó al aire y se disolvió en acetato de etilo. Se secó
 35 sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró bajo vacío hasta ~1,5 litros. Se dejó en reposo durante una noche y, a continuación, se filtró. El sólido se lavó con la cantidad mínima de hexano y se secó en vacío. El filtrado se concentró bajo vacío y se trituroó con hexano, proporcionando una segunda cosecha de producto, la cual cuando se

combinó con la primera cosecha proporcionó 245 g de cristales de color blanco. La operación se repitió obteniéndose una tercera cosecha de 80 g en forma de un polvo de color tostado claro (88% de rendimiento total): RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 7,28 (s, 2H), 5,25 (s, 2H).

Preparación 4

5 2,6-dicloro-4-metoxifenil)metanol

Se suspendió 2,6-dicloro-4-metoxibenzaldehído (112 g, 546 mmol) en 1500 ml de etanol y se enfrió en un baño de hielo a 7°C. Se agregó borohidruro sódico (20,67 g, 546 mmol) en porciones, obteniéndose una solución. Se retiró el baño de hielo y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se agregó cuidadosamente a una solución de cloruro amónico saturado (~4 litros) y se agitó hasta que la reacción se interrumpió completamente. Se extrajo con diclorometano (3 x 1 litros) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico. Se filtró y se concentró bajo vacío, proporcionando 113 g de un sólido de color tostado claro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,86 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,07 (s, 1H).

Preparación 5

2,6-dicloro-4-benciloxifenil)metanol

15 El compuesto del epígrafe se preparó esencialmente tal como se preparó mediante el procedimiento de Preparación 4. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,38 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,05 (t, 1H), 4,59 (d, 2H).

Preparación 6

2-bromometil-1,3-dicloro-5-metoxibenceno

20 Se disolvió (2,6-dicloro-4-metoxifenil)metanol (113 g, 545,76 mmol) en 1200 ml de THF seco y se enfrió a 0°C bajo nitrógeno. Se agregó PBr₃ (59,1 g, 218,3 mmol) bajo nitrógeno y se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se vertió dentro de NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Se secó y se concentró bajo vacío, obteniéndose 129,4 g de producto en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,88 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

Preparación 7

2-bromometil-1,3-dicloro-5-benciloxibenceno

25 El compuesto del epígrafe se preparó esencialmente tal como se preparó mediante el procedimiento de Preparación 6 con un rendimiento del 89%. ES MS (m/z): 347 (M + 1).

Preparación 8

(R)-4-bencil-3-pent-4-enoiloxazolidin-2-ona

30 Se hizo fluir nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 12 litros equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura interna, entrada de N₂ y embudo de adición de 1 litro durante 20 minutos y, a continuación, se agregó (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (250 g, 1,41 mol). Se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (1,8 litros) y se enfrió en un baño de hielo seco/acetona hasta que la temperatura interna fue de -74°C. Se transfirió una solución en hexanos 1,6 M de n-butil litio (970 ml, 1,552 mol) al embudo de adición mediante una cánula, y se agregó a la solución de oxazolidinona a una velocidad tal que la temperatura interna no subió por encima de -65°C. Después de completar la adición, la reacción se dejó agitando en el baño de enfriamiento 30 minutos. Se transfirió cloruro de 4-pentenoilo (175 ml, 1,585 mol) al embudo de adición y se agregó gota a gota a la solución del anión durante un periodo de unos 35 25 minutos. La reacción se agitó durante 45 minutos en el baño de enfriamiento. El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó durante 18 horas con el fin de que esta alcanzara lentamente la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con ácido clorhídrico acuoso 1 N (1,5 litros) y éter dietílico (1 litro). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 1 litro) y, a continuación, salmuera (1 litro). Los lavados acuosos combinados se extrajeron con éter (1 litro). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta 390 g de un aceite de color tostado claro. Este material se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo, obteniéndose 345 g (94,5%) de un aceite de color amarillo, transparente.

Preparación 9

(R)-4-bencil-3-[(S)-2-(4-benciloxi-2,6-diclorobencil)pent-4-enoil]oxazolidin-2-ona

50 Se agitó una mezcla de (R)-4-bencil-3-pent-4-enoiloxazolidin-2-ona (345 g, 1,33 mol) y THF (1,8 litros) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 12 litros equipado con sonda de temperatura interna, entrada de nitrógeno y embudo de adición, bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a -75°C. Se transfirió LiHMDS 1 M (1,6 litros) al embudo de adición, agregándose a una velocidad tal que la temperatura interna no superó los -60°C. Una vez completada la adición, la reacción se dejó agitando a -25°C durante 30 minutos y, a continuación, se enfrió a aproximadamente -

60°C. Al llegar a este punto, se agregó 2-bromometil-1,3-dicloro-5-benciloxibenceno sólido en porciones durante 5 minutos. Una vez completada la adición, el recipiente de reacción se transfirió a un baño de acetona a -10°C y la temperatura interna de la reacción se mantuvo por debajo de 10°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0°C y, a continuación, se interrumpió con ácido clorhídrico acuoso 1 N. La mezcla se transfirió a un embudo de separación de 22 litros y se diluyó con 2,5 litros de agua y 2 litros de éter. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró hasta 800 g de un aceite espeso. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo, proporcionó 597 g (86%) de un aceite incoloro.

Preparación 10

10 (R)-4-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benciloxi-2,6-diclorobencil)-4-oxobutiraldehído

Se enfrió una mezcla de (R)-4-bencil-3-[(S)-2-(4-benciloxi-2,6-diclorobencil)pent-4-enil]oxazolidin-2-ona (100 g, 190,68 mmol) y diclorometano (800 ml) a -74°C. Se borboteó ozono, producido mediante el generador de ozono A-113 a una velocidad del 75%, a través de la reacción mediante un vehículo de aire a una velocidad de 8,50 m³/hora hasta que la solución adoptó un color azul (aproximadamente 3 horas). Se agregó trifetilfosfina (60 g, 228,8 mmol) en forma de una solución en 200 ml de diclorometano y la reacción se dejó en agitación mientras alcanzaba la temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentró bajo vacío y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, usando un gradiente del 20-50% de acetato de etilo en hexanos, obteniéndose 82,1 g (82%) del producto en forma de una espuma de color blanco: MS (m/z): 526 (M+).

20 Procedimiento alternativo para la obtención de (R)-4-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benciloxi-2,6-diclorobencil)-4-oxobutiraldehído

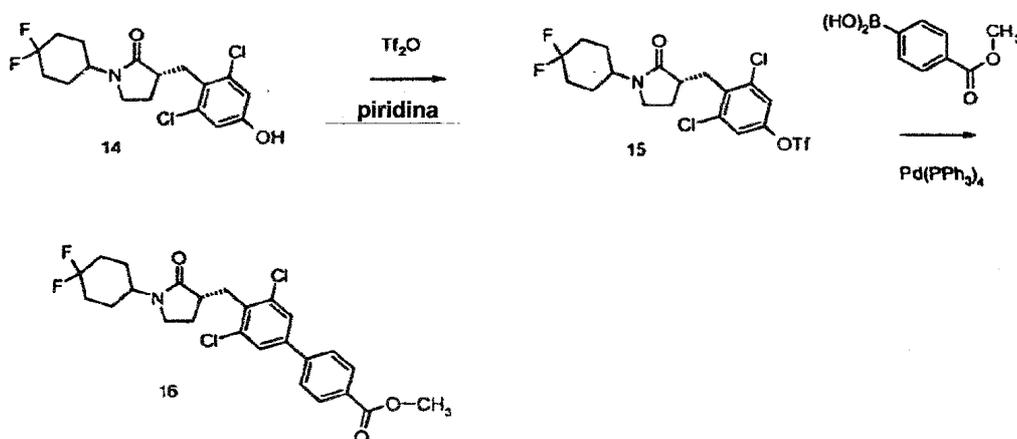
Se trató una mezcla de (R)-4-bencil-3-[(S)-2-(4-benciloxi-2,6-diclorobencil)pent-4-enil]oxazolidin-2-ona (0,96 g, 1,8 mmol), THF (21 ml) y agua (7 ml) con tetróxido de osmio al 2,5% en t-butanol (46 mg, 0,18 mmol). Se agregó perydato sódico (1,17 g, 5,5 mmol) y la reacción se agitó 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con tiosulfato sódico 1 N acuoso y, a continuación, salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró bajo vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo para eluir el producto bruto. La concentración de las fracciones que contenían el producto bruto bajo vacío proporcionó 0,46 g (48%) del producto deseado. MS (m/z): 526 (M+).

Preparación 11

30 (R)-3-(4-benciloxi-2,6-difluorobencil)-1-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-2-ona

Se trató una solución de (R)-4-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benciloxi-2,6-diclorobencil)-4-oxobutiraldehído (4,2 g, 8,0 mmol) y clorhidrato de 4,4-difluorociclohexilamina (1,4 g, 8,4 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) con HOAc (0,4 ml, 8,0 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se trató con triacetoxiborohidruro sódico (6,8 g, 32 mmol) y se agitó durante un tiempo adicional de 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se eliminó el disolvente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice usando hexanos:EtAOc para eluir el producto puro. La eliminación del disolvente proporcionó 1,8 g (48%) del producto deseado. MS (m/e): 468 (M+1).

Esquema D



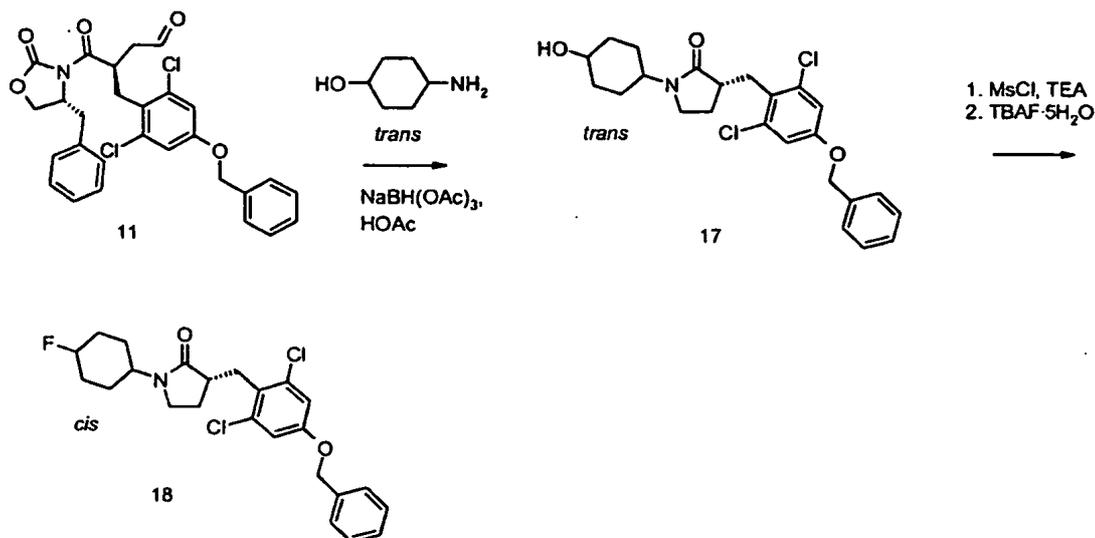
40

Preparación 12

Ester 3,5-dicloro-4-[(R)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilmetil]fenilo del ácido trifluorometanosulfónico

- 5 Se enfrió una solución de 1-(4,4-difluorociclohexil)-3-(2,6-difluoro-4-hidroxibencil)pirrolidin-2-ona (1,4 g, 3,7 mmol) en piridina (15 ml) a 0°C y se trató con anhídrido trifluorometanosulfónico (0,9 ml, 5,6 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se filtró. La eliminación del disolvente proporcionó 1,8 g (95%) del producto deseado. MS (m/e): 510 (M+1).

Esquema E



- 10 En el Esquema E, el compuesto 11 se combina con *trans*-4-amino-ciclohexanol para formar la lactama (17). El 4-hidroxi permanece en la configuración *trans* en el compuesto 17. El compuesto 17 reacciona con cloruro de metanosulfonilo para formar el compuesto de ácido *trans*-4-metanosulfónico, el cual reacciona con TBFA para formar el compuesto *cis*-4-fluoro (18).

Preparación 13

- 15 (R)-3-(4-benciloxi-2,6-diclorobencil)-*trans*-1-(4-hidroxiciclohexil)pirrolidin-2-ona

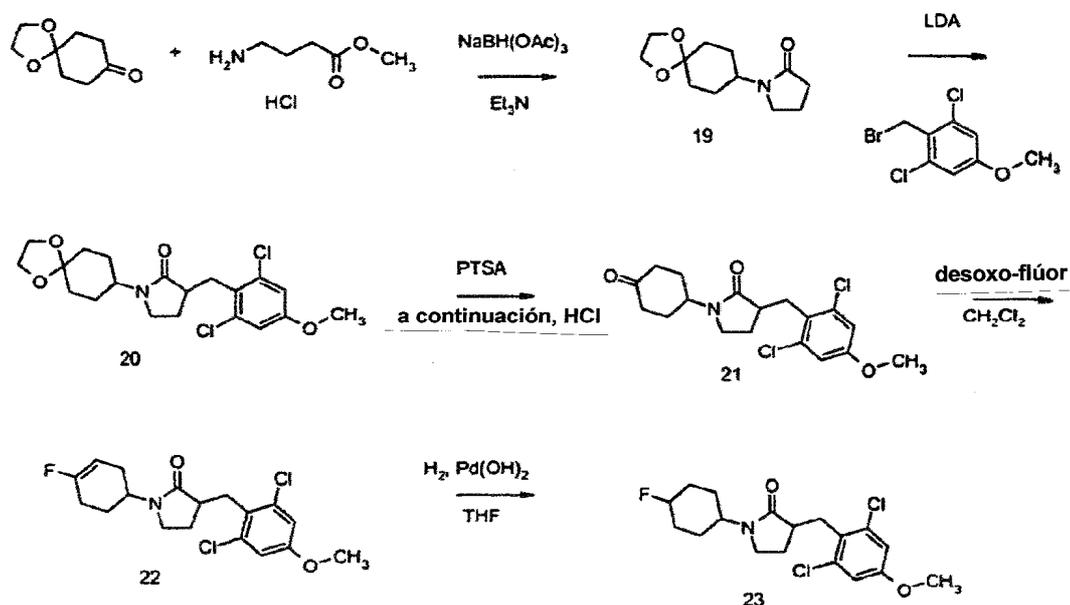
- Se mezcló (R)-4-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benciloxi-2,6-diclorobencil)-4-oxobutiraldehído (Preparación 10) (3,054 g, 5,8 mmol), *trans*-4-aminociclohexanol (1,35 ml, 11,6 mmol), NaBH(OAc)₃ (5,18 g, 23,21 mmol) y ácido acético (0,63 ml, 11,2 mmol) en 50 ml de 1,2-dicloroetano. Se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Se interrumpió con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera. Se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró. Después de cromatografía de columna ultrarrápida se obtuvieron 1,39 g (54%) del compuesto del epígrafe: espectro de masa (apci) m/z = 448 (M+H).
- 20

Preparación 14

Ester 3,5-dicloro-4-[3-(4-benciloxi-2,6-diclorobencil)-2-oxopirrolidin-3-il]ciclohexilo del ácido (R)-*trans*-metanosulfónico

- 25 Se disolvió (R)-3-(4-benciloxi-2,6-difluorobencil)-*trans*-1-(4-hidroxiciclohexil)pirrolidin-2-ona (1,291 g, 2,86 mmol) en 25 ml de diclorometano seco a 0°C. Se agregó trietilamina (0,73 ml, 5,77 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,25 ml, 3,17 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se interrumpió con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ y salmuera. Se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró. La purificación mediante cromatografía de columna proporcionó 1,315 g del compuesto del epígrafe. Espectro de masa (apci) m/z = 526 (M+H).
- 30

Esquema F

Preparación 15

1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)pirrolidin-2-ona

- 5 Se disolvió 1,4-dioxa-espiro[4.5]decan-8-ona (100 g, 640,3 mmol), clorhidrato de metil-4-aminobutirato (98,5 g, 640,3 mmol), trietilamina (90 ml, 640,3 mmol) y diclorometano (2 litros) y se agitó a temperatura ambiente. Se agregó triacetoxiborohidruro sódico (135,7 g, 640,3 mmol) y se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. Se interrumpió con agua (1 litro), se separó, la capa acuosa se lavó con diclorometano (3 x 500 ml), las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se combinaron. El material se purificó sobre una columna de sílice de 1,5 kg, de 15,24 cm de diámetro, y se eluyó con 8:2 de hexanos/acetato de etilo hasta 95:5 de acetato de etilo/metanol, proporcionando 73 g del compuesto del epígrafe en forma de un sólido de color pardo ceroso. RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,99-4,10 (m, 1H), 3,93 (s, 4H), 3,32-3,36 (m, 2H), 2,36-2,40 (m, 2H), 1,94-2,03 (m, 2H), 1,65-1,83 (m, 8H).

Preparación 16

3-(2,6-dicloro-4-metoxibencil)-1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)pirrolidin-2-ona

- 15 Se enfrió una solución de 1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)pirrolidin-2-ona (5 g, 22,2 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a -78°C bajo purga de nitrógeno. Se agregó LDA (2,0 M, 15 ml, 30 mmol) a una velocidad tal que la temperatura interna de reacción no superó los -67°C . se agitó 30 minutos a -78°C , se agregó una solución de 2-bromometil-1,3-dicloro-5-metoxibenceno (6,6 g, 24,4 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) durante un periodo de 1-2 minutos, se retiró el baño enfriado y se dejó calentar la reacción durante 3 horas. La reacción se interrumpió con cloruro amónico acuoso saturado (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), los extractos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La purificación sobre columna de sílice eluyendo con 8:2 de hexanos:acetato de etilo hasta 1:1 de hexanos:acetato de etilo, proporcionó el producto en forma de un sólido de color marfil, 6,5 g, 71%. RMN ^1H (CDCl_3) δ 6,86 (s, 2H), 4,06-4,12 (m, 1H), 3,94 (s, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,32-3,41 (m, 2H), 3,15-3,21 (m, 1H), 2,83-2,97 (m, 2H), 1,88-2,04 (m, 8H). LCMS (m+1) 414.

Preparación 17

3-(2,6-dicloro-4-metoxibencil)-1-(4-oxociclohexil)pirrolidin-2-ona

- 30 Se disolvió 3-(2,6-dicloro-4-metoxibencil)-1-(1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-il)pirrolidin-2-ona (6,5 g, 15,7 mmol) en acetona (100 ml), se agregó hidrato del ácido p-toluenosulfónico (3 g, 15,7 mmol) y se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se agregó ácido clorhídrico 5 N (10 ml), y se calentó a 45°C durante 1 hora. El progreso de la reacción puede controlarse mediante TLC. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron hasta aproximadamente 50 ml de volumen, se diluyeron con hexanos (50 ml) y se filtraron, proporcionando 5,5 g, 95%, en forma de un

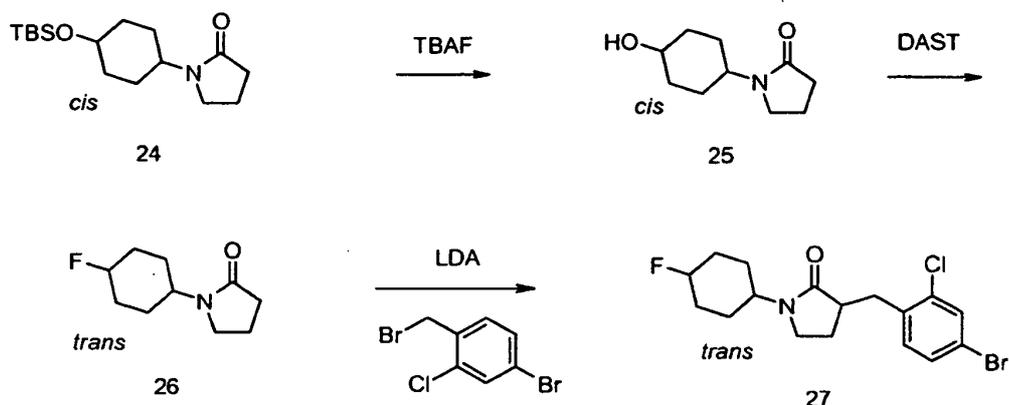
sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,78 (s, 2H), 4,44-4,52 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,37-3,47 (m, 1H), 3,29-3,36 (m, 1H), 3,15-3,23 (m, 2H), 2,39-2,62 (m, 4H), 1,80-2,11 (m, 6H). LCMS (m+1) 370.

Preparación 18

3-(2-cloro-4-metoxibencil)-1-(4-fluorociclohex-3-enil)pirrolidin-2-ona

- 5 Se disolvió 3-(2,6-dicloro-4-metoxibencil)-1-(4-oxociclohexil)pirrolidin-2-ona (Preparación 17) (2,09 g, 5,4 mmol) en diclorometano (50 ml) y etanol (0,06 ml, 1,08 mmol) y se enfrió a 0°C. Se agregó desoxo-flúor (1,69 ml, 9,18 mmol) durante varios minutos. Se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se agregó bicarbonato sódico saturado y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. La purificación de la mezcla bruta sobre gel de sílice (4/1 de hexano en acetato de etilo), proporcionó 650 mg (32%) del compuesto del epígrafe: espectro de masa (m/e): 374 (M+1).

Esquema G



- 15 En el Esquema G, la lactama (24) en la configuración *cis* reacciona con TBAF para formar el compuesto 4-hidroxi (25), el cual permanece en la configuración *cis*. El compuesto 25 reacciona con DAST para formar el compuesto *trans*-4-fluoro (26). La etapa de alquilación da lugar al compuesto *trans*-F-ciclohexilo (27).

Preparación 19

1-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)pirrolidin-2-ona

- 20 Se agregó *trans*-4-aminociclohexanol (230 g, 2,0 mol) a γ -butirolactona (140 ml, 1,82 mol) en un matraz de fondo redondo de 1 litro equipado con agitador magnético grande, termómetro, condensador y borboteador de nitrógeno. La mezcla se calentó a 190°C durante 68 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se mezcló con agua (1 litro). Se extrajo con diclorometano (10 x 1,5 litros). Los extractos se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se evaporaron hasta un sólido de color pardo. La trituración con éter dietílico proporcionó 144,7 g (43%) del compuesto del epígrafe. MS (m/z): 184 (M+1).

Preparación 20

25 Ester 4-(2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexilo del ácido *cis*-4-nitrobenzoico

- 30 Se disolvió 1-(*trans*-4-hidroxiciclohexil)pirrolidin-2-ona (144 g, 0,79 mol) en tetrahidrofurano seco (5 litros) y se enfrió a -5°C bajo nitrógeno. Se agregó trifetilfosfina (310 g, 1,185 mol) y ácido 4-nitrobenzoico (198 g, 1,185 mol). Se agregó azodicaboxilato de diisopropilo (230 ml, 1,185 mol) gota a gota y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se agregó bicarbonato sódico acuso saturado (1 litro) y se extrajo con diclorometano (2 x 2,5 litros) en un embudo de separación de 20 litros. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. La purificación sobre gel de sílice (iso-hexano/acetato de etilo 50-100% y, a continuación, metanol al 10% en acetato de etilo), proporcionó 163 g (62%) del compuesto del epígrafe.

Preparación 21

cis-1-(4-hidroxiciclohexil)pirrolidin-2-ona

- 35 Se disolvió éster 4-(2-oxopirrolidin-1-il)ciclohexilo del ácido *cis*-4-nitrobenzoico (87,9 g, 264 mmol) en metanol (1,35 litros) y agua (150 ml) y se trató con carbonato potásico (109,5 g, 800 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante una noche, proporcionando un precipitado de color blanco. Se evaporó hasta sequedad. El exceso de agua se eliminó mezclando con etanol y concentración hasta sequedad bajo vacío. Este procedimiento se repitió. Se agitó en

tetrahidrofurano (1 litro) durante 1 hora y, a continuación, se filtró. El filtrado se evaporó hasta un aceite y se cristalizó a partir de éter dietílico (100 ml), proporcionando 40 g (83%) del compuesto del epígrafe.

Preparación 22

cis-1-[4-(*tert*-butildimetilsilanilo)clohexil]pirrolidin-2-ona

- 5 Se disolvió *cis*-1-(4-hidroxiclohexil)pirrolidin-2-ona (40 g, 220 mmol) en diclorometano seco (1 litro). Se agregó imidazol (22,5 g, 330 mmol) seguido de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (50 g, 330 mmol). Se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche. Se lavó con agua (250 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (250 ml). Se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se evaporó hasta obtener un aceite. El paso a través de un lecho de gel de sílice con iso-hexano/acetato de etilo (0-50%), proporcionó 51 g (79%) del compuesto del epígrafe, en forma de un aceite de color amarillo pálido: MS (m/z): 298 (M+1).

Preparación 23

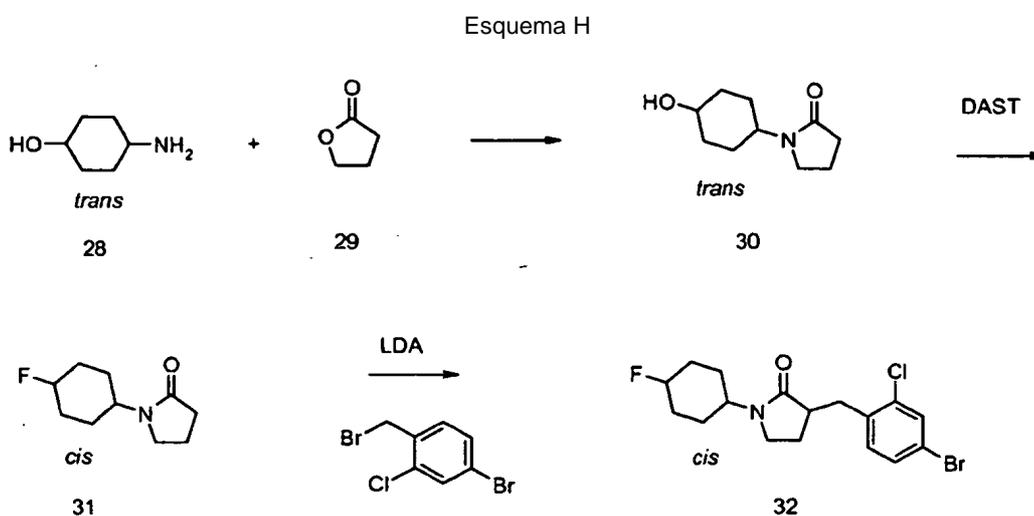
cis-1-(4-hidroxiclohexil)pirrolidin-2-ona

- 15 Se calentó una solución de *cis*-1-[4-(*tert*-butildimetilsilanilo)clohexil]pirrolidin-2-ona (500 mg) en 5 ml de HCl 1 N en EtOH a 45°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en NaHCO₃ (10 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con 10 ml de CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación del material bruto mediante cromatografía proporcionó el compuesto del epígrafe: espectro de masa (m/z): 184 (M+1).

Preparación 24

trans-1-(4-fluorociclohexil)pirrolidin-2-ona

- 20 A una solución de *cis*-1-(4-hidroxiclohexil)pirrolidin-2-ona en CH₂Cl₂ a -30°C, se agregó 786 ml de DAST gota a gota. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se dejó reposar durante 1 hora. A la solución, se agregaron 10 ml de NaHCO₃ acuoso al 5% y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ dos veces (2 x 10 ml) y, a continuación, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación del material bruto mediante cromatografía proporcionó el compuesto del epígrafe: espectro de masa (m/z): 186 (M+1).



- 30 En el esquema H, el *trans*-4-amino-ciclohexanol reacciona con el compuesto 29 para formar la lactama (30) en la configuración *trans*. El compuesto 30 reacciona con DAST para formar *cis*-1-(4-fluorociclohexil)pirrolidin-2-ona (31). En la etapa de alquilación, se mantiene la configuración *cis* y da como resultado el compuesto *cis*-F-ciclohexilo (32).

Preparación 25

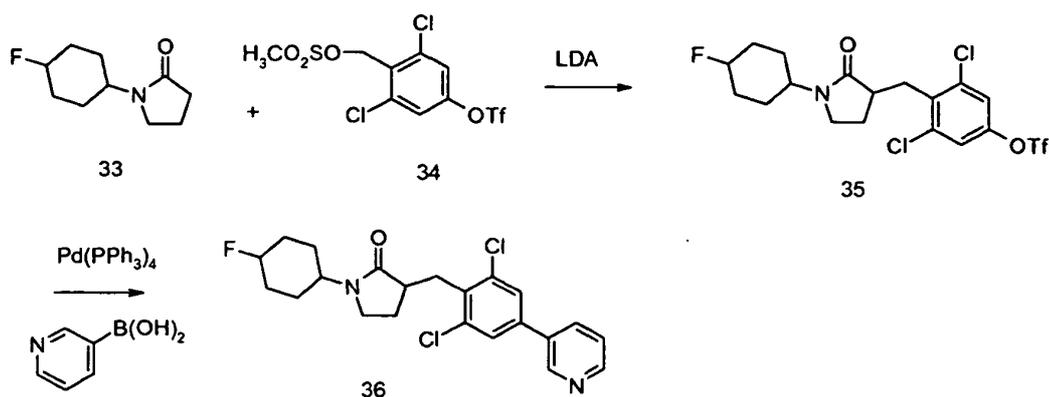
trans-1-(4-hidroxiclohexil)pirrolidin-2-ona

- 35 Se calentó una mezcla de *trans*-4-aminociclohexanol (7,36 g, 63,89 mmol) y dihidrofuran-2-ona (5 g, 58,08 mmol), pura, hasta 190°C durante 68 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación del material bruto mediante cromatografía proporcionó el compuesto del epígrafe: espectro de masa (m/z): 184 (M+1).

Preparación 26*cis*-1-(4-fluorociclohexil)pirrolidin-2-ona

A una solución de *trans*-1-(4-hidroxiciclohexil)pirrolidin-2-ona (3,2 g) en CH₂Cl₂ (10 ml) a -30°C, se agregó 2,75 ml de DAST gota a gota. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se dejó reposar durante 1 hora. A la solución, se agregaron 10 ml de NaHCO₃ acuoso al 5% y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ dos veces (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación del material bruto mediante cromatografía proporcionó 2,05 g del compuesto del epígrafe: espectro de masa (m/z): 186 (M+1).

Esquema I



En el Esquema I, tanto el *cis* como el *trans*-1-(4-fluorociclohexil)pirrolidin-2-ona reaccionan con el compuesto 34 para formar el éster dicloro fenilo (35). Si 33 es el compuesto *cis*, en ese caso, el 35 será el *cis* y, si el 33 es el compuesto *trans*, entonces, el 35 es el *trans*. El compuesto *cis* (35) reacciona con ácido piridino borónico para formar el compuesto *trans* (36), el compuesto *trans* (35) reacciona con ácido piridino borónico para formar el compuesto *trans* (36).

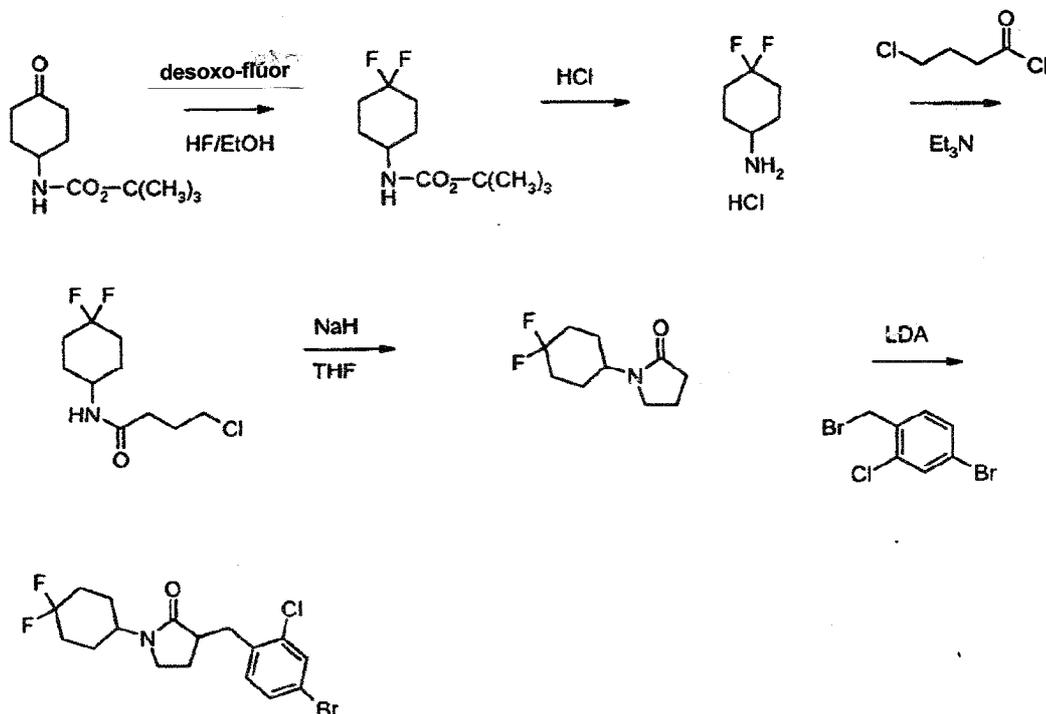
Preparación 27Ester 3,5-dicloro-4-[*cis*-1-(4-fluorociclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilmetil]fenilo del ácido trifluorometanosulfónico

A una solución de *cis*-1-(4-fluorociclohexil)pirrolidin-2-ona (252 mg, 1,36 mmol) en 13 ml de THF seco, se agregaron 1,09 ml de LDA 2 M (1,2 equiv.) en THF, gota a gota, a -78°C. A continuación, se agregaron 821 mg de éster 3,5-dicloro-4-metanosulfoniloximetilfenilo del ácido trifluorometanosulfónico (1,5 equiv.) a -78°C. La solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación del material bruto mediante cromatografía proporcionó el compuesto del epígrafe: espectro de masa (m/z): 358 (M+1).

Preparación 28Ester 3,5-dicloro-4-[*trans*-1-(4-fluorociclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilmetil]fenilo del ácido trifluorometanosulfónico

A una solución de *trans*-1-(4-fluorociclohexil)pirrolidin-2-ona (252 mg, 1,36 mmol) en 13 ml de THF seco, se agregaron 1,09 ml de LDA 2 M (1,2 equiv.) en THF, gota a gota, a -78°C. A continuación, se agregaron 821 mg de éster 3,5-dicloro-4-metanosulfoniloximetilfenilo del ácido trifluorometanosulfónico (1,5 equiv.) a -78°C. La solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación del material bruto mediante cromatografía proporcionó el compuesto del epígrafe: espectro de masa (m/z): 358 (M+1).

Esquema J

Preparación 29

Ester terc-butilo del ácido (4,4-difluorociclohexil)carbámico

- 5 La solución de éster terc-butilo del ácido (4-oxociclohexil)carbámico (1 g, 4,69 mmol), 1,76 g de desoxofluor (7,97 mmol) y 53 μ l de EtOAc en 16 ml de CH_2Cl_2 , se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se interrumpió con NaHCO_3 . La capa orgánica se lavó con NaCl y, a continuación, con NaHCO_3 , y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación del material bruto mediante cromatografía proporcionó el compuesto del epígrafe: espectro de masa (m/z): 236 (M+1).

10 Preparación 30

4,4-difluorociclohexilamina

La solución de éster terc-butilo del ácido (4,4-difluorociclohexil)carbámico en 20 ml de TFA se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró bajo vacío. El residuo se pasó a través de una columna SCX, proporcionando 251 mg del producto del epígrafe: espectro de masa (m/z): 136 (M+1).

15 Preparación 31

4-cloro-N-(4,4-difluorociclohexil)butiramida

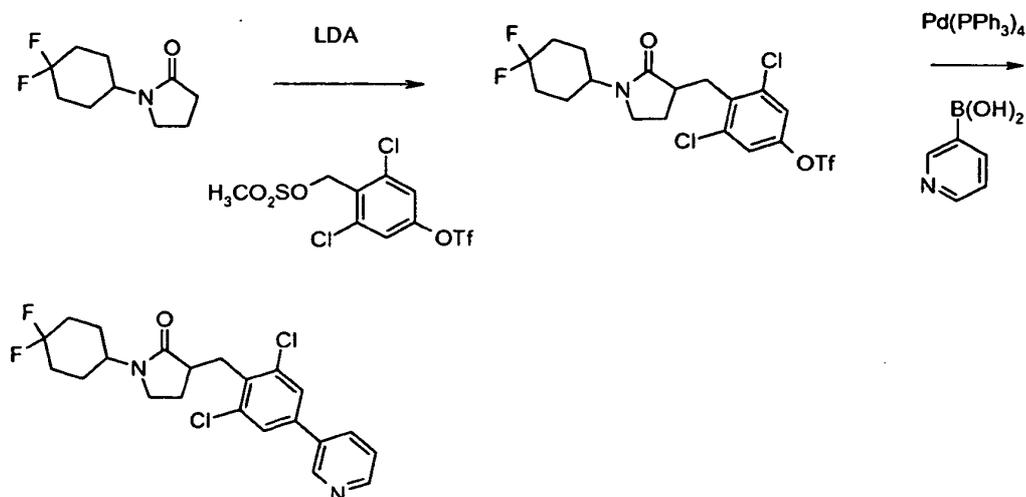
- A una solución de 4,4-difluorociclohexilamina (295 mg) y Et_3N (0,91 ml) en 22 ml de CH_2Cl_2 , se agregó cloruro de 4-clorobutirilo (0,42 g). La mezcla resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente orgánico se eliminó bajo vacío. El residuo se disolvió en Et_2O . La capa orgánica se lavó con HCl 1 N, seguido de salmuera y, a continuación, H_2O , y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación del material bruto mediante cromatografía proporcionó 0,41 g del compuesto del epígrafe: espectro de masa (m/z): 240 (M+1).

Preparación 32

1-(4,4-diclorociclohexil)pirrolidin-2-ona

- La mezcla de 4-cloro-N-(4,4-difluorociclohexil)butiramida (0,41 g, 1,7 mmol) y 0,69 g de NaH en 17 ml de THF se calentó a 70°C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O . El precipitado se filtró a través de un lecho de Celite. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación del material bruto mediante cromatografía proporcionó 0,19 g del compuesto del epígrafe: espectro de masa (m/z): 204 (M+1).

Esquema K

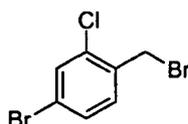
Preparación 33

Ester 3,5-dicloro-4-[1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilmetil]fenilo del ácido trifluorometanosulfónico

- 5 A una solución de 1-(4,4-diclorociclohexil)pirrolidin-2-ona (447 mg, 2,2 mmol) en 22 ml de THF seco, se agregaron 1,76 ml de LDA 2 M (1,2 equiv.) en THF, gota a gota, a -78°C . A continuación, se agregaron 1,24 g de éster 3,5-dicloro-4-metanosulfoniloximetilfenilo del ácido trifluorometanosulfónico (1,4 equiv.) a -78°C . La solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se interrumpió con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con agua y, a continuación, salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación del material bruto mediante cromatografía proporcionó el compuesto del epígrafe: espectro de masa (m/z): 376 (M+1).

Preparación 34

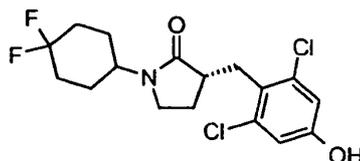
4-bromo-1-bromometil-2-clorobenceno



- 15 Se disolvió 4-bromo-2-cloro-1-metilbenceno (64,3 g, 312,9 mmol) en tetracloruro de carbono (1 litro). Se agregó peróxido de benzoilo (760 mg, 3,1 mmol) y N-bromosuccinamida (58,5 g, 329 mmol) y se calentó a 80°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante gel de sílice (hexanos), proporcionando 63 g (71%) del compuesto del epígrafe. RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,57 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 4,53 (s, 2H).

20 **Ejemplo 1**

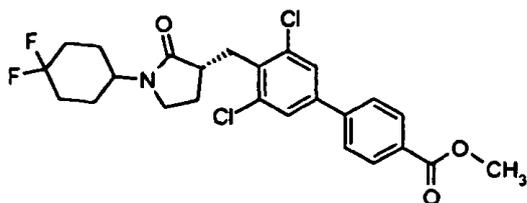
(R)-3-(2,6-dicloro-4-hidroxibencil)-1-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-2-ona



- 25 Una solución de (R)-3-(4-benciloxi-2,6-difluorobencil)-1-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-2-ona (1,8 g, 3,8 mmol) en EtOAc (30 ml) se trató con hidróxido de paladio sobre carbón (0,2 g) y la solución se purgó con hidrógeno. La reacción se agitó durante una noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró a través de Celite para eliminar el catalizador. La eliminación del disolvente proporcionó 1,4 g (97%) del producto deseado. MS (m/e): 378 (M+1).

Ejemplo 2

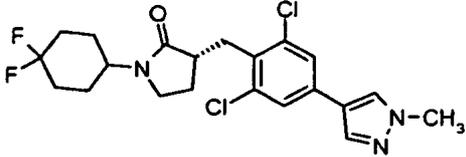
Ester metílico del ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilmetil]bifenil-4-carboxílico



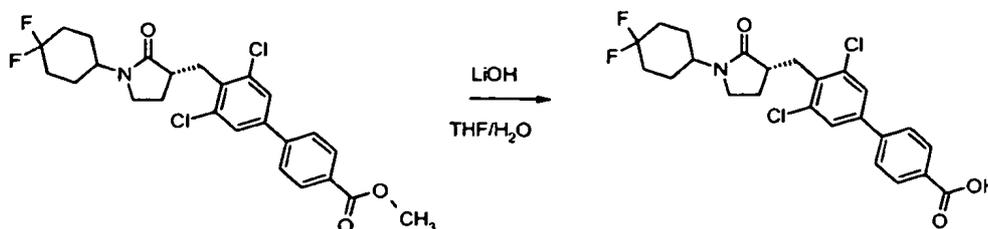
5 Una solución de éster 3,5-dicloro-4-[(R)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilmetil]fenilo del ácido trifluorometanosulfónico (Preparación 12) (1,8 g, 3,5 mmol), ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (1,3 g, 7,0 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,4 g, 0,4 mmol) en DME (20 ml), se trató con K_2CO_3 acuoso 2 M (5,2 ml). La reacción se calentó a $80^\circ C$ y se agitó durante una noche. La reacción se enfrió y se interrumpió con HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y se filtró. La purificación del producto bruto mediante cromatografía de columna de gel de sílice usando hexanos:EtOAc, eluyó el producto puro. El disolvente se eliminó, proporcionando 1,0 g (57%) del producto deseado. MS (m/e): 498 (M+1).

10 Tabla 1: Ejemplos de la Tabla 1 preparados esencialmente mediante el procedimiento del Ejemplo 2, excepto que el ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico se reemplazó por el reactivo indicado en la columna 3.

Ejemplo	Estructura y nombre químico	Reactivo	Datos m/z (M+1)
3	<p>(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluorobifenil-4-ilmetil)-1-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-2-ona</p>	Acido 4-fluorofenilborónico	MS (m/z): 456 (M+1).
4	<p>(R)-1-(4,4-difluorociclohexil)-3-(3,5,4'-triclorobifenil-4-ilmetil)pirrolidin-2-ona</p>	Acido 4-clorofenilborónico	MS (m/z): 472 (M+1)
5	<p>(R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometoxibifenil-4-ilmetil)-1-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-2-ona</p>	Acido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico	MS (m/z): 522 (M+1)

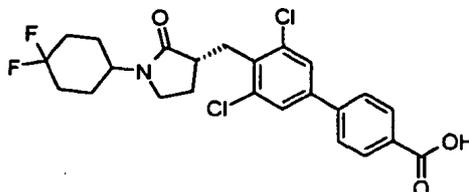
Ejemplo	Estructura y nombre químico	Reactivo	Datos m/z (M+1)
6	 <p>(R)-3-[2,6-dicloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)bencil]-1-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-2-ona</p>	1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	MS (m/z): 442 (M+1)

Esquema L



Ejemplo 7

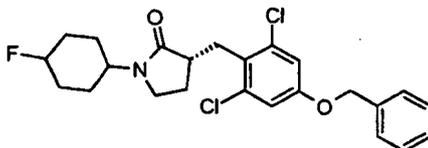
- 5 Acido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxipirrolidin-3-ilmetil]bifenil-4-carboxílico



- 10 Una solución de éster metílico del ácido 3',5'-dicloro-4'-[(4,4-difluorociclohexil)-2-oxipirrolidin-3-ilmetil]bifenil-4-carboxílico (1,0 g, 2,0 mmol) en THF/agua (15 ml/5 ml), se trató con LiOH acuoso 2 M (3,0 ml). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se filtró. La eliminación del disolvente proporcionó 0,97 g (100%) del producto deseado. MS (m/e): 482 (M+1).

Ejemplo 8

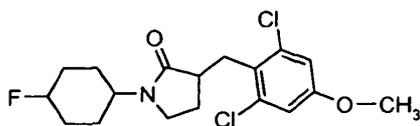
(R)-3-(4-benciloxi-2,6-diclorobencil)-*cis*-1-(4-fluorociclohexil)pirrolidin-2-ona



- 15 Se disolvió TBAF·3H₂O (1,595 g, 1,30 mmol) en 10 ml de acetonitrilo. Se agregó agua (0,18 ml, 9,91 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Se agregó éster 4-[3-(4-benciloxi-2,6-diclorobencil)-2-oxipirrolidin-1-il]ciclohexilo del ácido (R)-*trans*-metanosulfónico (Preparación 14) (1,30 g, 2,48 mmol). Se agitó a 80°C durante 12 horas. Se interrumpió con NaHCO₃ saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera. Se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró. Después de cromatografía ultrarrápida se obtuvieron 0,230 g (21%) del compuesto del epígrafe. Espectro de masa (apci) m/z = 450 (M+H).
- 20

Ejemplo 9

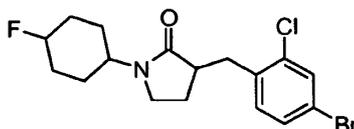
3-(2,6-dicloro-4-metoxibencil)-*trans*-1-(4-fluorociclohexil)pirrolidin-2-ona



5 Se disolvió 3-(2-cloro-4-metoxibencil)-1-(4-fluorociclohex-3-enil)pirrolidin-2-ona (Preparación 18) (0,650 g, 1,75 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y se agregó hidróxido de paladio sobre carbón al 20% en peso (0,109 g, 0,774 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno durante 5 horas y se concentró bajo presión reducida, hasta sequedad. La purificación del residuo sobre gel de sílice (4/1 a 3/1 de hexano en acetato de etilo), proporcionó 0,257 g (39%) del compuesto del epígrafe: espectro de masa (m/z): 375 (M+1).

Ejemplo 10

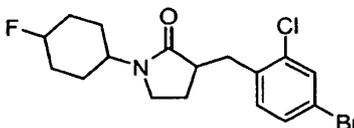
3-(4-bromo-2-clorobencil)-*trans*-1-(4-fluorociclohexil)pirrolidin-2-ona



10 A una solución de *trans*-1-(4-fluorociclohexil)pirrolidin-2-ona (Preparación 24) (20 mg, 0,11 mmol) en 3 ml de THF seco, se agregaron 0,165 ml de LDA 2 M (1,5 equiv.) en THF, gota a gota, a -78°C. A continuación, se agregaron 16 mg de 4-bromo-1-bromometil-2-clorobenceno (2 equiv.) a -78°C. La solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación del material bruto mediante cromatografía proporcionó 10,5 mg del compuesto del epígrafe: espectro de masa (m/z): 389 (M+1).

Ejemplo 11

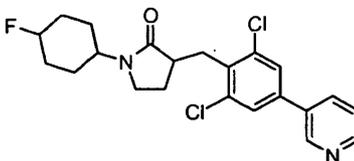
3-(4-bromo-2-clorobencil)-*cis*-1-(4-fluorociclohexil)pirrolidin-2-ona



20 A una solución de *cis*-1-(4-fluorociclohexil)pirrolidin-2-ona (Preparación 26) (190 mg, 1,03 mmol) en 5 ml de THF seco, se agregaron 1,29 ml de LDA 2 M (2,5 equiv.) en THF, gota a gota, a -78°C. A continuación, se agregaron 16 mg de 4-bromo-1-bromometil-2-clorobenceno (2 equiv.) a -78°C. La solución resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación del material bruto mediante cromatografía proporcionó el compuesto del epígrafe: espectro de masa (m/z): 389 (M+1).

Ejemplo 12

3-(2,6-dicloro-4-piridin-3-ilbencil)-*cis*-1-(4-fluorociclohexil)pirrolidin-2-ona



30 Se calentó una solución de éster 3,5-dicloro-4-[*cis*-1-(4-fluorociclohexil)-2-oxipirrolidin-3-ilmetil]fenilo del ácido trifluorometanosulfónico (Preparación 27) (0,346 g, 0,705 mmol), ácido piridino-3-borónico (0,173 g, 1,41 mmol), Pd(PPh₃)₄ (81 mg), 7 ml de solución acuosa de Na₂CO₃ 0,1 M en 7 ml de dimetoxi etano a 80°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió con 20 ml de HCl 1 N. La mezcla se diluyó con 20 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación del material bruto mediante cromatografía proporcionó el compuesto del epígrafe: espectro de masa (m/z): 421 (M+1).

Ejemplo 13

3-(2,6-dicloro-4-piridin-3-ilbencil)-*trans*-1-(4-fluorociclohexil)pirrolidin-2-ona

nes, 6 μl /pocillo de enzima recombinante 11- β -HSD tipo 1 humana, 2 μl /pocillo de diluciones del compuesto. Para el cálculo final del por ciento de inhibición, se agregaron una serie de pocillos que representan el ensayo mínimo y máximo: un conjunto contenía sustrato con carbenoxolona 667 μM (valor de fondo), y otro conjunto contenía sustrato y enzima sin compuesto (señal máxima). La concentración final de DMSO es de 0,5% para todos los compuestos, controles y patrones. A continuación, las placas son colocadas sobre un sacudidor por el brazo robótico del Tecan durante 15 segundos antes de ser recubiertas y apiladas durante un período de incubación de tres horas a temperatura ambiente. Una vez completada esta incubación, el brazo robótico del Tecan retira cada placa individualmente del apilador y las coloca en posición para la adición de 5 μl /pocillo de una solución de carbenoxolona 250 μM para interrumpir la reacción enzimática. A continuación, las placas son sacudidas una vez más durante 15 segundos y, a continuación, colocadas dentro de un lector de microplacas Ultra 384 (355EX/460EM) para detección de la fluorescencia de NADPH.

A continuación, se muestran los datos para los compuestos de los ejemplos en el ensayo de 11- β -HSD1:

Ejemplo	Estructura	IC ₅₀ de 11- β -HSD1 humana (nM)
3		364
6		302
10		250
11		446
12		260

Los compuestos de la invención pueden igualmente ensayarse para determinar la selectividad frente a la 11- β -HSD2 en un ensayo similar al descrito para la 11- β -HSD1, pero usando la enzima 11- β -HSD2. El ensayo que usa la enzima 11- β -HSD2 puede llevarse a cabo mediante los procedimientos descritos en la presente invención y suplementados por procedimientos conocidos en la técnica.

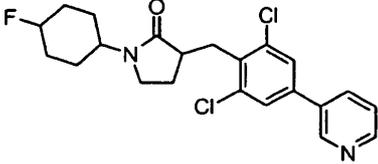
Ensayo de células del músculo liso aórtico humano

Las células del músculo liso aórtico humano (AoSMC) primarias se cultivaron en medio de desarrollo FBS al 5% hasta un número de pasadas de 6 y, a continuación, se granularon mediante centrifugación y se volvieron a suspender hasta una densidad de 9×10^4 células/ml en medio de ensayo FBS al 0,5% conteniendo 12 ng/ml de hTNF α para inducir la expresión de 11- β -HSD1. Las células se sembraron en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos a 100 μ l/pocillo (9×10^3 células/pocillo) y se incubaron durante 48 horas a 37°C, en CO₂ al 5%. Después de la inducción, las células se incubaron durante 4 horas a 37°C, en CO₂ al 5%, en medio de ensayo que contenía los compuestos de ensayo y, a continuación, se trataron con 10 μ l/pocillo de cortisona 10 μ M solubilizada en medio de ensayo, y se incubaron durante 16 horas a 37°C, en CO₂ al 5%. El medio procedente de cada pocillo se transfirió a una placa para posterior análisis de cortisol usando un inmunoensayo de tiempo de resolución de resonancia de fluorescencia de competencia. En solución, un conjugado de alofocianina (APC)-cortisol y analito libre de cortisol compiten por la unión a un complejo IgG anticuerpo cortisol-antirátón/Europio (Eu)-antirátón. Los niveles más altos de cortisol libre dan como resultado una disminución de la transferencia de energía del complejo de Europio-IgG al APC-cortisol, produciendo una menor fluorescencia de APC. Las intensidades fluorescentes para Europio y APC se midieron usando un LJL Analyst AD. La excitación de Europio y APC se midió usando excitación a 360 nm y filtros de emisión a 615 nm y 650, respectivamente. Los parámetros tiempo de resolución para Europio fueron de 1000 μ s de tiempo de integración con un retardo de 200 μ s. Los parámetros de APC se fijaron a 150 μ s de tiempo de integración con un retardo de 50 μ s. Las intensidades fluorescentes medidas para APC se modificaron dividiendo por la fluorescencia de Eu (APC/Eu). A continuación, esta relación se usó para determinar la concentración de cortisol desconocida mediante interpolación usando una curva patrón de cortisol ajustada con una ecuación logística de 4 parámetros. Estas concentraciones se usaron a continuación para determinar la actividad del compuesto mediante la representación de la concentración frente al % de inhibición, ajustando con una curva de 4 parámetros y representando el IC₅₀.

Todos los ejemplos divulgados en la presente invención demuestran actividad en el ensayo de célula del músculo liso aórtico humano con IC₅₀ menor de 300 nM. A continuación, se muestran los datos para los compuestos de ejemplo en el ensayo de célula del músculo liso aórtico humano:

Ejemplo	Estructura	IC ₅₀ (nM)
3		9,6
6		9,1
10		33
11		7,5

(Cont.)

Ejemplo	Estructura	IC ₅₀ (nM)
12		3,9

Ensayo de conversión de cortisona *in vivo* agudo

5 En general, los compuestos se dosificaron oralmente en ratones, los ratones se expusieron con una inyección subcutánea de cortisona en un punto de tiempo fijado después de la inyección del compuesto, y la sangre de cada animal se recogió algún tiempo después. A continuación, el suero separado se aisló y se analizó para determinar los niveles de cortisona y cortisol mediante LC-MS/MS, seguido del cálculo del valor medio de cortisol y el por ciento de inhibición de cada grupo de dosificación. Específicamente, se obtuvieron ratones C57BL/6 machos de Harlan Sprague Dawley con un peso promedio de 25 gramos. Los pesos exactos se tomaron tras la llegada y los ratones se repartieron aleatoriamente en grupos de pesos similares. Los compuestos se prepararon en HEC al 1% p/p, polisorbato 80 al 0,25% p/p, antiespuma de Dow Corning #1510-US al 0,05% p/p a diversas dosis en base al peso promedio asumido de 25 gramos. Los compuestos se dosificaron oralmente, 200 µl por animal, seguido de una dosis subcutánea, 200 µl por animal, de 30 mg/kg de cortisona a las 1 a 24 horas posteriores a la dosificación del compuesto. A los 10 minutos posteriores a la exposición a la cortisona, cada animal se eutanizó durante 1 minuto en una cámara de CO₂, seguido de recogida de sangre mediante punción cardíaca en tubos separadores de suero. Una vez completamente coagulada, los tubos se centrifugaron a 2500 x g, a 4°C durante 15 minutos, el suero se transfirió a pocillos de placas de 96 pocillos (Corning Inc., Costar #4410, tubos de agrupamiento, 1,2 ml, de polipropileno), y las placas se congelaron a -20°C hasta su análisis mediante LC-MS/MS. Para el análisis, las muestras marcadas se descongelaron y las proteínas se precipitaron mediante la adición de acetonitrilo conteniendo un patrón interno de d4-cortisol. Las muestras se batieron, mezclaron y centrifugaron. El sobrenadante se separó y se secó bajo una corriente de nitrógeno caliente. Los extractos se reconstituyeron en metanol/agua (1:1) y se inyectaron sobre el sistema LC-MS/MS. Los niveles de cortisona y de cortisol se determinaron mediante el modo de monitorización de la reacción selectiva después de ionización ACPI positiva sobre un espectrómetro de masa cuadrupolar triple.

15 Las sales aceptables farmacéuticamente y la metodología común de preparación de las mismas es bien conocida en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, y otros, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, (VCHA/Wiley-VCH, (2002); S.M. Berge, y otros, "Pharmaceuticals Salts", *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 66, NO.1, (Enero 1977). Los compuestos de la presente invención se formulan preferentemente como composiciones farmacéuticas administradas mediante una diversidad de vías. Lo más preferiblemente, dichas composiciones son para administración oral. Dichas composiciones farmacéuticas y procedimientos para la preparación de las mismas, son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, (A. Genaro, y otros, eds., 19th ed., Mack Publishing Co., (1995)).

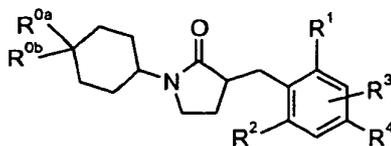
25 La dosificación particular de un compuesto de Fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo requerida para constituir una cantidad eficaz de acuerdo con esta invención, dependerá de las circunstancias particulares de los estados a tratar. Las consideraciones tales como dosificación, vía de administración, y frecuencia de la dosificación serán definidas lo mejor por el médico que le esté atendiendo. Generalmente, los intervalos de dosis aceptada y eficaz para administración oral o parenteral, serán desde aproximadamente 0,1 mg/kg/día hasta aproximadamente 10 mg/kg/día, lo cual se traduce en aproximadamente 6 mg a 600 mg y más típicamente entre 30 mg y 200 mg para pacientes humanos. Dichas dosificaciones serán administradas a un paciente que necesite de tratamiento desde una hasta tres veces cada día, o tan frecuentemente como sea necesario, para tratar de manera eficaz una enfermedad seleccionada entre las descritas en la presente invención.

35 Un experto en la técnica de preparación de formulaciones puede fácilmente seleccionar la forma y modo apropiados de administración, dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o estado a tratar, la fase del trastorno o estado, y otras circunstancias relevantes. (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th edition, Mack Publishing Co., (1990)). Los compuestos reivindicados en la presente invención pueden administrarse mediante una diversidad de vías. En la realización del tratamiento de un paciente afligido con, o en riesgo de desarrollar los trastornos descritos en la presente invención, un compuesto de Fórmula (I) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, puede administrarse en cualquier forma o modo que haga al compuesto biodisponible en una cantidad eficaz, incluyendo las vías oral y parenteral. Por ejemplo, los compuestos activos pueden administrarse rectalmente, oralmente, mediante inhalación, o mediante vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intranasal, rectal, ocular, tópica, sublingual, bucal, u otras vías. La administración oral puede ser preferida para el tratamiento de trastornos descritos en la presente invención. En aquellos casos en los que la administración

sea imposible o no preferida, la composición puede hacerse disponible en una forma adecuada para administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto estructuralmente representado mediante la fórmula:



en la que

5 R^{0a} es -halógeno;

R^{0b} es -H o -halógeno;

R^1 es

-H, -halógeno, -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

10 R^2 es

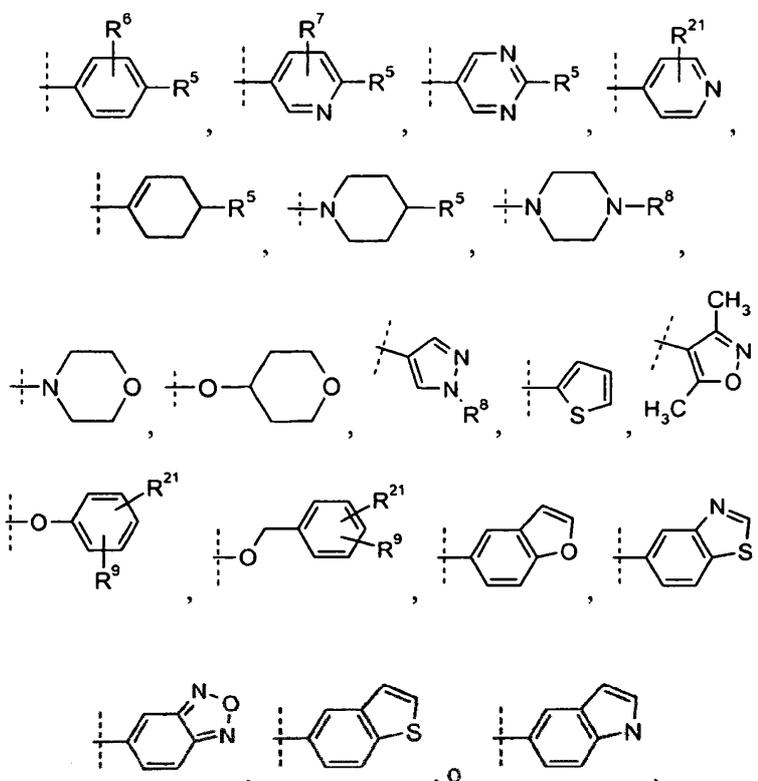
-H, -halógeno, -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R^3 es -H o -halógeno;

R^4 es

15 -OH, -halógeno, -CN, -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi(C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -SCF₃, -C(O)O-alquilo(C₁-C₄), -O-CH₂-C(O)NH₂, -cicloalquilo(C₃-C₈), O-fenil-C(O)O-alquilo(C₁-C₄), -CH₂-fenilo, -NHSO₂-alquilo(C₁-C₄), -NHSO₂-fenil(R^{21}) (R^{21}), -alquilo(C₁-C₄)-C(O)N(R^{10})(R^{11}),

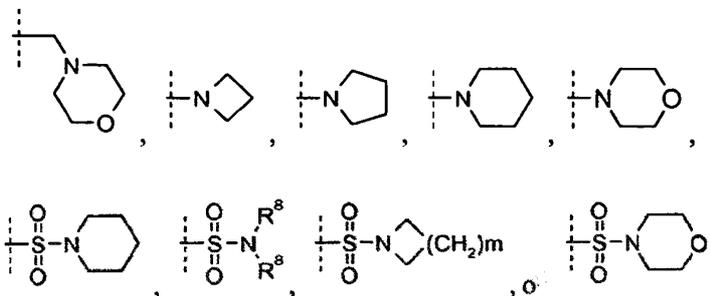
20



en las que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R^4 ;

25 R^5 es

-H, -halógeno, -OH-, -CN, -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo(C₁-C₄), -C(O)-alquilo(C₁-C₄), -O-alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -SO₂-alquilo(C₁-C₄), -N(R⁶)(R⁸), -fenilo(R²¹)(R²¹),



5

en las que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición indicada por R⁵;

en las que m es 1, 2 ó 3;

R⁶ es

-H, -halógeno, -CN, o -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

10 R⁷ es

-H, -halógeno, o -alquilo(C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁸ es independientemente en cada aparición

-H, -alquilo(C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

-C(O)-alquilo(C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

15

-C(O)-cicloalquilo(C₃-C₈), -S(O₂)-cicloalquilo(C₃-C₈) o

-S(O₂)-alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁹ es -H o -halógeno;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno independientemente

20

-H o -alquilo(C₁-C₄), o R¹⁰ y R¹¹ tomados conjuntamente con el nitrógeno al cual están unidos forman piperidinilo, piperacínilo, o pirrolidinilo; y

R²¹ es independientemente en cada aparición -H, -halógeno, o -alquilo(C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

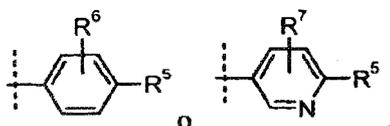
2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{0a} es -flúor y R^{0b} es -H, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

25 3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{0a} es -flúor y R^{0b} es -flúor, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

4. Un compuesto tal como se reivindica por una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ es -cloro y R² es -cloro, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

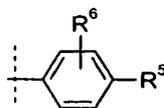
30 5. Un compuesto tal como se reivindica por una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R³ es hidrógeno, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

6. Un compuesto tal como se reivindica por una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R⁴ es



o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

7. Un compuesto tal como se reivindica por una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R⁴ es



y R⁶ es -H, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

5 **8.** Un compuesto tal como se reivindica por una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁵ es cloro o flúor, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

(R)-3-(2,6-dicloro-4-hidroxibencil)-1-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-2-ona;

10 éster metílico del ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilmetil]bifenil-4-carboxílico;

(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluorobifenil-4-ilmetil)-1-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-2-ona;

(R)-1-(4,4-difluorociclohexil)-3-(3,5,4'-triclorobifenil-4-ilmetil)pirrolidin-2-ona;

(R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometoxibifenil-4-ilmetil)-1-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-2-ona;

15 (R)-3-[2,6-dicloro-4-(1-ilmetil-1H-pirazol-4-il)bencil]-1-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-2-ona;

ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-1-(4,4-difluorociclohexil)-2-oxopirrolidin-3-ilmetil]bifenil-4-carboxílico;

(R)-3-(4-benciloxi-2,6-diclorobencil)-*cis*-1-(4-fluorociclohexil)pirrolidin-2-ona;

3-(2,6-dicloro-4-metoxibencil)-*trans*-1-(4-fluorociclohexil)pirrolidin-2-ona;

3-(4-bromo-2-clorobencil)-*trans*-1-(4-fluorociclohexil)pirrolidin-2-ona;

20 3-(4-bromo-2-clorobencil)-*cis*-1-(4-fluorociclohexil)pirrolidin-2-ona;

3-(2,6-dicloro-4-piridin-3-ilbencil)-*cis*-1-(4-fluorociclohexil)pirrolidin-2-ona;

3-(2,6-dicloro-4-piridin-3-ilbencil)-*trans*-1-(4-fluorociclohexil)pirrolidin-2-ona;

3-(4-bromo-2-clorobencil)-1-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-2-ona; y

3-(2,6-dicloro-4-piridin-3-ilbencil)-1-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-2-ona;

o un sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

25 **10.** Un compuesto de la reivindicación 1 que es (R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluorobifenil-4-ilmetil)-1-(4,4-difluorociclohexil)pirrolidin-2-ona, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se reivindica por una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, y un vehículo aceptable farmacéuticamente.

30 **12.** Un compuesto tal como se reivindica por una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para uso como un medicamento.

13. Un compuesto tal como se reivindica por una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2.