

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 606**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07761424 .6**
96 Fecha de presentación: **27.04.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2049513**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.04.2009**

54 Título: **Pirrolidinonas sustituidas con piperidinilo como inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroides hidrogenasa 1**

30 Prioridad:
28.04.2006 US 796112 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.04.2012

73 Titular/es:
Eli Lilly & Company
Lilly Corporate Center Indianapolis,
Indiana 46285, US

72 Inventor/es:
YORK, Jeremy, Schulenburg;
WALLACE, Owen, Brendan y
XU, Yanping

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 379 606 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).

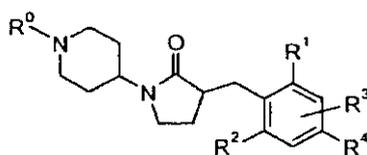
DESCRIPCIÓN

Pirrolidinonas sustituidas con piperidinilo como inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa 1.

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional U.S. nº 60/796.112 presentada el 28 de abril de 2006.

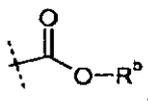
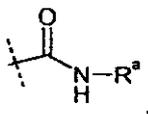
- 5 Esta invención se refiere a compuestos que son inhibidores de 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (“11-β-HSD1”) y a sus composiciones farmacéuticas, al uso de estos compuestos y composiciones en el tratamiento del cuerpo humano o animal, y a nuevos intermedios útiles en la preparación de los inhibidores. Los presentes compuestos demuestran una potente y selectiva inhibición de 11-β-HSD1 y por ello son útiles en el tratamiento de trastornos responsables de la modulación de 11-β-HSD1, tales como diabetes, síndrome metabólico, trastornos cognitivos y similares.
- 10 Los glucocorticoides que actúan en el hígado, tejido adiposo y músculos son reguladores importantes del metabolismo de glucosa, lípidos y proteínas. Un exceso crónico de glucocorticoide está asociado con resistencia a la insulina, obesidad visceral, hipertensión y dislipidemia, que también representan las clásicas características del síndrome metabólico. La 11-β-HSD1 cataliza la conversión de cortisona inactiva en cortisol activo y ha sido implicada en el desarrollo del síndrome metabólico. La evidencia en roedores y seres humanos asocia la 11-β-HSD1 con el
- 15 síndrome metabólico. La evidencia sugiere que un fármaco que inhibe específicamente la 11-β-HSD1 en pacientes con diabetes de tipo 2 rebajará la glucosa en sangre por reducir la glucogénesis hepática, reducirá la obesidad central, mejorará los fenotipos de lipoproteína aterogénica, rebajará la presión sanguínea y reducirá la resistencia a la insulina. Se intensificarán los efectos de la insulina en los músculos y también puede aumentar la secreción de insulina de células beta del islote. La evidencia de estudios en animales y seres humanos también indica que un exceso de glucocorticoides altera la función cognitiva. Estudios recientes indican que la inactivación de 11-β-HSD1 intensifica la función de la memoria tanto en hombres como en ratones. La carbenoxolona, inhibidor de 11-β-HSD1, demostró mejorar la función cognoscitiva en hombres mayores sanos y los diabéticos de tipo 2, y la inactivación del gen de 11-β-HSD1 evitó la alteración inducida por el envejecimiento en ratones. La inhibición selectiva de 11-β-HSD1 con un agente farmacéutico ha revelado recientemente que mejora la retención de la memoria en ratones.
- 20 En los últimos años han aparecido varias publicaciones que dan cuenta de agentes que inhiben la 11-β-HSD1. Véase la Solicitud Internacional WO 2004/05674 que describe adamantilacetamidas inhibitoras de 11-β-HSD1, la Solicitud Internacional WO 2005/108360 que da a conocer derivados de pirrolidin-2-ona y piperidin-2-ona como inhibidores de 11-β-HSD1, y la Solicitud Internacional WO 2005/108361 que da a conocer derivados de adamantilpirrolidin-2-ona como inhibidores de 11-β-HSD1. A pesar del número de tratamientos para enfermedades que implican la 11-β-HSD1, las terapias actuales adolecen de una o varias inadecuaciones, entre ellas una mala o incompleta eficacia, inaceptables efectos secundarios y contraindicaciones para ciertas poblaciones de pacientes. Sigue por ello habiendo necesidad de un tratamiento mejorado usando agentes farmacéuticos alternativos o mejorados que inhiban 11-β-HSD1 y traten enfermedades que pudieran beneficiarse de la inhibición de 11-β-HSD1. La presente invención proporciona tal contribución a la técnica, basada en el hallazgo de una nueva clase de
- 25 compuestos que tienen una potente y selectiva actividad inhibitora de la 11-β-HSD1. La presente invención es distinta en cuanto a las estructuras particulares y sus actividades. Hay una necesidad que continúa de nuevos procedimientos para tratar la diabetes, el síndrome metabólico y los trastornos cognitivos, y es objetivo de esta invención satisfacer estas necesidades y otras.
- 30
- 35

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

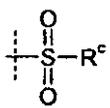


(I)

- 40 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable
en la que
R⁰ es



o



en las que la línea a trazos representa el punto de unión a la posición de R⁰.

5 R^a es -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo,

R^b es -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo,

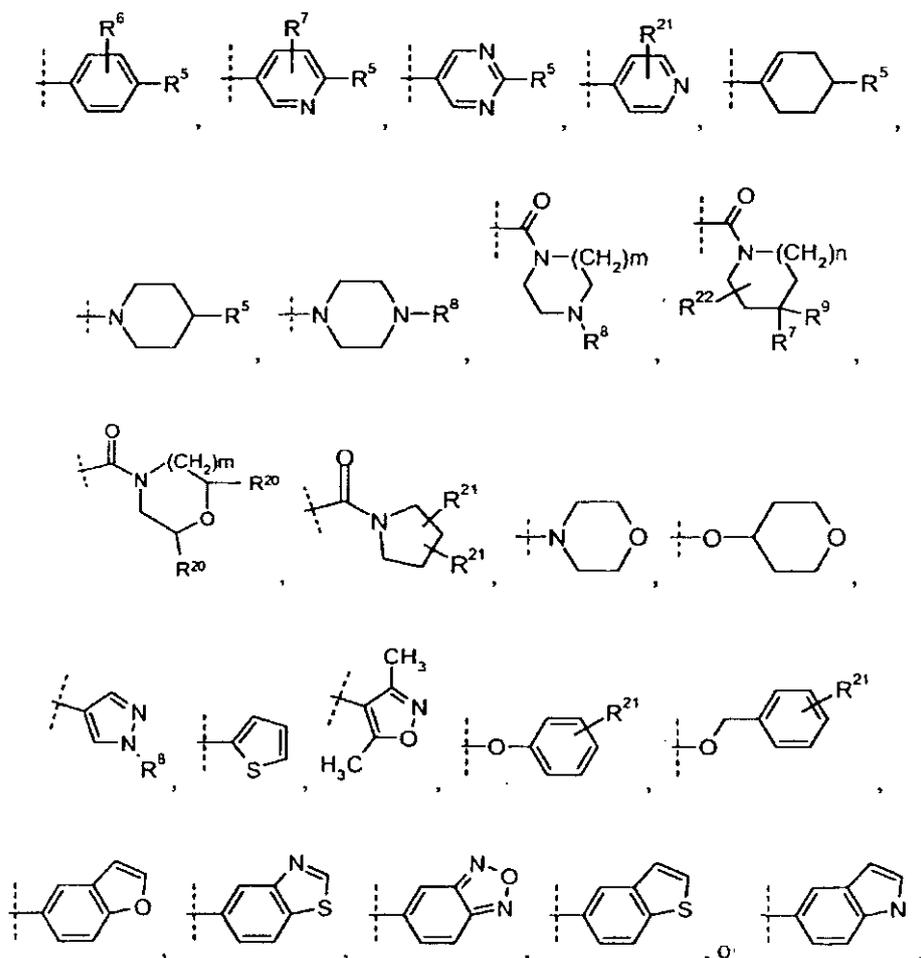
R^c es -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo,

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

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

R³ es -H o -halógeno,

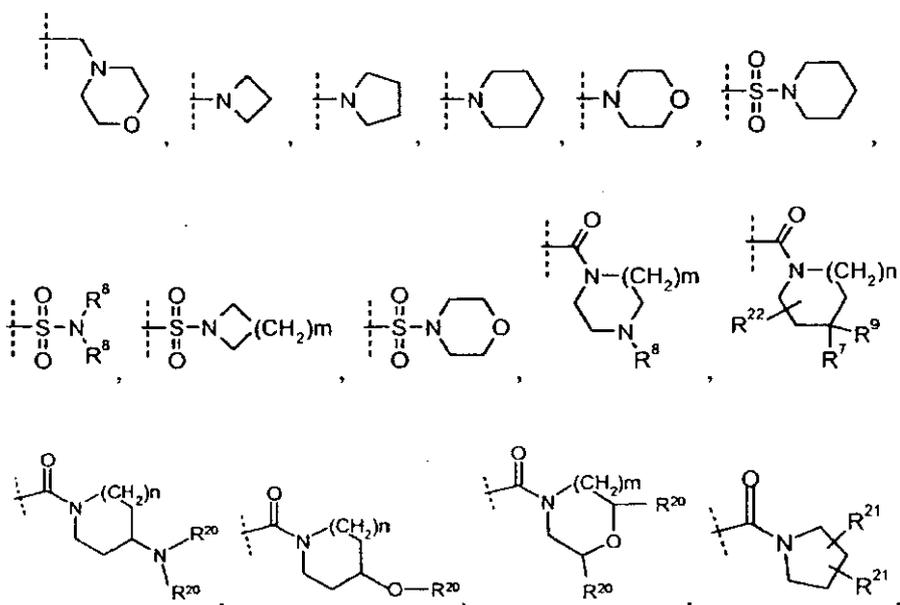
15 R⁴ es -OH, -halógeno, -ciano, -alquilo C₂₋₄ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -SCF₃, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -O-CH₂-C(O)NH₂, -cicloalquilo C₃₋₈, -O-fenil-C(O)O-alquilo C₁₋₄, -CH₂-fenilo, -NHSO₂-alquilo C₁₋₄, -NHSO₂-fenil(R²¹)(R²¹), -alquil C₁₋₄-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), -C(O)N(R¹⁰)(R¹¹),

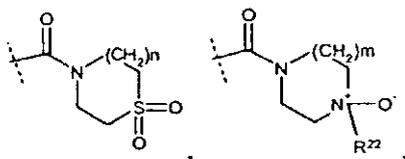


en las que la línea a trazos representa el punto de unión a la posición de R⁴ en la fórmula I, siendo m 1, 2 o 3, siendo n 0, 1 o 2, y siendo "(CH₂)_n" un enlace cuando n es 0;

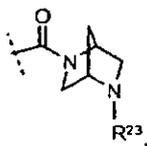
R⁵ es

- 5 -H, -halógeno, -OH, -CN, -alquilo C₂₋₄ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -C(O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -SO₂-alquilo C₁₋₄-N-(R⁸)(R⁸), -fenilo(R²¹)(R²¹), -C(O)-NH-cicloalquilo C₃₋₆, o





o

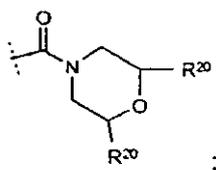


en las que la línea a trazos representa el punto de unión a la posición indicada por R⁵,
y en las que m es 1, 2 o 3,

siendo n 0, 1 o 2 y, cuando n es 0, "(CH₂)ⁿ" es un enlace. R⁶ es

5 R⁶ es

-H, -halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -O-alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o



R⁷ es -H, -halógeno o -alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

10 R⁸ es, independientemente cada vez que se presenta

-H, -halógeno, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -(C(O)alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo C₃₋₈, -S(O₂)-cicloalquilo C₃₋₈ o -S(O)₂-alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

R⁹ es -H o halógeno;

15 R¹⁰ y R¹¹ son, cada uno independientemente

-H o -alquilo C₁₋₄, o R¹⁰ y R¹¹ conjuntamente junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo;

R²⁰ es independientemente cada vez que se presenta, -H, o -alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

20 R²¹ es independientemente cada vez que se presenta, -H, -halógeno, o -alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²² es independientemente cada vez que se presenta, -H, o -alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

R²³ es independientemente cada vez que se presenta, -H, -alquilo C₁₋₄ o -C(O)O-alquilo C₁₋₄.

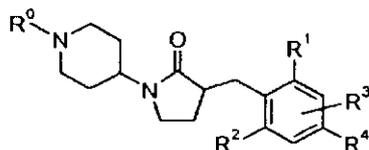
25 La presente invención proporciona compuestos de la fórmula I que son útiles como inhibidores potentes y selectivos de 11-β-HSD1. La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticas, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento del síndrome metabólico y trastornos relacionados, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

30

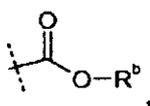
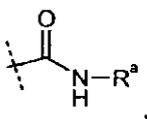
En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptable según se ha descrito detalladamente antes. Si bien todos los compuestos de la

presente invención son útiles, ciertos de los compuestos son particularmente interesantes y son preferidos. Los listados siguientes presentan varios grupos de compuestos preferidos.

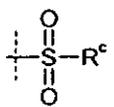
En otra realización, la invención proporciona un compuesto estructuralmente representado por la fórmula



- 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que
R⁰ es



o



10

en las que la línea a trazos representa el punto de unión a la posición de R⁰ en la fórmula I;

R^a es -alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, o fenilo;

R^b es -alquilo, -C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, o fenilo;

R^c es -alquilo, -C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, o fenilo;

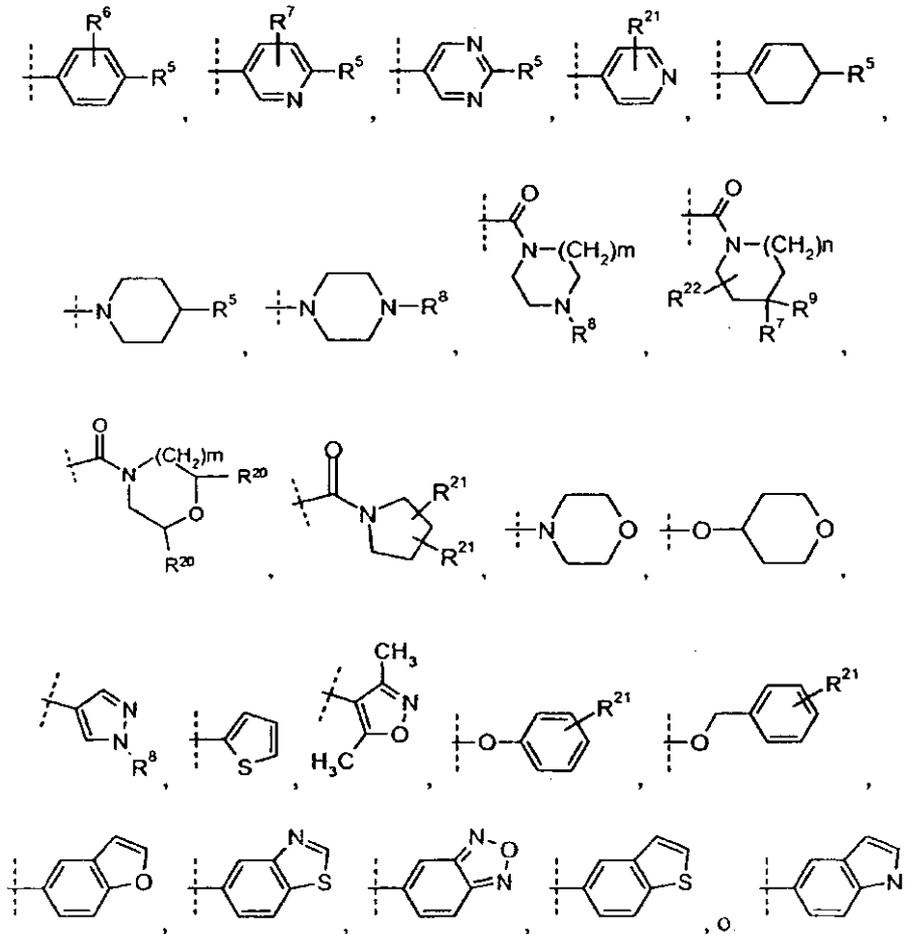
- 15 R¹ es -H, -halógeno, -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). o -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R² es -H, -halógeno, -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). o -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R³ es -H o -halógeno;

- 20 R⁴ es

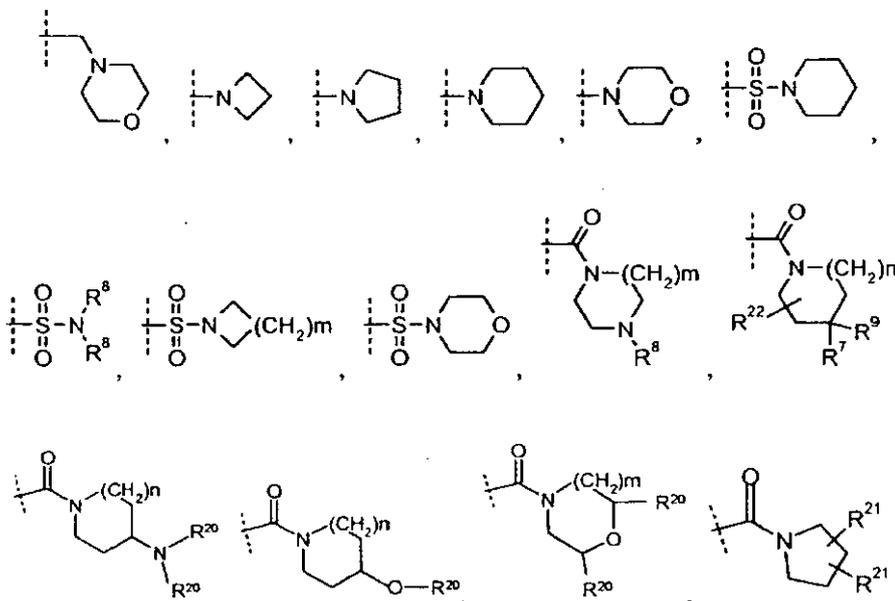
-OH, -halógeno, -ciano, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). -alcoxi C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). -SCF₃, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -O-CH₂-C(O)NH₂, -cicloalquilo C₃₋₈, -O-fenil-C(O)O-alquilo C₁₋₄, -CH₂-fenilo, -NHSO₂-alquilo C₁₋₄, NHSO₂-fenil(R²¹)(R²¹), alquil C₁₋₄-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹), -C(O)N(R¹⁰)(R¹¹).



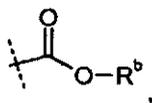
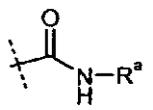
en las que la línea a trazos representa el punto de unión a la posición de R^4 en la fórmula I, siendo m 1, 2 o 3, siendo n 0, 1 o 2 y, cuando n es 0, " $(CH_2)_n$ " es un enlace;

5 R^5 es

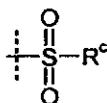
-H, -halógeno, -OH, -CN, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C_{1-4} , -C(O)-alquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). -SO₂-alquilo C_{1-4} , -N(R⁸)(R⁸), -fenilo(R²¹)(R²¹), -C(O)-NH-cicloalquilo C_{3-6} ,



R⁰ es



o,



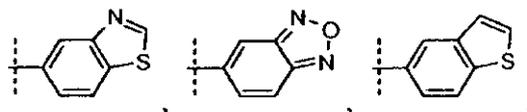
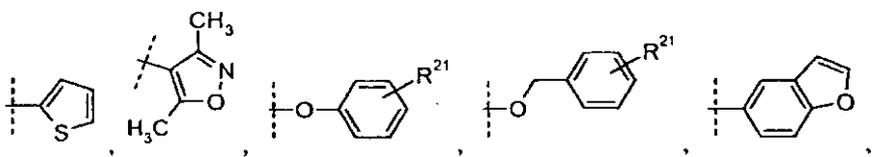
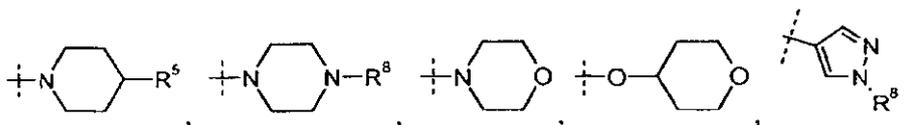
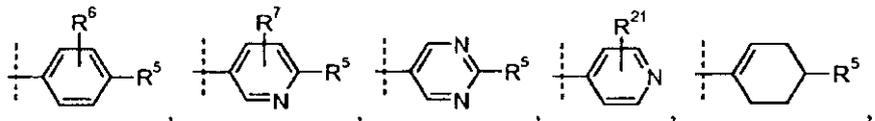
en las que la línea a trazos representa el punto de unión a la posición de R⁶ en la fórmula Ia,

5 R^a es -alquilo C₁₋₃, R^b es -alquilo C₁₋₃, R^c es -alquilo C₁₋₃;

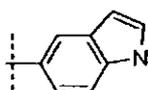
R¹ es -halógeno; R² es -halógeno; R³ es -H o -halógeno;

R⁴ es

10 -OH, -halógeno, -ciano, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alcoxi C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -SFC₃, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -O-CH₂-C(O)NH₂, -cicloalquilo C₃₋₈, -O-fenil-C(O)O-alquilo C₁₋₄, -CH₂-fenilo, -NHSO₂-alquilo C₁₋₄, -NHSO₂fenilo(R²¹)(R²¹), -alquil C₁₋₄-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹)



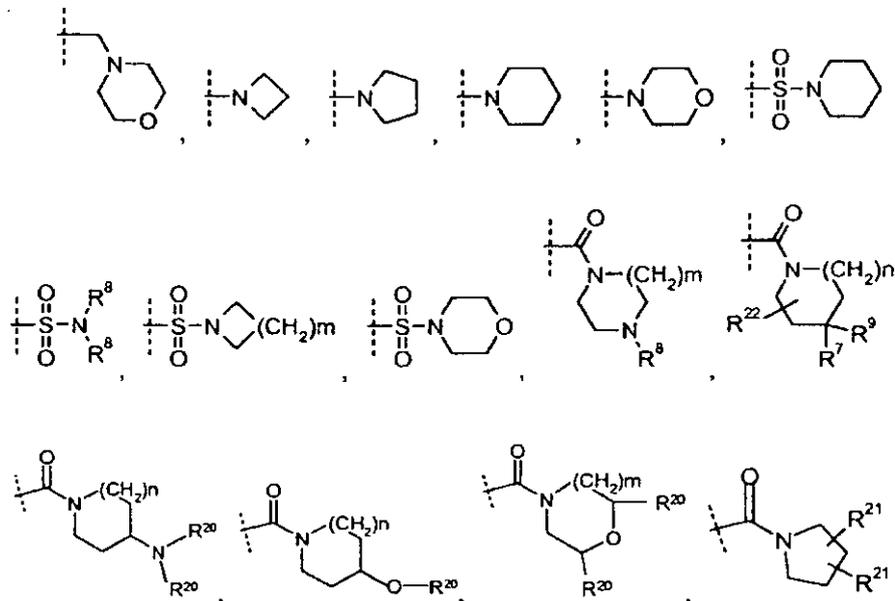
o



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

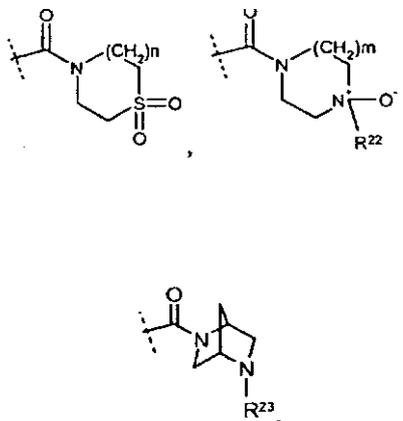
R⁵ es

-H, -halógeno, -OH, -CN, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -C(O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). -SO₂-alquilo C₁₋₄, -N(R⁸)(R⁸), -fenilo(R²¹)(R²¹), -C(O)-NH-cicloalquilo C₃₋₆,



5

o



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

siendo m 1, 2 o 3,

10 y siendo n 0, 1 o 2 y, cuando n es 0, "(CH₂)n" es un enlace;

R⁶ es

-H, -halógeno, -CN o alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁷ es

-H, halógeno o alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

15 R⁸ es, independientemente cada vez que se presenta

-H, -alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo C₃₋₈ o -S(O₂)-alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos)

R⁹ es -H o -halógeno;

R²⁰ es independientemente, cada vez que se presenta, -H, -halógeno o -alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1

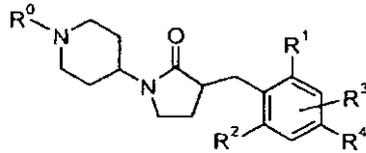
a 3 halógenos);

R^{21} es independientemente cada vez que se presenta, -H, -halógeno, o -alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

5 R^{22} es independientemente cada vez que se presenta, -H, o -alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

R^{23} es independientemente cada vez que se presenta, -H, -alquilo C_{1-3} o -C(O)O-alquilo C_{1-4} .

En otra realización, la invención proporciona un compuesto estructuralmente representado por la fórmula la

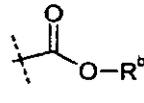
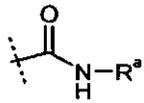


(Ia)

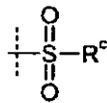
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable,

10 en la que

R^0 es



o

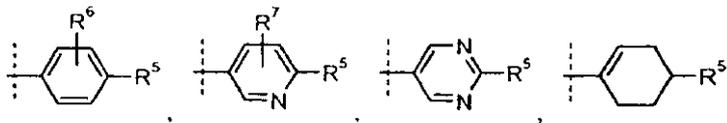


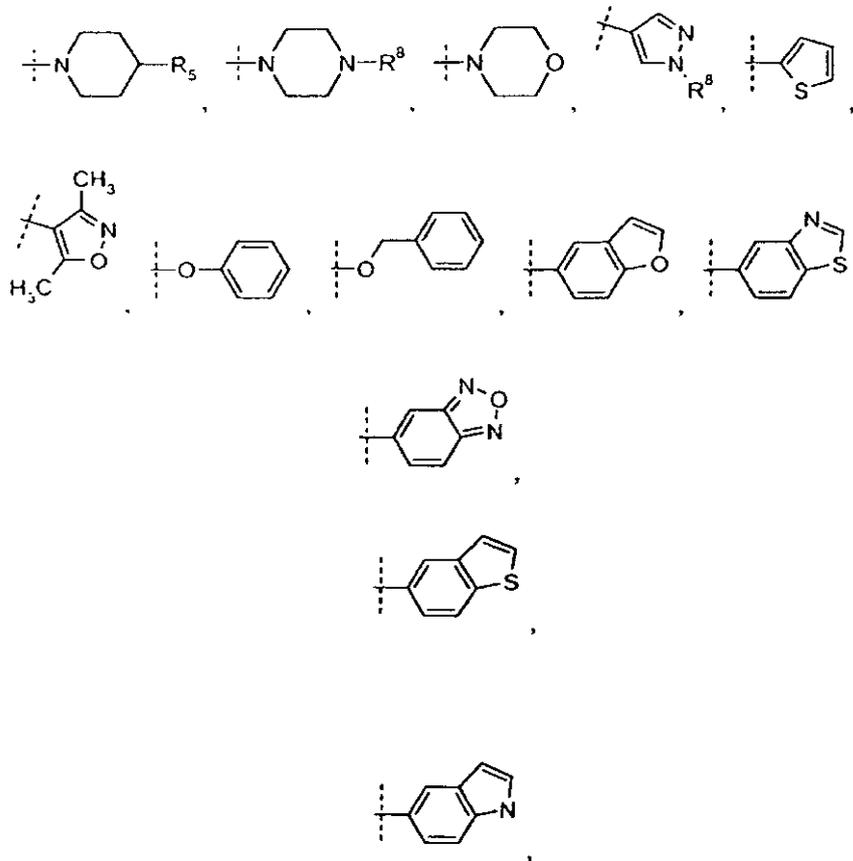
en las que la línea a trazos representa el punto de unión a la posición de R^0 en la fórmula Ia;

R^a es -alquilo C_{1-3} , R^b es alquilo C_{1-3} , R^c es alquilo C_{1-3} ;

15 R^1 es -cloro, -flúor o -bromo, R^2 es -cloro, -flúor o -bromo, R^3 es -H, -halógeno;

R^4 es

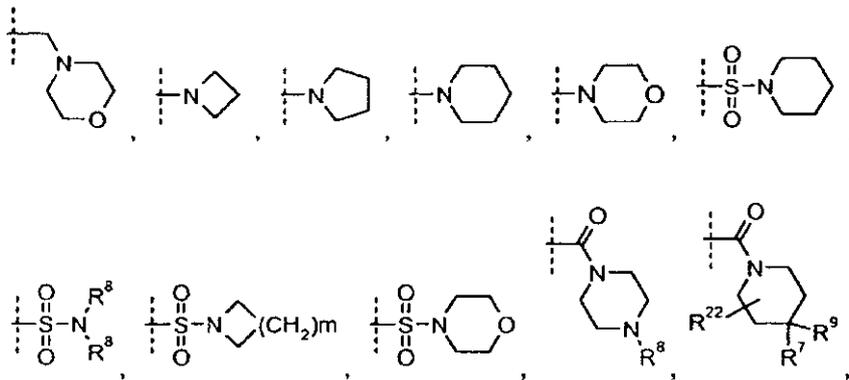


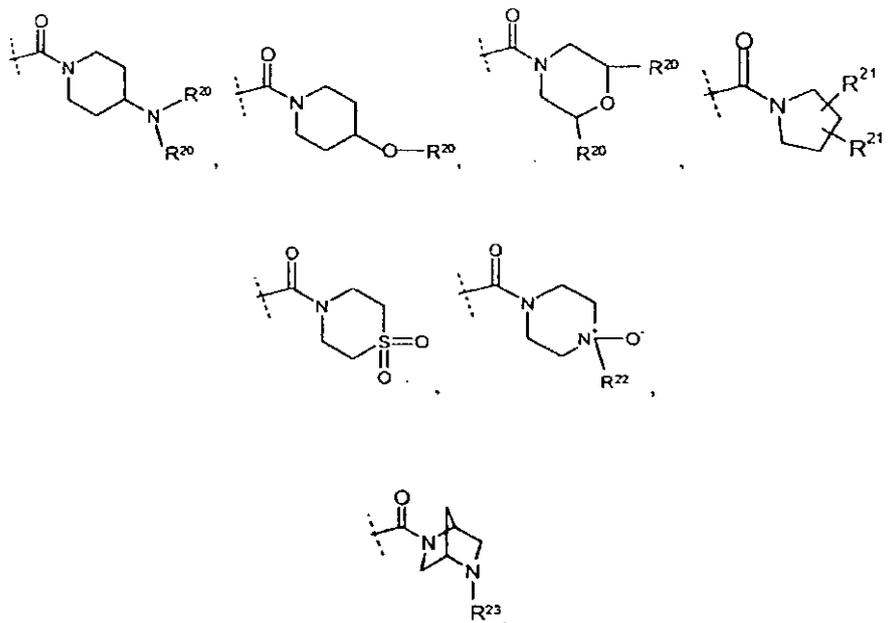


en las que la línea a trazos representa el punto de unión a la posición de R⁴ en la fórmula Ia;

R⁵ es

- 5 -H, -halógeno, -OH, -CN, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -C(O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). -SO₂-alquilo C₁₋₄, -N(R⁸)(R⁹), -fenilo(R²¹)(R²¹), -C(O)-NH-cicloalquilo C₃₋₆,





o

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

5 siendo m 1, 2 o 3

R⁶ es

-H, -halógeno, -CN, o -alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁷ es

-H, -halógeno, -CN o -alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

10 R⁸ es independientemente, cada vez que se presenta

-H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo C₃₋₈, o -S(O₂)-alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁹ es -H o -halógeno;

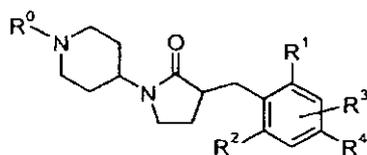
15 R²⁰ es independientemente, cada vez que se presenta, -H o alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²¹ es independientemente, cada vez que se presenta, -H, -halógeno o alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²² es independientemente, cada vez que se presenta, -H o alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

20 R²³ es independientemente, cada vez que se presenta, -H, alquilo C₁₋₃ o -C(O)O-alquilo C₁₋₄;

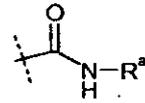
En otra realización, la invención proporciona un compuesto estructuralmente representado por la fórmula Ia;



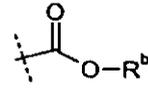
(Ia)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que

R⁰ es



o

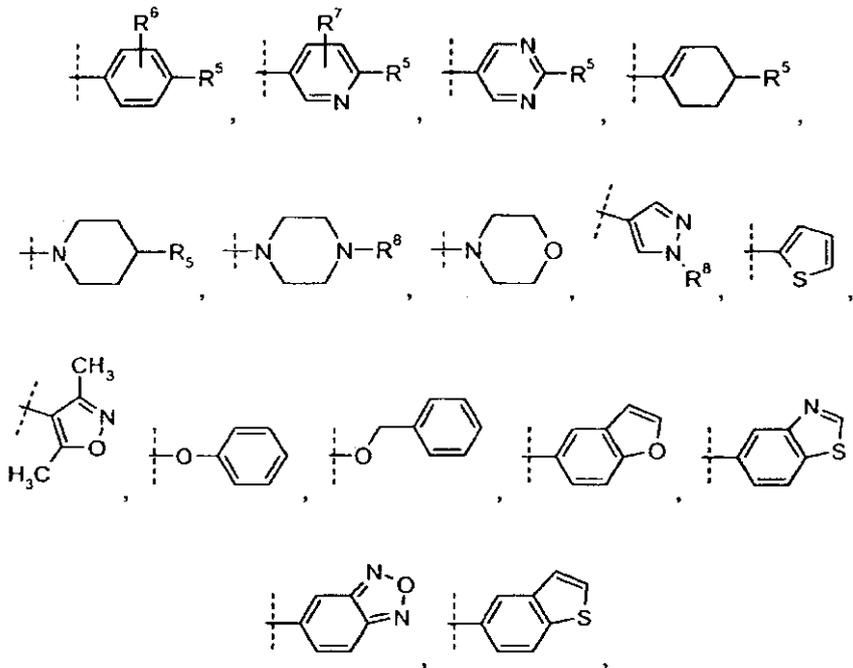


en las que la línea a trazos representa el punto de unión a la posición de R⁰ en la fórmula Ia;

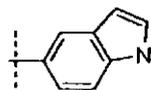
R^a es -alquilo C₁₋₃, R^b es -alquilo C₁₋₃, R^c es -alquilo C₁₋₃;

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

R⁴ es



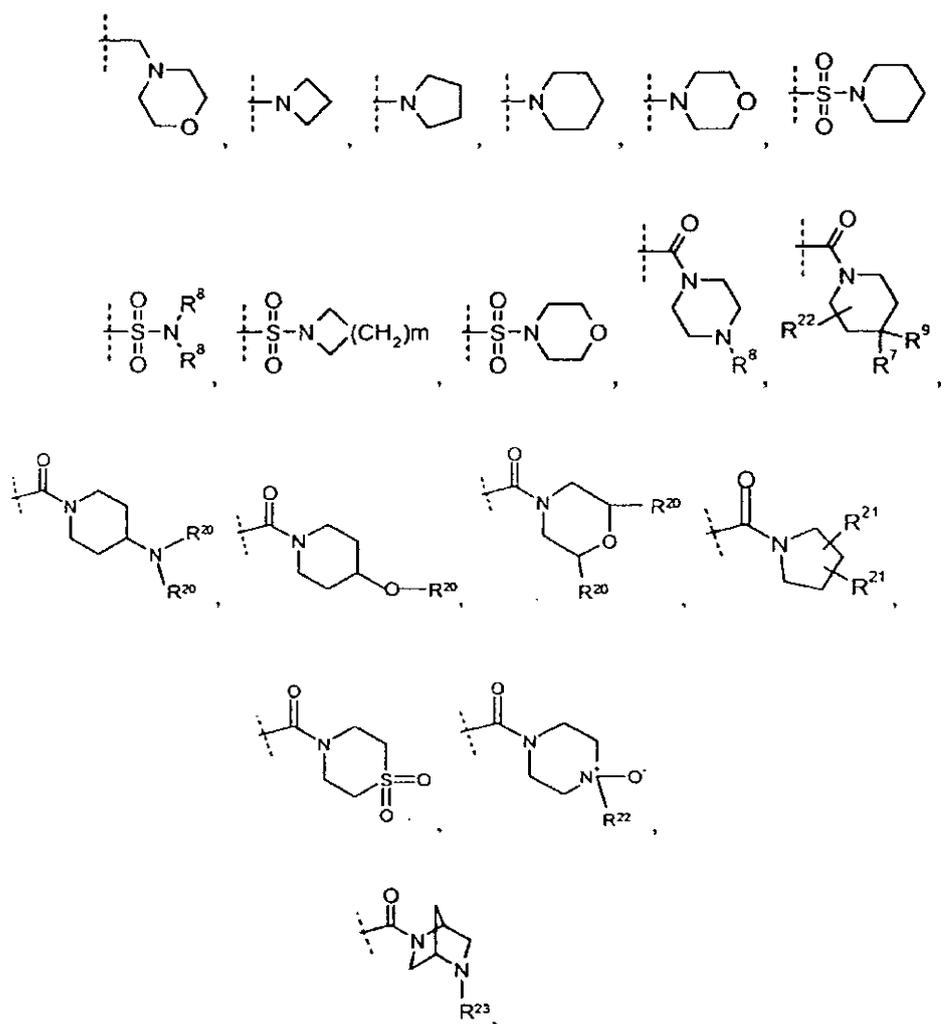
o



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

R⁵ es

-H, -halógeno, -OH, -CN, -alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -C(O)-alquilo C₁₋₄, O-alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), SO₂-alquilo C₁₋₄, -N(R⁵)(R⁸), -fenilo (R²¹)(R²¹), -C(O)-NH₂-cicloalquilo C₃₋₆,

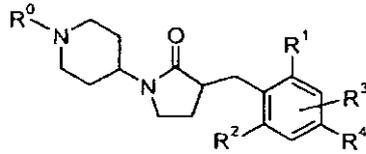


o

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

- 5 siendo m 1, 2 o 3;
R⁶ es
-H, -halógeno, -CN o alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
R⁷ es
-H, -halógeno o alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
10 R⁸ es, independientemente cada vez que se presenta,
-H, -alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo C₃₋₈ o -S(O₂)-alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
R⁹ es -H o -halógeno;
15 R¹⁰ es independientemente, cada vez que se presenta, -H o -alquilo C₁₋₂ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
R²¹ es independientemente, cada vez que se presenta, -H o -alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
R²² es independientemente, cada vez que se presenta, -H o -alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) y
20 R²³ es independientemente, cada vez que se presenta, -H, -alquilo C₁₋₃ o -C(O)O-alquilo C₁₋₄.

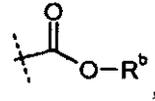
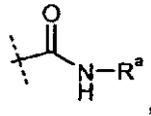
En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula la:



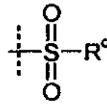
(Ia)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

R⁰ es



o



5

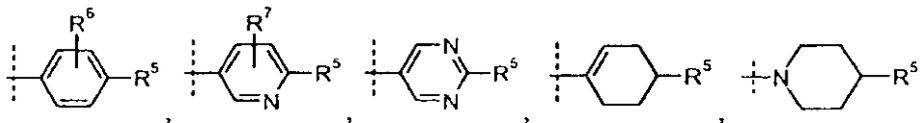
en las que la línea a trazos representa el punto de unión a la posición de R⁰ en la fórmula Ia;

R^a es alquilo C₁₋₃; R^b es -alquilo C₁₋₃; R^c es alquilo C₁₋₂;

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

R⁴ es

10



o

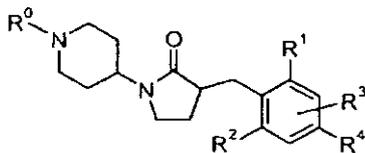


en las la línea a trazos representa el punto de unión a la posición de R⁴ en la fórmula Ia;

R⁵ es

15 -H, -halógeno, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -C(O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -SO₂-alquilo C₁₋₄, -N(R⁸)(R⁸),

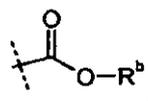
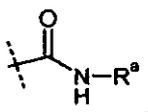
En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado por la fórmula la



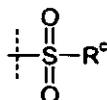
(Ia)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que

R⁰ es



o



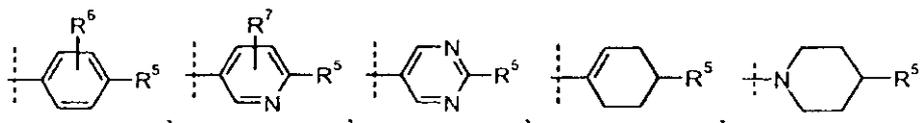
5

en las que la línea a trazos representa el punto de unión a la posición de R⁰ en la fórmula la,

R^a es -alquilo C₁₋₃; R^b es -alquilo C₁₋₃; R^c es alquilo C₁₋₃;

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

R⁴ es



o

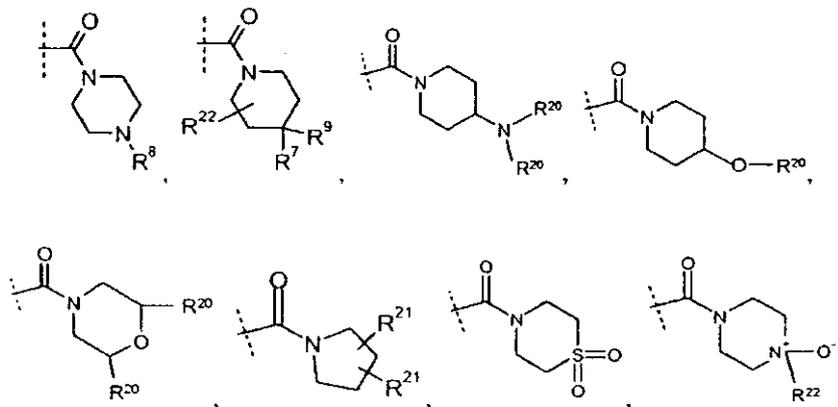


10

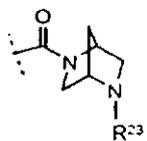
en las que la línea a trazos representa el punto de unión a la posición de R⁴ en la fórmula la,

R⁵ es

-halógeno



o



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

R⁶ es

-H, -halógeno, -CN o alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

5 R⁷ es

-H, -halógeno o alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁸ es, independientemente cada vez que se presenta

-H, alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo C₃₋₈ o S(O₂)-alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

10 R⁹ es -H, o -halógeno;

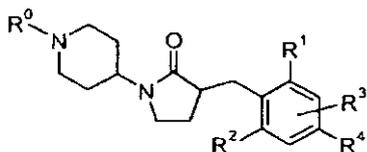
R²⁰ es independientemente cada vez que se presenta -H, o -alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²¹ es independientemente cada vez que se presenta, -H, halógeno o -alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

15 R²² es independientemente, cada vez que se presenta, -H o -alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) y

R²³ es independientemente cada vez que se presenta, -H, -alquilo C₁₋₃ o -C(O)O-alquilo C₁₋₄.

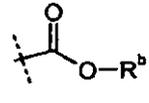
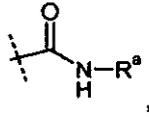
En otra realización, la invención proporciona un compuesto estructuralmente representado por la fórmula la



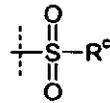
(Ia)

20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que

R⁰ es



o

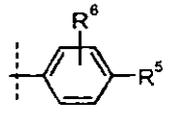


en las que la línea a trazos representa el punto de unión a la posición de R⁰ en la fórmula Ia;

R^a es –alquilo C₁₋₃; R^b es –alquilo C₁₋₃; R^c es –alquilo C₁₋₃;

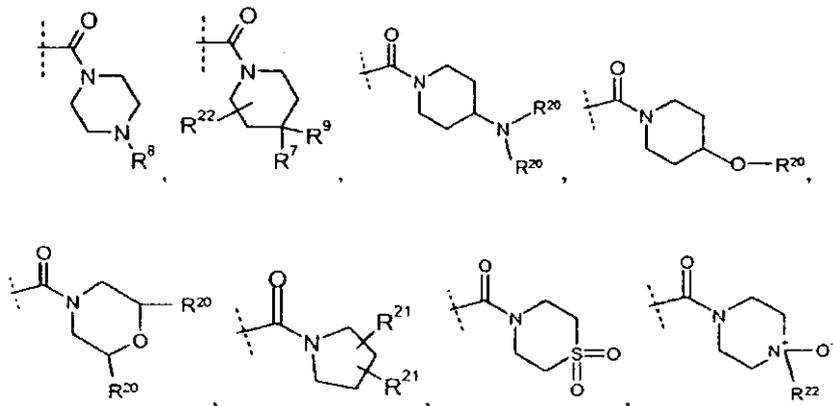
R¹ es –cloro, –flúor o –bromo; R² es –cloro, –flúor o –bromo; R³ es –H o –halógeno;

5 R⁴ es

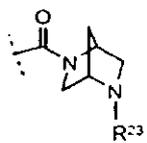


en la que la línea a trazos representa el punto de unión a la posición de R⁴ en la fórmula Ia

R⁵ es –halógeno;



o



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

R⁶ es

-H, -halógeno, -CN o alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁷ es

-H, -halógeno o alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁸ es, independientemente cada vez que se presenta

- 5 -H, -alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo C₃₋₈ o -S(O₂)-alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁹ es -H o -halógeno;

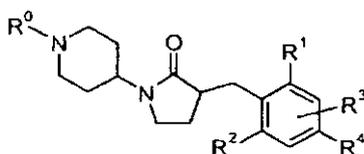
R²⁰ es independientemente, cada vez que se presenta, -H o -alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

- 10 R²¹ es independientemente, cada vez que se presenta, -H, halógeno o -alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²² es independientemente, cada vez que se presenta, -H o -alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) y

R²³ es independientemente, cada vez que se presenta, -H, -alquilo C₁₋₃ o -C(O)O-alquilo C₁₋₄.

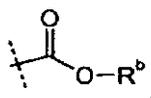
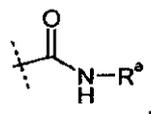
- 15 En otra realización, la invención proporciona un compuesto estructuralmente representado por la fórmula la



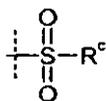
(Ia)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que

R⁰ es



o:

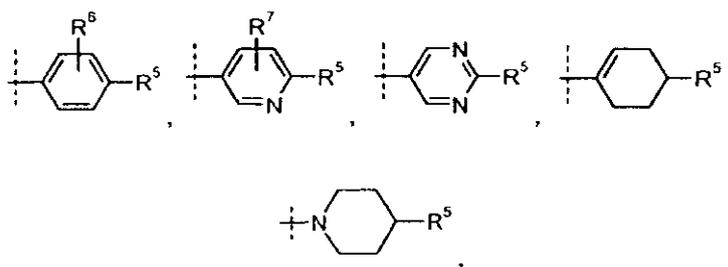


- 20 en las que la línea a trazos representa el punto de unión a la posición de R⁰ en la fórmula Ia;

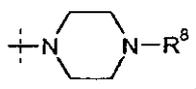
R^a es -alquilo C₁₋₃; R^b es -alquilo C₁₋₃, R^c es -alquilo C₁₋₃;

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

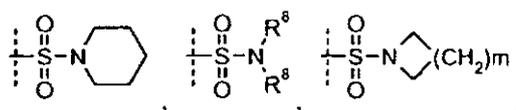
R⁴ es



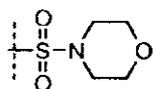
o



en las que en las que la línea a trazos representa el punto de unión a la posición indicada por R⁴ en la fórmula Ia; R⁵ es -SO₂-alquilo C₁₋₄,



5 o



en las que la línea a trazos representa el punto de unión a la posición de R⁵; siendo m 1, 2 o 3;

R⁶ es

-H, -halógeno, -CN o alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

10 R⁷ es

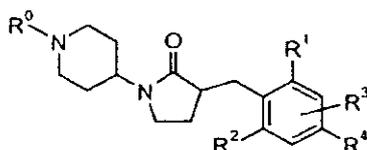
-H, -halógeno o alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁸ es independientemente cada vez que se presenta

-H, -alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo C₃₋₈ o -S(O₂)-alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

15 Se proporcionan otras realizaciones de la invención en las que cada una de las realizaciones descritas antes se estrechan en las preferencias siguientes. Específicamente, cada una de las preferencias siguientes se combina independientemente con cada una de las realizaciones anteriores, y la combinación particular proporciona otra realización en la que la variable indicada en la preferencia se estrecha de acuerdo con la preferencia.

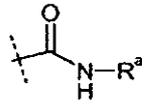
Preferiblemente, las realizaciones de la invención están representadas estructuralmente por la fórmula



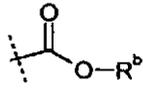
20

en la que

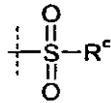
R¹⁰ es



Preferiblemente R⁰ es

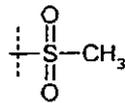


Preferiblemente R⁰ es

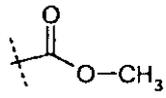


5

Preferiblemente R⁰ es

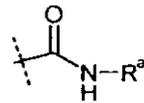


Preferiblemente R⁰ es



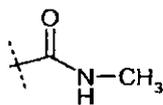
10

Preferiblemente R⁰ es



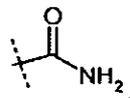
en la que R^a es -alquilo C₁₋₃.

Preferiblemente R⁰ es



15

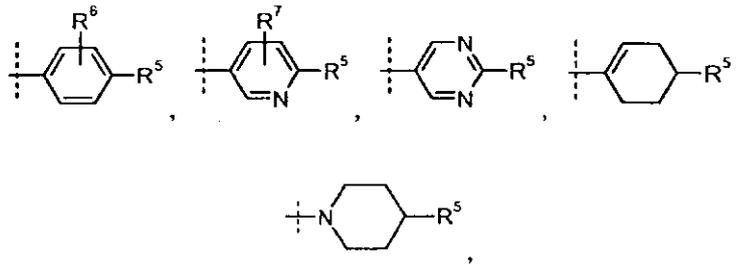
Preferiblemente R⁰ es



20

Preferiblemente R¹ es -halógeno. Preferiblemente R¹ es -CH₃, Preferiblemente R¹ es -cloro, -flúor o -bromo. Preferiblemente R¹ es -cloro. Preferiblemente R¹ es -flúor. Preferiblemente R¹ es -bromo. Preferiblemente R² es halógeno. Preferiblemente R² es -CH₃. Preferiblemente R² es -cloro, -flúor o -bromo. Preferiblemente R² -cloro. Preferiblemente R² es -flúor. Preferiblemente R² es -bromo. Preferiblemente R¹ es -cloro y R² es -cloro. Preferiblemente R³ es -H. Preferiblemente R³ es -halógeno. Preferiblemente R¹ y R² son -cloro y R³ es hidrógeno.

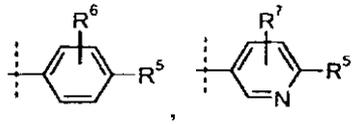
Preferiblemente R⁴ es



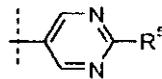
o



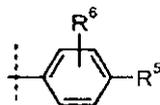
5 Preferiblemente R⁴ es



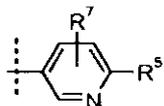
o



Preferiblemente R es

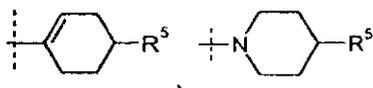


Preferiblemente R⁴ es

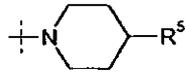


10

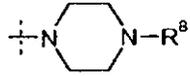
Preferiblemente R⁴ es



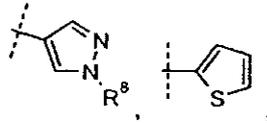
Preferiblemente R⁴ es



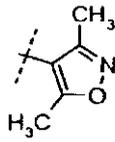
o



Preferiblemente R⁴ es

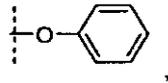


c

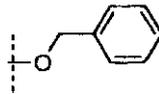


5

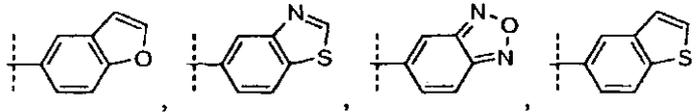
Preferiblemente R⁴ es



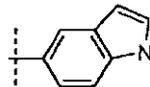
o



Preferiblemente R⁴ es

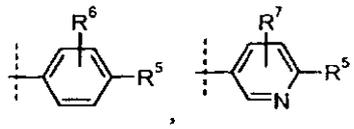


o

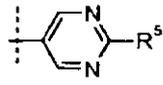


10

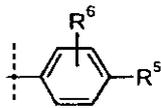
Preferiblemente R⁴ es



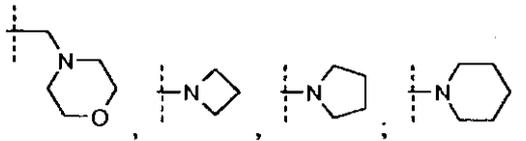
o



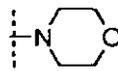
Preferiblemente R^4 es



y R^5 es $-H$. Preferiblemente R^5 es $N(R^8)(R^8)$,

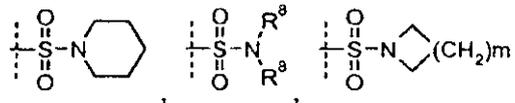


o

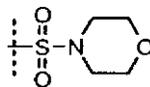


5

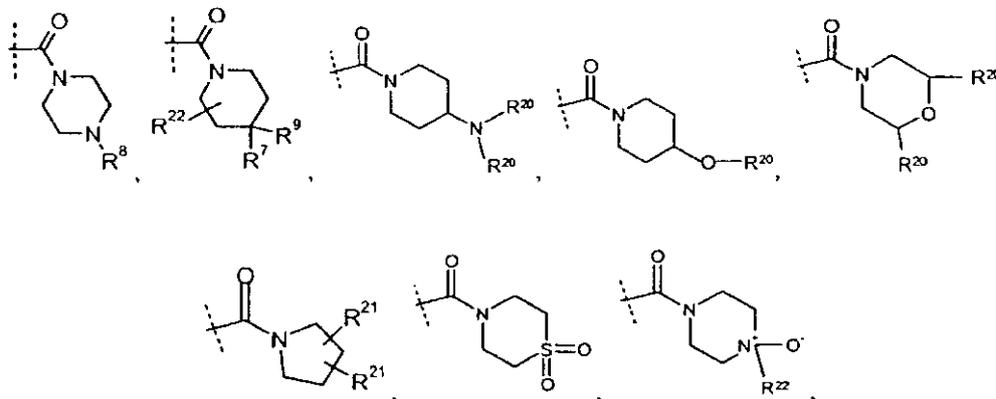
Preferiblemente R^5 es $-SO_2$ -alquilo C_{1-4})



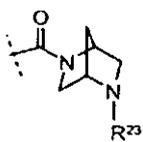
o:



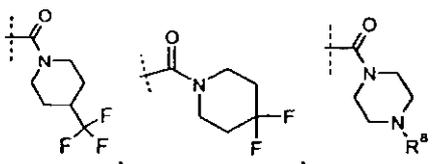
Preferiblemente R^5 es halógeno,



o

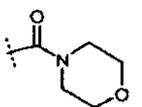


Preferiblemente R^5 es

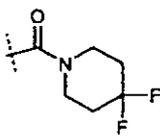


5

en las que R^8 es alquilo C_{1-3} (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o

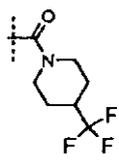


Preferiblemente R^5 es



10

Preferiblemente R^5 es



15

Preferiblemente R^5 es halógeno. Preferiblemente R^5 es cloro o flúor. Preferiblemente R^6 es $-H$. Preferiblemente R^6 es $-halógeno$. Preferiblemente R^6 es alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferiblemente R^7 es $-halógeno$ o $-alquilo C_{1-4}$ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferiblemente R^7 es $-halógeno$. Preferiblemente R^7 es $-alquilo C_{1-4}$ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferiblemente R^8 es, independientemente cada vez que se presenta, $-H$. Preferiblemente R^8 es independientemente cada vez que se presenta, alquilo C_{1-3} . Preferiblemente R^8 es, independientemente cada vez que se presenta, $-CH_3$. Preferiblemente

R⁹ es -H. Preferiblemente R⁹ es -halógeno. Preferiblemente R⁷ es -flúor y R⁹ es -flúor.

Una realización preferente de la invención son los compuestos de fórmula éster metílico del ácido 4-[(R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxopirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico y metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxopirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico. Otra realización de la invención son las nuevas preparaciones intermedias descritas aquí que son útiles para preparar los inhibidores de 11-β-HSD1 de acuerdo con la fórmula I y las realizaciones descritas aquí. Otra realización más de la invención son las nuevas preparaciones de intermedios descritas aquí que son útiles para preparar el éster metílico del ácido 4-[(R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxopirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico y la metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxopirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

A menudo, los pacientes con diabetes de tipo 2 desarrollan "resistencia a la insulina" que da por resultado homeostasis anormal de glucosa e hiperglucemia que conducen a morbilidad acrecentada y mortalidad prematura. La homeostasis de glucosa anormal está asociada con obesidad, hipertensión y alteraciones en el metabolismo de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteína. Los diabéticos de tipo 2 tienen riesgo acrecentado de tener complicaciones cardiovasculares, por ejemplo, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía y retinopatía. Por tanto, en el tratamiento de la diabetes melitus es importante el control terapéutico de la homeostasis de glucosa, del metabolismo de lípidos, la obesidad y la hipertensión. Muchos pacientes que han desarrollado resistencia a la insulina pero que no han desarrollado la diabetes de tipo 2 tienen también riesgo de desarrollar el "síndrome X" o "síndrome metabólico". El síndrome metabólico se caracteriza por resistencia a la insulina junto con obesidad abdominal, hiperinsulinemia, presión sanguínea alta, HDL alto, VLDL alto, hipertensión, aterosclerosis, cardiopatía coronaria y fallo renal crónico. Estos pacientes tienen riesgo acrecentado de desarrollar las complicaciones cardiovasculares indicadas hayan desarrollado o no diabetes melitus.

Debido a su inhibición de la 11-β-HSD1, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de una amplia gama de trastornos y afecciones en los que es beneficiosa la inhibición de la 11-β-HSD1. Estos trastornos y afecciones se definen aquí como "trastornos diabéticos" y "trastornos de síndrome metabólico". Un experto en la especialidad es capaz de identificar "trastornos diabéticos" y "trastornos de síndrome metabólico" por la implicación de la actividad de 11-β-HSD1 en la patofisiología del trastorno o la respuesta homeostática del trastorno. Así, los compuestos de la invención pueden encontrar uso, por ejemplo, para prevenir, tratar o aliviar enfermedades o afecciones, o síntomas asociados o secuelas de "trastornos diabéticos" y "trastornos de síndrome metabólico".

Entre los "trastornos diabéticos" y "trastornos de síndrome metabólico" figuran, no limitativamente, diabetes, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, hiperglucemia, hiperinsulinemia, detención de células beta, función mejorada de células beta por restauración de la respuesta de la primera fase, hiperglucemia prandial, apoptosis preventiva, alteración de la glucosa en ayunas (IFG), síndrome metabólico, hipoglucemia, hiper-/hipocalcemia, niveles normalizadores de glucagón, relación LDL/HDL mejorada, nutrición adelgazante, trastornos de la alimentación, pérdida de peso, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), obesidad como consecuencia de diabetes, diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), insulinitis, trasplante de islotes, diabetes pediátrica, diabetes gestacional, complicaciones tardías de la diabetes, micro-/macroalbuminuria, nefropatía, retinopatía, neuropatía, úlceras diabéticas en el pie, motilidad intestinal reducida debida a administración de glucagón, síndrome de intestino corto, antidiarreico, secreción gástrica acrecentada, circulación sanguínea aminorada, disfunción eréctil, glaucoma, tensión posquirúrgica, mejora de lesión de tejido causada por reperfusión de corriente sanguínea después de isquemia, lesión cardíaca isquémica, insuficiencia cardíaca, fallo cardíaco congestivo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, arritmia, muerte prematura, antiapoptosis, curación de heridas, tolerancia a la glucosa afectada (IGT), síndrome de resistencia a la glucosa, síndrome metabólico, síndrome X, hiperlipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, hipercolesterinemia, arterioesclerosis incluida aterosclerosis, glucagonomas, pancreatitis aguda, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, hipertrofia cardíaca, trastornos gastrointestinales, obesidad, diabetes como consecuencia de obesidad, dislipidemia diabética, etc. Así, La presente invención también proporciona un procedimiento de tratamiento de "trastornos diabéticos" y "trastornos del síndrome diabético" reduciendo y o eliminando uno o varios efectos secundarios no deseados asociados con los tratamientos habituales.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticas, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticas, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso para inhibir la actividad de 11-β-HSD1, para uso en el tratamiento de una enfermedad debida al exceso de la actividad de 11-β-HSD1, para uso en el tratamiento de trastornos diabéticos u otros de síndrome metabólico en un mamífero y para uso en el tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, accidente cerebrovascular, neuropatía y curación de heridas. Esta invención abarca administración profiláctica y terapéutica de un compuesto de fórmula I.

La presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticas para la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad de 11-β-HSD1; para la fabricación de un medicamento para

5 inhibir la actividad de 11- β -HSD1 que media la respuesta celular en un mamífero; para la fabricación de un medicamento para reducir el nivel glucémico en un mamífero; para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad debida a una actividad excesiva de 11- β -HSD1; para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos diabéticos y otros de síndrome metabólico en un mamífero, y para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar la diabetes, el síndrome metabólico, la obesidad, la hiperglucemia, la aterosclerosis, una enfermedad cardíaca isquémica, un accidente cerebrovascular, neuropatía y la curación inapropiada de heridas.

10 Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una de sus sales farmacéuticas, y un vehículo, diluyente o excipiente aceptable, adaptada para uso en la inhibición de la actividad de la 11- β -HSD1 que media respuestas celulares; adaptada para uso en la reducción del nivel glucémico en un mamífero; adaptada para uso en el tratamiento de trastornos metabólicos y otros de síndrome metabólico en un mamífero, y adaptada para uso en la prevención o el tratamiento de la diabetes, el síndrome metabólico, la obesidad, la hiperglucemia, la aterosclerosis, la enfermedad cardíaca isquémica, un accidente cerebrovascular, una neuropatía y la curación de heridas.

15 En otro aspecto más de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una o varias sustancias activas más en cualesquiera proporciones adecuadas. Tales sustancias activas adicionales pueden seleccionarse, por ejemplo, entre antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, agentes para tratamiento de complicaciones resultantes de o asociadas con la diabetes y agentes para el tratamiento de trastornos resultantes de o asociados a la obesidad. El listado siguiente reúne varios grupos de combinaciones. Se entenderá que cada uno de los agentes nombrados se combinará con otros también nombrados para crear combinaciones adicionales.

20 Así, en otra realización de la invención los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con uno o varios antidiabéticos.

25 Entre los agentes antidiabéticos adecuados figuran insulina, análogos y derivados de insulina tales como los dados a conocer en las patentes EP 792.290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo insulina humana N^{B29}-tetradecanoil des (B30), EP 214.826 y EP 705.275 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo insulina humana Asp^{B28}, U.S. 5.504.188 (Eli Lilly), por ejemplo insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29}, EP 368.187 (Aventis), por ejemplo Lantus®, derivados de GLP-1 y GLP-1 tales como los descritos en WO 98/08871 (Novo Nordisk AS/S) así como agentes hipoglucémicos oralmente activos.

30 Los agentes hipoglucémicos oralmente activos preferiblemente comprenden imidazolinias, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, sensibilizadores a la insulina, secretagogos de insulina tales como glimepirida, inhibidores de 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 descritos en los documentos WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S), o mitiglinida, o un bloqueante de canal de potasio tal como BTS-67582, nateglinida, antagonistas de glucagón tales como los descritos en los documentos WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), antagonistas de GLP-1, inhibidores de DPP-IV (dipeptidilpeptidasa-IV), inhibidores de PTPasa (proteintirosina fosfatasa), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenolisis, moduladores de la captación de glucosa, activadores de glucoquinasa (GK) tales como los descritos en los documentos WO 00/58923, WO 01/44216, WO 01/83465, WO 01/83478, WO 01/85706, WO 01/85707 y WO 02/08209 (Hoffman-La Roche), o los descritos en los documentos WO 03/00262, WO 03/00267 y WO 03/15774 (Astra-Zeneka), inhibidores de GSK-3 (glucogensintasquinasa-3), compuestos que modifican el metabolismo de lípidos tales como agentes antilipidémicos tales como inhibidores de HMG CoA (estatinas), compuestos que rebajan la ingestión de alimento, ligandos de PPAR (receptores activados por proliferador de peroxisomas), incluidos los subtipos PPAR alfa, PPAR gamma y PPAR delta, y agonistas de RXR (receptor de retinoide X) tales como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.

45 En otra realización, los presentes compuestos se administran en combinación con insulina o un análogo o derivado de insulina, tales como insulina humana N^{B29}-tetradecanoil des (B30), insulina humana Asp^{B28}, insulina humana Lys^{B28}Pro^{B29}, Lantus® o una preparación mezcla que comprenda uno o varios de estos.

En otra realización más de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una sulfonilurea tal como glibenclamida, glipizida, tolbutamida, cloropamidem, tolazamida, glimeprida, glicazida y gliburida.

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

En otra realización más de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una metilglinida, por ejemplo repaglinida o nateglinida.

55 En otra realización más de la presente invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un sensibilizador a insulina tiazolidinadiona, por ejemplo troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, darglitazona, englitazona, CS-011/Ci-1037 o T 174 o los compuestos descritos en los documentos WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 y WO 98/45292 (Dr. Reddy's Foundation).

- En otra realización más de la invención, los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con un sensibilizador a insulina, por ejemplo, tales como GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LYS 10929, MBX-102, CLX-0940, DW-501516, o los compuestos descritos en los documentos WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, y WO 00/193, tales como ragaglitazar (NN 622 o (-)DRF 1725). (Dr. Reddy's Foundation) y WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 63196, WO 00/63209, WO 00/63190 y WO 00/6318 (Novo Nordisk A/S).
- En otra realización de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un inhibidor de 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 células β , por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glicazida, glicazida, BTS-67582 o repaglinida.
- En otra realización de la invención, los presentes compuestos se pueden administrar en combinación con nateglinida.
- En otra realización más 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, pitavastatina, rosuvastatina, probucol, dextrotiroxina, fenofibrato o atorvastatina.
- En otra realización más de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con compuestos que rebajan la ingestión de alimento.
- En otra realización de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con más de uno de los compuestos antes mencionados, por ejemplo en combinación con metformina y una sulfonilurea tal como gliburida; una sulfonilurea y acarbosa; nateglinida y metformina; repaglinida y metformina; acarbose 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.
- Los términos generales usados en la descripción de los compuestos aquí descritos tiene su significado usual.
- Tal como se usan aquí, los términos "alquilo C₁₋₃", "alquilo C₁₋₄" o "alquilo C₁₋₆" se refieren a grupos alifáticos saturados de cadena lineal o ramificada del número indicado de átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo y similares. El término "alcoxi C₁₋₆" representa un grupo alquilo C₁₋₆ unido mediante un oxígeno e incluye restos tales como, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y similares. El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. El término "cicloalquilo C₃₋₈" se refiere a un anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 átomos de carbono, típicamente de 3 a 7 átomos de carbono. Entre los ejemplos de cicloalquilo C₃₋₈ figuran, no limitativamente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.
- El término "opcionalmente sustituido", o "sustituyentes opcionales", tal como se usan aquí, significa que los grupos en cuestión no están sustituidos o están sustituidos con uno o varios de los sustituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión están sustituidos con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes. Además, cuando se usan los términos "independientemente" "son independientemente" y "seleccionados independientemente entre", significan que los grupos en cuestión pueden ser los mismos o diferentes. Ciertos de los términos definidos aquí se pueden presentar más de una vez en las fórmulas estructurales y, para cada presencia, cada término se ha de definir independientemente de los otros.
- Se entiende que las cobayas, los perros, gatos, ratas, ratones, hamsters y primates, incluidos los seres humanos, son ejemplos de pacientes dentro del alcance del significado del término "paciente". Entre los pacientes preferidos figuran los seres humanos. El término "paciente" incluye animales para alimentación. Los animales para alimentación son animales criados para la producción de alimentos. Los animales "rumiantes" tales como vacas, toros, novillos, chotos, corderos, búfalos, bisontes, cabras y antílopes son ejemplos de animales para alimentación. Entre otros ejemplos figuran cerdos y aves (aves de corral) tales como gallinas, patos, pavos y gansos. El paciente a ser tratado preferiblemente es un mamífero, en particular un ser humano.
- Los términos "tratamiento", "tratar", tal como se usan aquí, tienen su significado generalmente aceptado, esto es, el tratamiento y curación de un paciente con el fin de prevenir, reducir el riesgo de sufrir o desarrollar una afección o enfermedad dada, prohibir, restringir, aliviar, mejorar, ralentizar, parar, demorar o invertir la progresión o gravedad, y mantener un control y/o trata las características existentes de una enfermedad, trastorno o estado patológico descritos aquí, incluido el alivio o aminoración de síntomas o complicaciones, o la curación o eliminación de la enfermedad, el trastorno o la afección. El procedimiento presente incluye el tratamiento terapéutico médico y/o al tratamiento profiláctico, según sea lo apropiado.
- Tal como se usa aquí, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de compuesto de la

presente invención que es capaz de aliviar los síntomas de las diversas afecciones patológicas descritas aquí. La dosis específica de un compuesto administrado de acuerdo con la invención será determinada, obviamente, por las circunstancias particulares del caso, incluidos, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración, el estado del paciente y la afección patológica que se está tratando.

5 “Composición” significa una composición farmacéutica y abarca un producto farmacéutico que comprende el (los) ingrediente(s) activo(s) incluido(s) compuesto(s) de fórmula 1, y el (los) ingrediente(s) inerte(s) que constituyen el vehículo. Consecuentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición hecha mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 El término “disolvente adecuado” se refiere a cualquier disolvente o mezcla de disolvente inerte en el transcurso de la reacción que solubiliza suficientemente los reactivos para tener un medio en el que efectuar la reacción deseada.

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

15 Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o varios centros quirales y pueden existir en una variedad de configuraciones estereoisómeras. Como consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención pueden presentarse como racematos, como enantiómeros individuales o mezclas de enantiómeros, y también como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Los racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas están dentro del alcance de la presente invención sean puros, mezclas parcialmente purificadas o impuras. Para los ejemplos proporcionados aquí, cuando se presenta una molécula que contiene un centro (centros) quiral(es) de configuración conocida, su estereoquímica se designa con el nombre y la representación estructural de la molécula. Si la estereoquímica es desconocida o indefinida, no se designa con el nombre o la representación estructural de la molécula. Entre las realizaciones de la invención figuran los Ejemplos presentados aquí y, aunque el Ejemplo dado puede ser uno de forma quiral o de conformación, o una de sus sales, otras realizaciones de la invención incluyen todas las formas estereoisómeras o de conformación de los ejemplos descritos, así como sus sales farmacéuticamente aceptables. Estas realizaciones incluyen cualesquiera de estas estructuras de enantiómeros, diastereómeros y de conformación aisladas, así como cualesquiera mezclas que contengan más de una forma.

30 Además, cuando en la molécula está presente un doble enlace o un sistema anular total o parcialmente saturado, o más de un centro de asimetría, o un enlace con una capacidad de rotación restringida, se pueden formar diastereómeros. Se considera que están incluidos en el ámbito de la invención cualesquier diastereómeros, como diastereómeros puros o parcialmente purificados o mezclas de los mismos. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautómeras y cualesquiera formas tautómeras que son capaces de formar los compuestos están incluidas dentro del alcance de la invención.

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

$$40 \quad ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

en la que E^1 es la cantidad del primer enantiómero y E^2 es la cantidad del segundo enantiómero. Así, si la relación inicial de los dos enantiómeros es de 50:50, tal como acaece en una mezcla racémica, y se alcanza un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una relación final de 70:30, el ee respecto al primer enantiómero es de 40%. Sin embargo, si la relación final es de 90:10, el ee respecto al primer enantiómero es de 80%. Se prefiere un ee mayor que 90%, es más preferido un ee mayor que 95% y es especialmente muy preferido un ee mayor que 99%. El enriquecimiento enantiomérico lo determina fácilmente un experto en la técnica de cualificación normal usando técnicas y procedimientos estándar tales como cromatografía de gases o líquidos de alta resolución con una columna quiral. La elección de la columna quiral apropiada, el eluyente y las condiciones necesarias para efectuar la separación del par enantiomérico corresponde al conocimiento de un experto en la técnica de cualificación normal. Además, los estereoisómeros y enantiómeros específicos de compuestos de fórmula I los puede preparar un experto en la técnica de cualificación normal utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos tales como los descritos por J. Jacques y otros, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley and Sons, Inc., 1981 y E.L. Eliet y S.H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, (Wiley-Interscience 1994) y solicitud de patente europea nº. EP-A-839448, publicada el 29 de abril de 1998. Entre los ejemplos de resoluciones figuran técnicas de recristalización o cromatografía quiral.

Los compuestos de fórmula I puede prepararlos un experto en la técnica de cualificación normal siguiendo varios procedimientos, algunos de los cuales se ilustran en los procedimientos y esquemas que se exponen más adelante.

El orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de fórmula I depende del compuesto particular que se sintetiza, el compuesto de partida y la labilidad relativa de los restos sustituidos. Los reactivos o materiales de partida son fácilmente asequibles para un experto en la técnica y, si no son asequibles comercialmente, los puede sintetizar fácilmente un experto en la técnica de cualificación normal siguiendo procedimientos estándar empleados comúnmente en la técnica junto con los varios procedimientos y esquemas presentados más adelante.

Los Esquemas, Preparaciones y Ejemplos siguientes se proporcionan para elucidar mejor la práctica de la presente invención y de ninguna forma debe interpretarse que limitan el alcance de la misma. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden hacer diversas modificaciones sin desviarse del espíritu y el alcance de la técnica a la que pertenece la invención.

El momento óptimo para realizar las reacciones de los Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos puede determinarse controlando el progreso de la reacción mediante técnicas cromatográficas. Además, se prefiere realizar las reacciones de la invención bajo una atmósfera inerte tal como, por ejemplo, argón, nitrógeno. La elección del disolvente generalmente no es crítica siempre que el disolvente empleado sea inerte a la reacción orgánica que transcurre y solubilice suficientemente los reactantes para efectuar la reacción deseada. Preferiblemente los compuestos se aíslan y purifican antes de su uso en reacciones posteriores. Algunos compuestos pueden cristalizar en la solución de reacción durante su formación y se pueden recoger luego por filtración, o el disolvente de reacción se puede eliminar por extracción, evaporación o decantación. Los productos intermedios y los finales de fórmula I pueden purificarse adicionalmente, si se desea, por técnicas comunes tales como recristalización o cromatografía sobre soportes sólidos tales como gel de sílice o alúmina.

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

Los términos y las abreviaturas usados en los presentes Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos tienen sus significados normales a no ser que se designen de otra forma. Por ejemplo, tal como se usan aquí, los siguientes términos tienen el significado que se indica. "Kg/cm²" se refiere a kilogramos por centímetro cuadrado; "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina, "HPLC" se refiere a cromatografía de líquidos de alta resolución; "R_f" se refiere a factor de retención; "R_t" se refiere a tiempo de retención; "δ" se refiere a partes por millón campo abajo del tetrametilsilano; "EM" se refiere a espectrometría de masas, masa observada indica [M+H] a no ser que se indique lo contrario. "EM(APCI)" se refiere a espectrometría de masas por ionización química a presión atmosférica, "UV" se refiere a espectrometría de ultravioleta, "RMN ¹H" se refiere a espectrometría de resonancia magnética nuclear de protón, "EMCL" se refiere a espectrometría de masas-cromatografía de líquidos, "CG/EM" se refiere a cromatografía de gases /espectrometría de masas, "IR" se refiere a espectrometría de infrarrojo y los máximos de absorción indicados para los espectros de IR son sólo los de interés y no todos los máximos observados, "t.a." se refiere a temperatura ambiente.

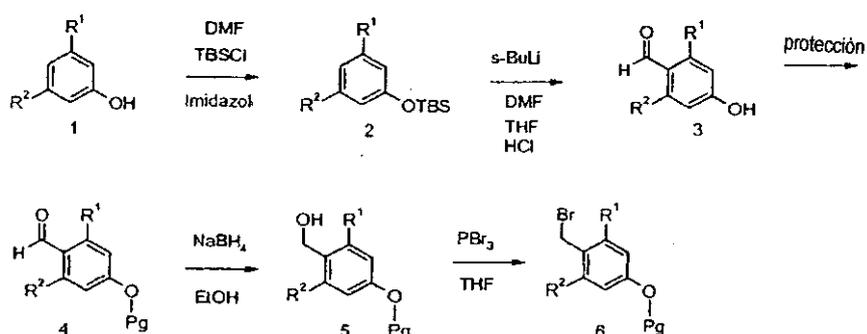
"THF" se refiere a tetrahidrofurano, "LAH" se refiere a hidruro de aluminio y litio, "LDA" se refiere a diisopropilamida de litio, "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido, "DMF" se refiere a dimetilformamida, "EtOAc" se refiere a acetato de etilo, "Pd-C" se refiere a paladio sobre carbón, "DCM" se refiere a diclorometano, "DMAP" se refiere a dimetilaminopiridina, "LiHMDS" se refiere a hexametildisilano de litio, "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético, "EDAC" se refiere a hidrocloreto de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, "HOBT" se refiere a 1-hidroxibenzotriazol, "Bn-9-BBN" se refiere a bencil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano, "Pd(dppf)Cl₂" se refiere a [1,1']-bis(difenilfosfino)-ferroceno-dicloropaladio(II), "EDCI" se refiere a hidrocloreto 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 t-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 (diethylamina)azufre, "EA/H" se refiere a mezcla de acetato de etilo/hexanos, "Pd(dba)₃" se refiere a bis(dibencilidenacetona)paladio, "BINAP" se refiere a 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, "NMP" se refiere a N-metilpirrolidina, "TMSCN" se refiere a cianuro de trimetilsililo, "TBAF" se refiere a fluoruro de tetrabutilamonio, "Tf₂O" se refiere a anhídrido trifluorometanosulfónico, "TBSO" se refiere a t-butildimetil-silaniloxi, "OTf" se refiere a trifluorometanosulfonato, MeTi(Oi-Pr)₃ se refiere a metiltitanioisopropóxido, "(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 dietil éter, "(Ph₃P)₄Pd" se refiere a tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), "DMFDMA" se refiere a N,N-dimetilformamida dimetilacetil, "Et₃N" se refiere a trietilamina, "tBu" se refiere a t-butilo, "DIPEA" se refiere a diisopropiletilamina, "EDC" se refiere a hidrocloreto 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 metanol, "OTf" se refiere a trifluorometanosulfonato, "TIPSO" se refiere a triisopropilsilaniloxi, "TBSO" se refiere a t-butil-dimetil-silaniloxi.

Los Ejemplos presentados aquí son ilustrativos de la invención reivindicada aquí y de ninguna forma son limitativos del alcance de la invención reivindicada. Las preparaciones y ejemplos se denominan usando AutoNom 2.2 en

versión ChemDraw Utra, o AutoNom 2000 en versión MDL ISIS/Draw 2,5 SPI de MDL, Information Systems, Inc., o son proporcionadas por los Chemical Abstracts Services.

Para obtener los espectros de RMN ^1H en el disolvente indicado se usa un espectrómetro Varian INOVA de 400 MHz. Se usa un instrumento Agilent HP1100 equipado con un espectrómetro de masas (Agilent MSD SL) para obtener EMCL. Se usa un instrumento Waters Xterra C 18 (2,1 x 50 mm, 3,5 micrómetros) como fase estacionaria y un procedimiento estándar es un gradiente de 5-100% de acetonitrilo/metanol (50:50) con 0,2% de formiato amónico durante 3,5 minutos y luego se mantiene a 100% de B durante 0,5 min a una temperatura de la columna de 50°C y un caudal de 1,0 ml/min. Otro procedimiento estándar es un gradiente de 5-100% de acetonitrilo/metanol (50:50) con 0,2% de formiato amónico durante 7,0 min y luego mantenimiento a 100% de B durante 1,0 min a una temperatura de la columna de 50°C y un caudal de 1,0 ml/min. El análisis adicional por EM con Agilent MSD (máquina de lazo) es Análisis Flow injection estándar (FIA), sin columna y siendo el caudal de 0,5 ml/min de 80% de MeOH con acetato amónico 6,5 mM con un tiempo de acción de 30 s.

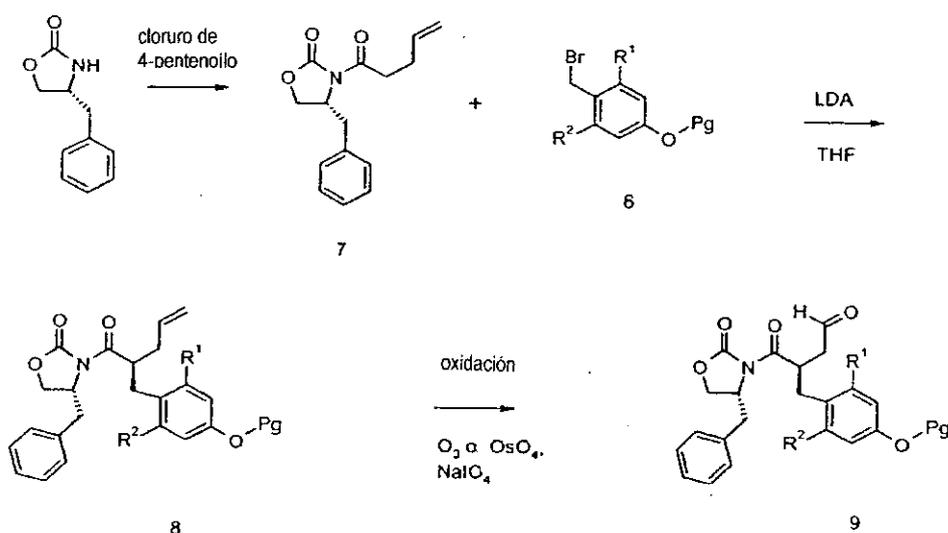
Esquema A



En el Esquema A se protege un fenol opcionalmente sustituido (1) (por ejemplo con TBSCl) formando el compuesto 2 y luego el compuesto 2 se convierte en el aldehído (3). El Compuesto 3 se hace reaccionar con un compuesto que contiene un grupo protector (Pg) y un grupo saliente (Lg) resultando el compuesto éter 4. Pg puede ser $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2$ -fenilo y Lg puede ser mesilato o halo. Preferiblemente el compuesto Lg-Pg es $-\text{CH}_3$ o $\text{Br}-\text{CH}_2$ -fenilo. El aldehído se reduce formando el alcohol (5) y luego se convierte en el compuesto 6. Preferiblemente, se halogena el compuesto 5 con PBr_3 obteniéndose el compuesto 2-bromo-metilo.

La protección y desprotección de los compuestos formando compuestos de fórmula I y otros es bien conocida para los expertos y se describe en la bibliografía. (Por ejemplo, véase *Protective Groups in Organic Synthesis*, de Greene y Wuts, 3ª edición, John Wiley and Sons Inc., 1999).

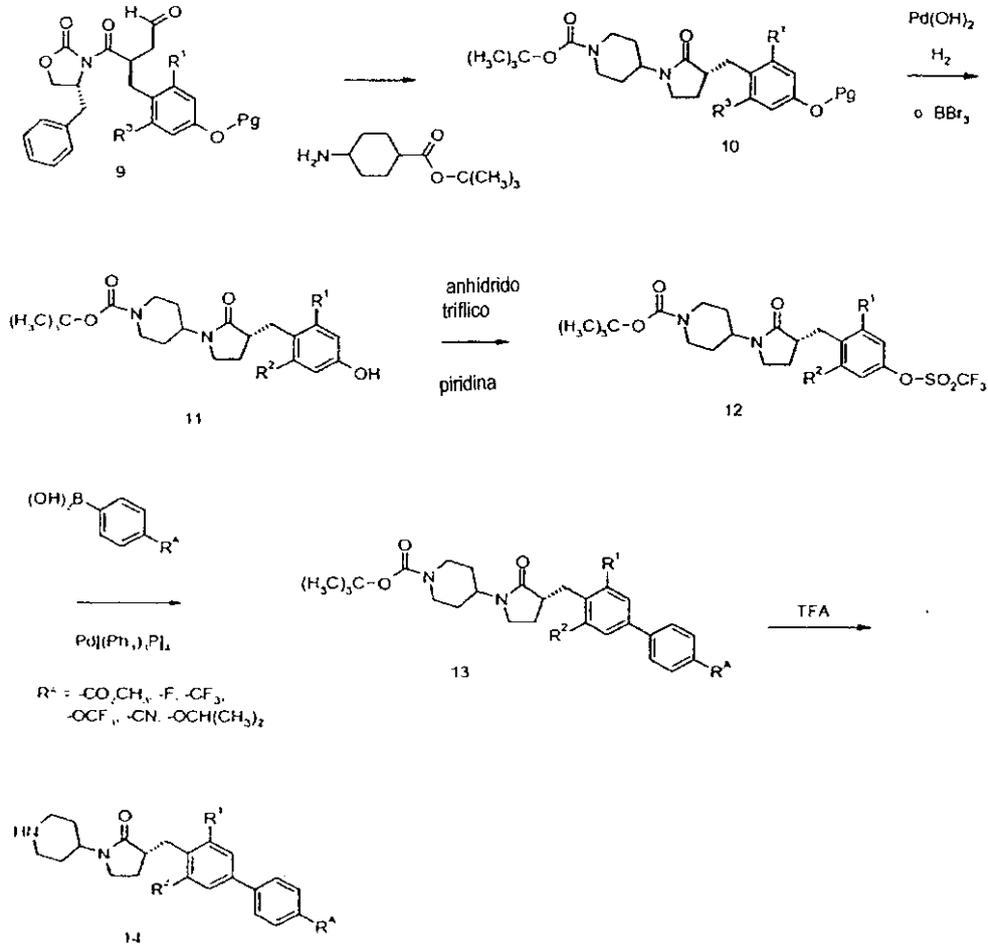
Esquema B



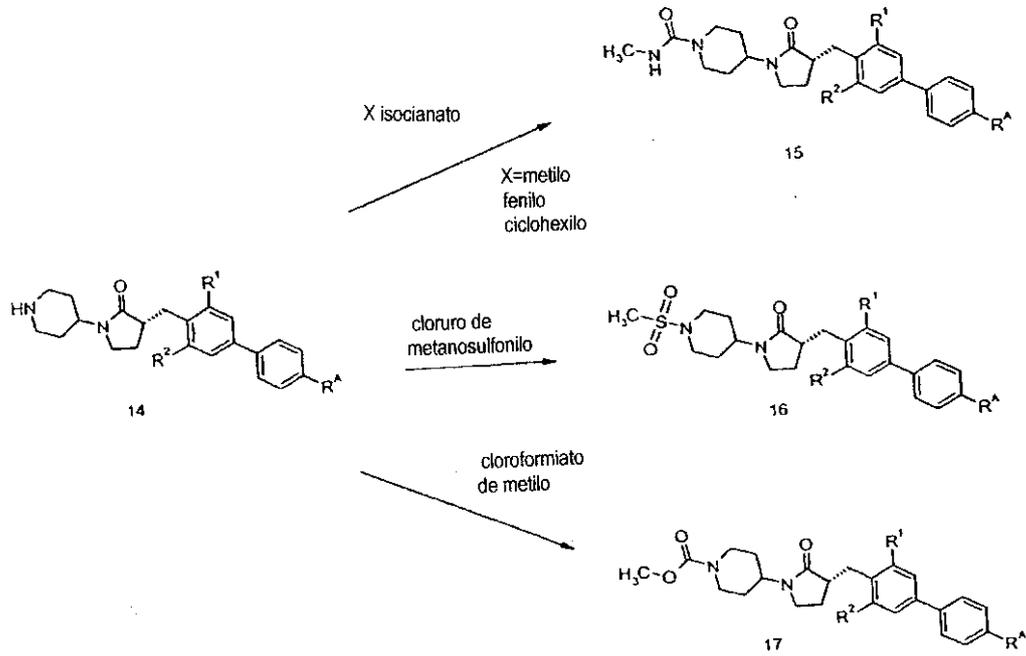
El Esquema 2 muestra la síntesis estereoespecífica para formar el compuesto intermedio 9. El compuesto 7 se forma por acilación de (bencil-oxazolid-2-ona, disponible comercialmente, con cloruro de 4-pentanoilo. Luego se alquila con un compuesto opcionalmente sustituido 6 (Véase el Esquema A), obteniéndose el compuesto 8. El compuesto 8 se

oxida formando el compuesto intermedio aldehído 9 usando ozono y trifenilfosfina o tetróxido de osmio y un oxidante tal como metaperyodato sódico.

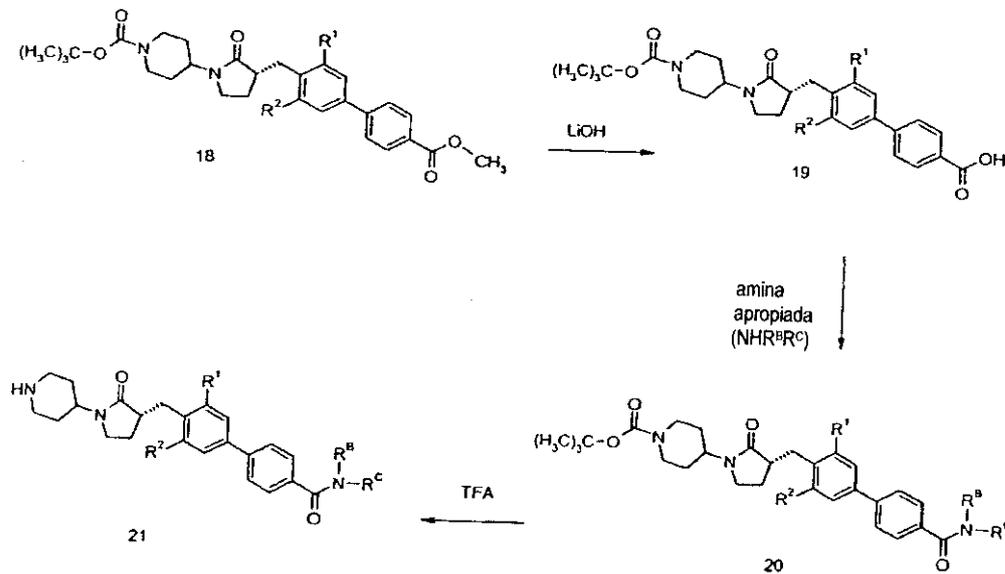
Esquema C



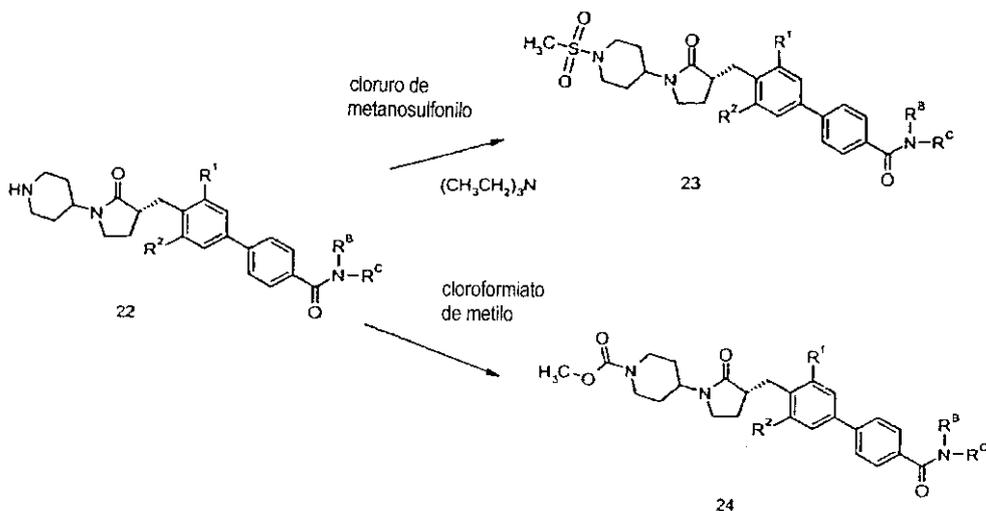
Esquema D



Esquema E



Esquema F

**Preparación 1**

2,6-dicloro-4-hidroxi-benzaldehído

5 Se disuelve 3,5-diclorofenol (1 kg, 6,13 mol) en 3 l de dimetilformamida (DMF) y se enfría a 0°C. Se añade imidazol (918,74 g, 6,75 mol) y seguidamente cloruro de t-butildimetilsililo (1017,13 kg, 6,75 mol). Se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 15 min. Se vierte en agua (6 l) y se somete a extracción con éter (4 l). La capa orgánica se lava 2 veces con agua, solución acuosa de cloruro de litio al 10% y luego con salmuera antes de secar sobre sulfato sódico. Se filtra y se concentra en vacío, obteniéndose t-butil-(3,5-dicloro-fenoxi)-dimetil-silano (1700 g) como un aceite,

10 Se disuelve t-butil-(3,5-dicloro-fenoxi)-dimetil-silano (425 g, 1,5 mol) en 4 l de tetrahidrofurano seco y se enfría a -68°C. Se añaden lentamente 1,1 equivalentes de s-butil litio (103,1 g, 1,61 mol) a -68°C (aprox. 1,75 h). Terminada la adición se agita la mezcla de reacción a -70°C durante 30 min. Se añade dimetilformamida (168,5 g, 2,3 mol) y se agita la mezcla de reacción a -70°C durante 1 h. Se añade HCl 1M en agua (3,5 l) y se deja que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente,

15 Se vierte la mezcla de reacción en éter y se lava con agua, luego con salmuera. Se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío a un sólido naranja. Se tritura con diclorometano frío y se filtra, recuperándose 250 g (80%) de un sólido amarillo pálido.

Preparación 2

20 2,6-dicloro-4-benciloxi-benzaldehído

25 Se combinan 2,6-dicloro-4-hidroxi-benzaldehído (120 g, 628,24 mmol) y carbonato potásico (173,65 g, 1256,5 mmol) en 900 ml de dimetilformamida y se trata con yodometano (107 g, 753,9 mmol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se separan los sólidos por filtración y se vierte en 6 l de agua. Se filtran los sólidos, se lava varias veces con agua, se seca al aire y se disuelve en acetato de etilo. Se lava con agua y seguidamente con salmuera, luego se seca sobre sulfato sódico. Se filtra y se concentra a un volumen de aprox. 100 ml, comenzando entonces el sólido a aparecer. Se filtra y se concentra el filtrado para obtener una segunda cosecha. Se lava con hexano, se combinan todos los sólidos y se secan en vacío, obteniéndose 112,3 g de un sonido blancuzco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,41 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

Preparación 3

30 2,6-dicloro-4-benciloxi-benzaldehído

35 Se trata 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 l de dimetilformamida con bromuro de bencilo (268,64 g, 1,57 mol). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se separan los sólidos por filtración y se vierte en 12 l de agua. Se elimina el sólido por filtración, se lava varias veces con agua, se seca al aire y se disuelve en acetato de etilo. Se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra en vacío a aprox 1,5 l. Se deja en reposo durante la noche. El sólido se lava con una mínima cantidad de hexano y se seca en vacío. Se concentra el filtrado en vacío y se tritura con hexano, obteniéndose una segunda cosecha de producto que cuando se combina con la primera cosecha totaliza 245 g de cristales blancos. Se repite, obteniéndose una tercera cosecha de 80 g como un polvo castaño claro

(rendimiento global 88%). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,26 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 7,28 (s, 2H), 5,25 (s, 2H).

Preparación 4

(2,6-dicloro-4-metoxi-fenil)-metanol

5 2,6-dicloro-4-metoxi-benzaldehído (112 g, 546 mmol) se pone en suspensión en 1500 ml de etanol y se enfría en baño de hielo a 7°C. Se añade borohidruro sódico (20,67 546 mmol) en porciones obteniéndose una solución. Se retira del baño de hielo y se agita durante 2 h. Se añade con cuidado la mezcla de reacción a solución saturada de cloruro amónico (aprox. 4 l) y se agita hasta enfriar completamente. Se somete a extracción con diclorometano (3 x 1 l) y la combinación de los extractos orgánicos se seca sobre sulfato sódico. Se filtra y se concentra en vacío, obteniéndose 113 g de un sólido castaño. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,86 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,07 (s, 1H).

Preparación 5

(2,6-dicloro-4-benciloxi-fenil)-metanol.

El compuesto del título se prepara esencialmente por el procedimiento de la Preparación 4. RMN (DMSO- d_6) 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).

15 Preparación 6

2-bromometil-1,3-dicloro-5-metoxi-benceno

20 Se disuelve (2,6-dicloro-4-benciloxi-fenil)-metanol (113 g, 545,76 mmol) en 1200 ml de THF seco y se enfría a 0°C bajo nitrógeno. Se añade PBr_3 (59,1 g, 218,3 mmol) bajo nitrógeno y se agita a 0°C durante 30 min. Se vierte en solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se somete a extracción con EtOAc. Se seca y se concentra en vacío, obteniéndose 129,4 de producto como un sólido blancuzco. RMN (CDCl_3) δ 6,88 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

Preparación 7

2-bromometil-1,3-dicloro-5-benciloxi-benceno

El compuesto del título se prepara esencialmente por el procedimiento de la Preparación 6 con un rendimiento de 89%. EM ES (m/z): 347 (M+1).

25 Preparación 8

(R)-4-bencil-3-pent-4-enoil-oxazolidin-2-ona

30 Se purga con nitrógeno durante 20 min un matraz de 3 bocas de fondo redondo, de 12 l, equipado con agitador mecánico, sonda para temperatura interna/entrada de N_2 y embudo de adición de 1 l y luego se añade (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (250 g, 1,41 mol). Se diluye con tetrahidrofurano (THF) y se enfría en baño de hielo seco/acetona hasta que la temperatura interna es de -74°C. A través de una cánula se pasa al embudo de adición una solución de n-butil litio 1,6 M en hexanos (970 ml, 1,552 mol) y se añade a la solución de oxazolidinona a una velocidad tal que la temperatura interna no sea superior a -65°C. Finalizada la adición, la mezcla de reacción se agita durante 30 min en el baño de enfriamiento. Se transfiere cloruro de 4-pentanoilo (175 ml, 1,585 mol) al embudo de adición y se añade a gotas a la solución de aniónica lo largo de 25 min. La mezcla de reacción se agita durante 45 min en el baño de enfriamiento. Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla de reacción durante 18 h a medida que alcanza lentamente la temperatura ambiente. Se diluye la mezcla con solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (1,5 l) y dietil éter (1 l). Se separan las capas y la fase orgánica se lava con agua (2 x 1 l), luego con salmuera (1l). Se somete a extracción con éter (1 l) la combinación de los lavados acuosos. Se seca sobre sulfato magnésico anhidro la combinación de las fases orgánicas, se filtra y se concentra a 300 g de un aceite castaño claro. Se purifica este material por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo, obteniéndose 345 g (94,5%) de un aceite transparente amarillo.

Preparación 9

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

45 Se agita una mezcla de (R)-4-bencil-3-pent-4-enoil-oxazolidin-2-ona (345 g, 1,33 mol) y THF (1,8 l) en un matraz de 3 bocas de fondo redondo, de 12 l, con sonda para medir la temperatura interna/entrada de nitrógeno y embudo de adición, bajo atmósfera de nitrógeno y se enfría a -75°C. Se transfiere LiHMDS 1 M (1,6 l) al embudo de adición y se añade a una velocidad tal que la temperatura interna no esté por encima de -60°C. Finalizada la adición, se deja la mezcla de reacción en agitación a -25°C durante 30 min, luego se enfría a aproximadamente -60°C. En este momento se añade 2-bromometil-1,3-dicloro-5-benciloxi-benceno sólido en porciones a lo largo de 5 min. Finalizada la adición, se pasa el recipiente de reacción a un baño de acetona a -10°C y la temperatura interna se mantiene por debajo de 10°C durante 1 h. La mezcla se enfría a 0°C y luego se apaga con 2 l de ácido clorhídrico acuoso 1 N. Se pasa la mezcla de reacción a un embudo separador de 22 l y se diluye con 2,5 l de agua y 2 l de éter. Se separan las

capas y la capa acuosa se somete a extracción con éter. La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se concentra a 800 g de un aceite espeso. Se purifica por cromatografía en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo, obteniéndose 597 g (86%) de un aceite incoloro.

Preparación 10

5

(R)-4-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-4-oxo-butiraldehído

Se enfría una mezcla de (R)-4-bencil-3-[(S)-2-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-pent-4-enoil]oxazolidin-2-ona (100 g, 190,68 mmol) y diclorometano (800 ml) a -74°C . Se hace burbujear ozono, producido mediante el generador A-113 de ozono a una velocidad de 75% a través de la mezcla de reacción por aire portador a una velocidad de 5 CFM hasta que la solución adquiere un color azul (aprox. 3 h). Se añade trifenilfosfina (60 g, 228,8 mmol) como solución en 200 ml de diclorometano y se agita la mezcla de reacción mientras que alcanza la temperatura de reacción durante la noche. La solución se concentra en vacío y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 20-50% de acetato de etilo en hexanos, obteniéndose 82,1 g (82%) del producto como una espuma blanca: EM (m/z): 526 (M+).

15 Procedimiento alternativo para obtener (R)-4-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-4-oxo-butiraldehído

Se trata una mezcla de (R)-4-bencil-3-[(S)-2-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-pent-4-enoil]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 añade peryodato sódico (1,17 g, 5,5 mmol) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se apaga con agua y se somete a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución acuosa 1 N de tiosulfato sódico y luego con salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra en vacío. El material en bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo eluyendo el producto puro. Se concentran en vacío las fracciones que contienen producto, obteniéndose 0,48 g (40%) del producto deseado. EM (m/z): 526 (M+).

25 Preparación 11

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

Se agita una mezcla de (R)-4-bencil-3-pent-4-enoil-oxazolidin-2-ona (5,0 g, 19,3 mmol) y tetrahidrofurano (75 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml a -75°C . Se transfiere al matraz mediante una jeringa LDA 2 M (14,5 ml) y se añade a una velocidad tal que la temperatura interna no esté por encima de -60°C . Finalizada la adición, se deja en agitación la mezcla de reacción a -25°C durante 30 min, luego se enfría a aprox. -60°C . En este momento se añade una solución de 2-bromometil-1,3-dicloro-5-metoxi-benceno (7,76 g, 28,96 mmol) en THF (25 ml). Finalizada la adición, se deja que el recipiente de reacción se caliente lentamente a 0°C y la temperatura interna de reacción se mantiene a 0°C durante 4 h. La reacción se apaga con 30 ml de ácido clorhídrico acuoso 1 N. La mezcla se pasa a un embudo separador de 500 ml y se diluye con 100 ml de agua y 100 ml de éter. Se separan las capas y la capa acuosa se somete a extracción con éter. La capa orgánica combinada se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite espeso. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo, obteniéndose 6,65 g (76%) de un aceite amarillo pálido.

Preparación 12

40 (R)-4-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-metoxi-2,6-dicloro-bencil)-4-oxo-butiraldehído

Se trata una mezcla de (R)-4-bencil-3-[(S)-2-(4-metoxi-2,6-dicloro-bencil)-pent-4-enoil]oxazolidin-2-ona (6,65 g, 14,87 mmol), tetrahidrofurano (140 ml) y agua (45 ml) con tetróxido de osmio al 2,5% en t-butanol (376 ml, 1,487 mmol). Se añade peryodato sódico (9,54 g, 44,63 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 4 h a temperatura ambiente. Se apaga la reacción con agua y se somete a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución acuosa 1 N de tiosulfato sódico, luego salmuera. La capa orgánica se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra en vacío. El material en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo eluyendo el producto puro. Se concentran en vacío las fracciones que contienen producto, obteniéndose 3,35 g (49%) del producto deseado. EM (m, z): 451 (M+).

Preparación 13

50 Éster t-butílico del ácido 4-[(R)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Se trata una solución de (R)-4-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-4-oxo-butiraldehído (Preparación 10) (4,0 g, 7,6 mmol) y 4-amino-1N-Boc-piperidina (1,5 g, 7,6 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) con ácido acético (0,4 ml, 7,6 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trata con triacetoxiborohidruro sódico (3,2 g, 15 mmol) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se apaga la reacción con agua y se separa la capa orgánica. La capa orgánica se lava con salmuera, se

seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se elimina el disolvente. El producto en bruto se purifica por cromatografía en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo eluyendo el producto puro. Se elimina el disolvente, obteniéndose 2,35 g (58%) del producto deseado. EM (m/e): 555 ($M+Na^+$).

Preparación 14

5 Éster t-butílico del ácido 4-[(R)-3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

Se trata una solución de éster t-butílico del ácido 4-[(R)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico (Preparación 13) (2,2 g, 4,1 mmol) en EtOAc (50 ml) con hidróxido de paladio sobre carbón (0,1 g). La solución se purga con hidrógeno y la mezcla de reacción se agita durante la noche bajo hidrógeno a 1 atm. La mezcla de reacción se filtra a través de celita para eliminar el catalizador. Se elimina el disolvente, obteniéndose 1,6 g (87%) del producto deseado. EM (m/e): 441 ($M-1$).

Preparación 15

Éster t-butílico del ácido 4-[(R)-3-(2,6-dicloro-4-trifluorometanosulfoniloxi-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

15 Se enfría una solución de éster t-butílico del ácido 4-[(R)-3-(2,6-dicloro-4-trifluorometanosulfoniloxi-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico (Preparación 14) (1,5 g, 3,3 mmol) en piridina (15 ml) a 0°C y se trata con anhídrido trifluorometanosulfónico (0,8 ml, 4,9 mmol). Se deja que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente, Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, se apaga la reacción con HCl 1 N y se somete a extracción con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se filtra. Se elimina el disolvente, obteniéndose 1,6 g (86%) del producto deseado. EM (m/e): 597 ($M+Na^+$).

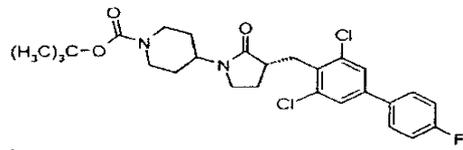
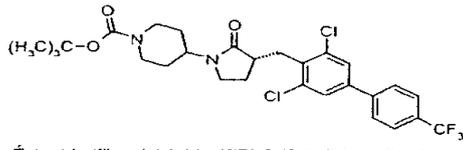
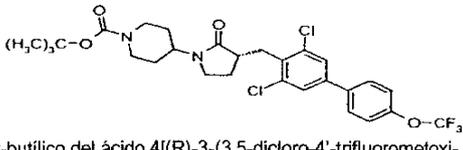
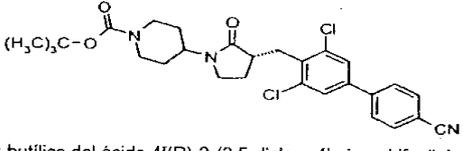
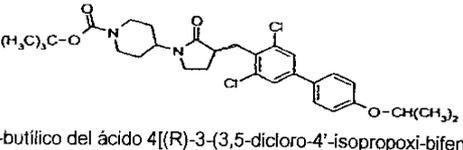
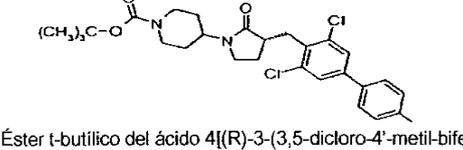
Preparación 16

20 Éster t-butílico del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4-metoxicarbonil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

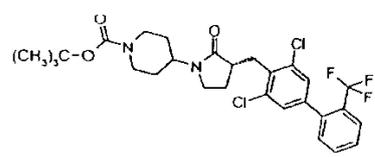
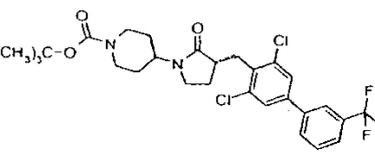
25 Se trata una solución de éster t-butílico del ácido 4-[(R)-3-(2,6-dicloro-4-trifluorometanosulfoniloxi-bencil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico (Preparación 15) (0,5 g, 0,9 mmol), ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (0,31 g, 1,7 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,1 g, 0,1 mmol) en DME (5 ml) con solución acuosa 2 M de K_2CO_3 (1,3 ml), se calienta la mezcla de reacción a 80°C y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se enfría y luego se apaga con HCl 1 N. Se somete a extracción con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se filtra. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc eluyendo el producto en bruto. Se elimina el disolvente, obteniéndose 0,43 g (88%) del producto deseado. EM (m/e): 583 ($M+Na^+$).

30

Tabla 1. Las Preparaciones de la Tabla 1 se preparan esencialmente como se describe en la Preparación 16, excepto que el ácido 4-metoxicarbonilnilborónico es reemplazado por el reactivo de la columna 3.

Preparación	Estructura y nombre	Reactivo	Exp. masas
17	 <p>Éster t-butílico del ácido 4((R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluorobifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il)piperidin-1-carboxílico</p>	Ácido 4-fluorofenilborónico	EM (m/z): 421 (M-BOC ⁺)
18	 <p>Éster t-butílico del ácido 4((R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometilbifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il)piperidin-1-carboxílico</p>	Ácido 4-(trifluoro-metil)fenilborónico	EM m/z): 471 (M-BOC ⁺)
19	 <p>Éster t-butílico del ácido 4((R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometoxibifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il)piperidin-1-carboxílico</p>	Ácido 4-/trifluoro-metxi)fenilborónico	EM (m/z): 487 (M-BOC ⁺)
20	 <p>Éster t-butílico del ácido 4((R)-3-(3,5-dicloro-4'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il)piperidin-1-carboxílico</p>	Ácido 4-ciano-fenilborónico	EM (m/z): 428 (M-BOC ⁺)
21	 <p>éster t-butílico del ácido 4((R)-3-(3,5-dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il)piperidin-1-carboxílico</p>	Ácido 4-isopropoxi-fenilborónico	EM (m/z): 461 (M-BOC ⁺)
22	 <p>Éster t-butílico del ácido 4((R)-3-(3,5-dicloro-4'-metil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il)piperidin-1-carboxílico</p>	Ácido 4-metilborónico	MS (m/z): 418 (M-BOC ⁺)

(continuación)

Preparación	Estructura y nombre	Reactivo	Espt. Masas
23	 <p>Éster t-butílico del ácido 4[(R)-3-(3,5-dicloro-2'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>	2- Acido trifluoro metilboránico	EM (m/z): 428 (M-BOC ⁺)
24	 <p>Éster t-butílico del ácido 4[(R)-3-(3,5-dicloro-3'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>	3- Acido trifluoro metilboránico	EM m/z): 428 (M-BOC ⁺)

Preparación 25

Éster t-butílico del ácido 4-[(R)-3-(4'-carboxi-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

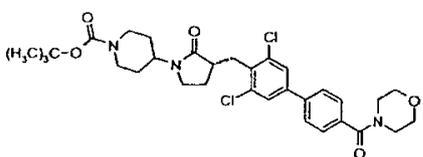
- 5 Se trata una solución de éster t-butílico del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4-metoxicarbonil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico (Preparación 16) (0,4 g, 0,7 mmol) en THF (5 ml) con LiOH acuoso 1 N (3,6 ml). Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se apaga la mezcla de reacción con HCl 1 N y se somete a extracción con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. Se elimina el disolvente, obteniéndose 0,37 g (96%) del producto deseado. EM (m/e): 563 (Me+Na⁺).

10 **Preparación 26**

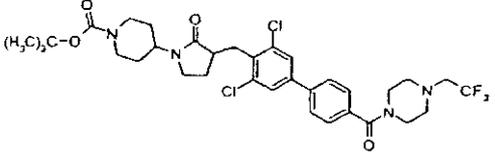
Éster t-butílico del ácido 4-[(R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

- 15 Se agita una solución de éster t-butílico del ácido 4-[(R)-3-(4'-carboxi-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico (Preparación 25) (0,1 g, 0,18 mmol), hidrocloreto de 4-(trifluorometil)piperidina (42 mg, 0,22 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (73 mg, 0,22 mmol) y 4-metilmorfolina (0,08 ml, 0,73 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) a temperatura ambiente durante 6 h. Se apaga la reacción con HCl 1 N y se somete a extracción con EtOAc. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc eluyendo el producto puro. Se elimina el disolvente obteniéndose 0,10 g (80%) del producto deseado. EM (m/e): 582 (M-BOC⁺).

- 20 **Tabla 2.** Las Preparaciones de la Tabla 2 se obtienen esencialmente como se describe en la Preparación 26 excepto que el hidrocloreto de 4-(trifluorometil)piperidina es reemplazado por el reactivo que se indica en la columna 3.

Preparación	Estructura y nombre	Reactivo	Espt. masas
27	 <p>Éster t-butílico del ácido 4[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-morfolina-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>	Morfolina	EM (m/z): 516 (M-BOC ⁺)

(Continuación)

Preparación	Estructura y nombre	Reactivo	Espt. masas
28	 <p>Éster t-butílico del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>	Ácido 1-(2,2,2-trifluoroetil)-piperazin-trifluoroacético*	EM (m/z): 597 (M-BOC ⁺)
* Journal of Organic Chemistry, vol. 31, nº. 11, pág. 3867 (1966)			

Preparación 29

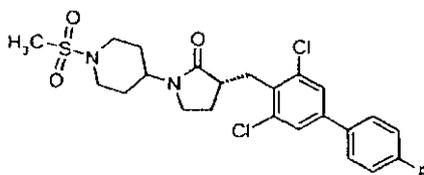
Trifluoroacetato de R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona

- 5 Se trata una solución de éster t-butílico del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-ilmetil)-2-oxopirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico (Preparación 17) (0,85 g, 0,18 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) con ácido trifluoroacético (2 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra en vacío. El producto en bruto se purifica en una columna SCX usando NH₄ 2 M en MeOH eluyendo el producto puro. Se elimina el disolvente, obteniéndose 0,59 g (85%) de producto. EM (m/e): 521 (M+1).
- 10 **Tabla 3.** Las Preparaciones de la Tabla 3 se preparan esencialmente como se describe en la Preparación 29 excepto que el éster t-butílico del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico es reemplazado por la Preparación indicada en la columna 3.

Preparación	Estructura y nombre	Preparación de reactivo	Espectro de masas
30	Trifluoroacetato de (R)-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	26	EM (m/z): 582 (M+1)
31	Trifluoroacetato de (R)-[3,5-dicloro-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	27	EM (m/z): 516 (M+1)
32	(R)-[3,5-dicloro-4'-[4-(2,2,2-(trifluoroetil)-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	28	EM (m/z): 597 (M+1)
33	Trifluoroacetato de (R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	19	EM (m/z): 487 (M+1)

(Continuación)

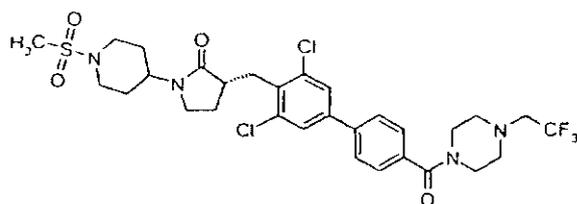
Preparación	Estructura y nombre	Preparación de reactivo	Espectro de masas
34	Trifluoroacetato de (R)-3-(3,5-dicloro-4'-ciano-bifenil-4-il-metil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	20	EM (m/z): 428 (M+1)
35	Trifluoroacetato de (R)-3-(3,5-dicloro-4'-isopropil-bifenil-4-il-metil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	21	EM (m/z): 461 (M+1)
36	Trifluoroacetato de (R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-il-metil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	18	MS (m/z): 471 (M+1)
37	Trifluoroacetato de (R)-3-(3,5-dicloro-4'-metil-bifenil-4-il-metil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	22	EM (m/z): 418 (M+1)
38	Trifluoroacetato de (R)-3-(3,5-dicloro-2'-trifluorometil-bifenil-4-il-metil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	23	EM (m/z): 428 (M+1)
39	Trifluoroacetato de (R)-3-(3,5-dicloro-3'-trifluorometil-bifenil-4-il-metil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	24	EM (m/z): 428 (M+1)

Ejemplo 1. (R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-pirrolidin-2-ona

5 Se trata una solución de trifluoroacetato de (R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona (Preparación 29) (0,10 g, 0,19 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) con cloruro de metanosulfonylo (0,02 ml, 0,28 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apaga con HCl 1 N y se somete a extracción con Et_2O . La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO_4 y se filtra. Se elimina el disolvente, obteniéndose 0,07 g (73%) de producto. EM (m/e): 500 (M+1).

10 Ejemplo 2.

3-(3,5-dicloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil)-1-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-pirrolidin-2-ona

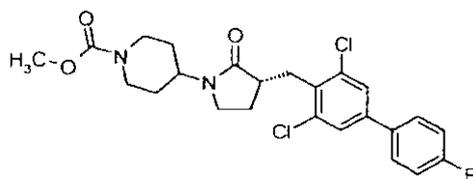


15 El Ejemplo 2 se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 1 excepto que se usa (R)-3-{dicloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il)-pirrolidin-2-ona (Preparación 28). EM (m/e):

675 (M+1).

Ejemplo 3

Éster metílico del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico



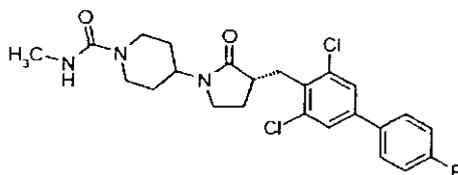
5 Se trata una solución de trifluoroacetato de (R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona (Preparación 29) (0,10 g, 0,19 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) con cloroformiato de metilo (0,03 ml, 0,36 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se apaga con HCl 1N y se somete a extracción con Et₂O. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. Se elimina el disolvente, obteniéndose 0,085 g (74%) de producto. EM (m/e): 479 (M+1).

10 **Tabla 4** . Las Preparaciones de la Tabla 4 se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 3 excepto que el trifluoroacetato de (R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona es reemplazado por la Preparación indicada en la columna 3.

Ejemplo de Preparación	Estructura y nombre	Preparación de reactivo	Espectro de masas
4	<p>Éster metílico del ácido 4-[(R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>	30	EM m/z): 640 (M+1)

Ejemplo de Preparación	Estructura y nombre	Preparación de reactivo	Espectro de masas
Preparation 5a	<p>Éster metílico del ácido 4-[(R)-3-[3,5-dicloro-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>	31	EM (m/z): 574 (M+1)

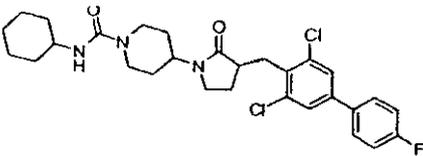
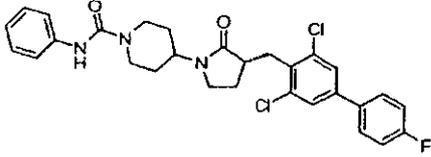
15 **Ejemplo 6**. Metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

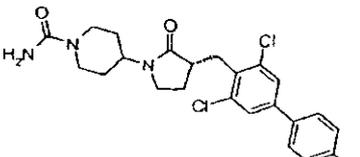
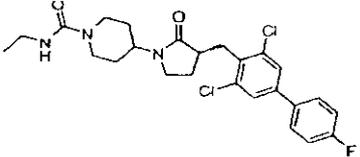


20 Se trata una solución de trifluoroacetato de (R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona (Preparación 29) (0,10 g, 0,19 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) con isocianato de metilo (21 mg, 0,36 mmol) y trietilamina (0,07 ml, 0,48 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se apaga la reacción

con HCl 1 N y se somete a extracción con Et₂O. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc eluyendo el producto puro. Se elimina el disolvente, obteniéndose 0,097 g (84%) de producto. EM (m/e): 478 (M+1).

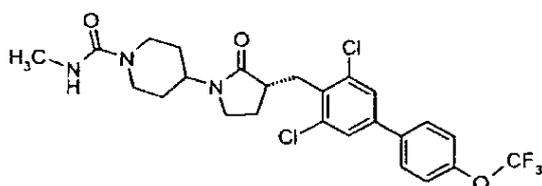
5 **Tabla 5.** Los Ejemplos de la Tabla 5 se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 6 excepto que el isocianato de metilo es reemplazado por el reactivo indicado en la columna 3.

Ejemplo	Estructura y nombre	Reactivo	Espectro de masas
7	 <p>Ciclohexilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>	Ciclohexil-isocianato	EM (m/z): 546 (M+1)
8	 <p>Fenilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>	Fenilisocianato	EM (m/z): 540 (M+1)

Ejemplo	Estructura y nombre	Reactivo	Espt de masas
9	 <p>4-[3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carbamida</p>	Trimetilsilil isocianato	EM (m/z): 465 (M+1)
10	 <p>Etilamida del ácido 4-[3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>	Etilisocianato	EM (m/z): 493 (M+1)

Ejemplo 11

Metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico

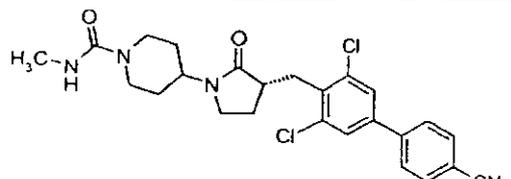
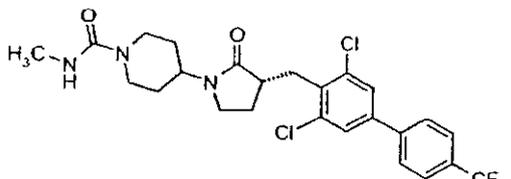
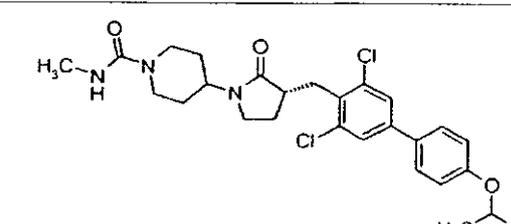
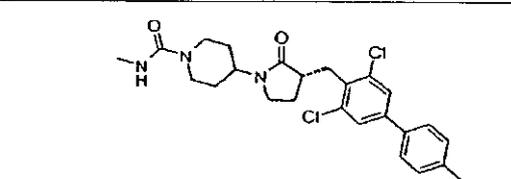
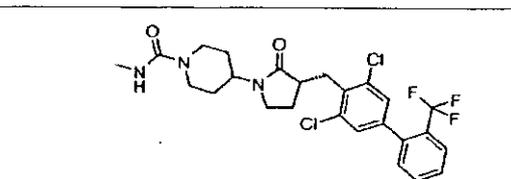


10

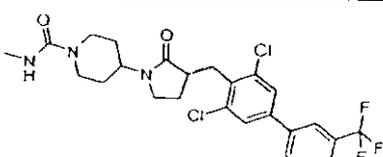
Se trata una solución de trifluoroacetato de (R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona (Preparación 33) (85 mg, 0,17 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) con isocianato de metilo (11 mg, 0,19 mmol).

Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se apaga con HCl 1 N y la mezcla se somete a extracción con Et₂O. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna usando hexanos:EtOAc eluyendo el producto puro. Se elimina el disolvente, obteniéndose 0,035 g (37%) de producto. EM (m/e): 544 (M+1).

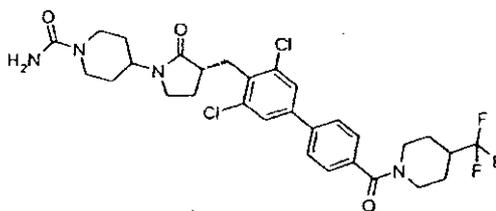
5 **Tabla 6.** Los Ejemplos de la Tabla se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 1, excepto que el trifluoroacetato de (R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona es reemplazado por la Preparación indicada en la columna 3.

Exemple	Estructura y nombre	Reagent Preparation	Espt. Masas
12	 <p>Metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>	34	EM (m/z): 485 (M+1)
13	 <p>Metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>	36	EM (m/z): 540 (M+1)
14	 <p>Metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>	35	EM (m/z): 518 (M+1)
15	 <p>Metilamida del ácido 4-[3-(3,5-dicloro-4'-metil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>	37	EM (m/z): 475 (M+1)
16	 <p>Metilamida del ácido 4-[3-(3,5-dicloro-2'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>	38	EM (m/z): 529 (M+1)

(Continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre	Preparación de reactivo	Espectro de masas
17	 <p>Metilamida del ácido 4-[3-(3,5-dicloro-3'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>	39	EM (m/z): 529 (M+1)

Ejemplo 18. Metilamida del ácido (R)-4-[3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico



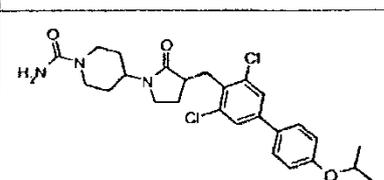
5

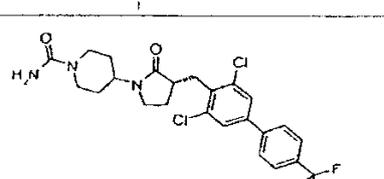
Se trata una solución de trifluoroacetato de (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil)-piperidin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona (Preparación 30) (112 mg, 0,16 mmol) y carbonato potásico (40 mg, 0,32 mmol) en acetona (5 ml) con isocianato de trimetilsililo (30 mg, 0,24 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se apaga la reacción con HCl 1N y se somete la mezcla de reacción a extracción con Et₂O. La capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄ y se filtra. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos:EtOAc eluyendo el producto puro. Se elimina el disolvente, obteniéndose 0,038 g (38%) de producto. EM (m/e): 626 (M+1).

10

Tabla 7. Los Ejemplos de la Tabla 7 se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 18, excepto que el trifluoroacetato de (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona es reemplazado por la Preparación indicada en la columna 3.

15

Ejemplo	Estructura	Preparación de reactivo	Datos físicos
19	 <p>Metilamida del ácido 4-[3-(3,5-dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>	35 Trifluoroacetato de (R)-3-(3,5-dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	EM (m/z): 504 (M+1)

Ejemplo	Estructura	Preparación de reactivo	Datos físicos ¹
20	 <p>Metilamida del ácido 4-[3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico</p>	36 Trifluoroacetato de (R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-piperidin-4-il-pirrolidin-2-ona	EM (m/z): 514 (M+1)

En la sección siguiente se describen ensayos enzimáticos y funcionales que son útiles para evaluar los compuestos

de la invención.

Ensayo con enzima 11-β-HSD de tipo 1

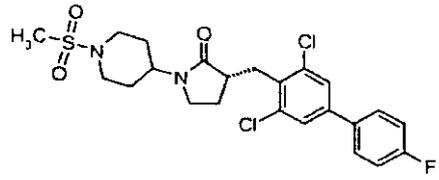
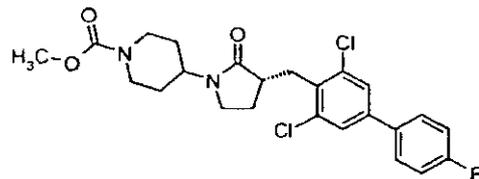
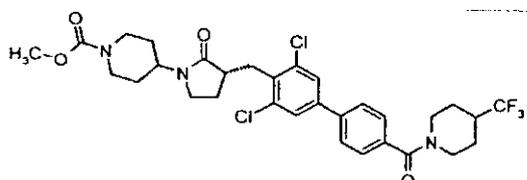
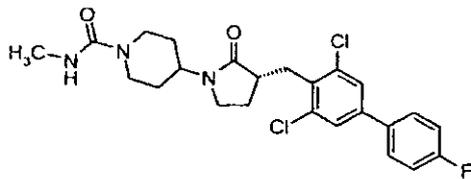
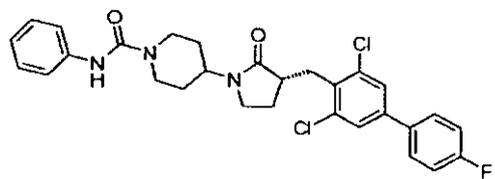
La actividad de 11β-HSD de tipo 1 se mide analizando la producción de NADPH por ensayo de fluorescencia. Los compuestos sólidos se disuelven en DMSO a una concentración de 10 mM. Luego se transfieren 20 microlitros de cada uno a una columna de una placa Nunc de polipropileno de 96 pocillos en la que se diluyen 50 veces y seguidamente se titulan por duplicado 10 veces a través de la placa con DMSO adicional usando un sistema automatizado Tecan Genesis 200. Las placas se pasan luego a un sistema Tecan Freedom 200 con una cabeza anexa Tecan Temo de 96 pocillos y un lector de placas Ultra 384. Los reactivos son suministrados en placas Nunc de polipropileno de 96 pocillos y se suministran individualmente en placas de ensayo negras Molecular Devices High Efficiency de 96 pocillos (40 μl/pocillo de capacidad) de la siguiente manera: 9 μl/pocillo de sustrato (22 mM de NADP, 55 μM de Cortisol, 10 mM de Tris, 0,25% de Prionex, 0,1% de Triton X 100), 3 μl/pocillo de agua a pocillos de compuesto o 3 μl a pocillos de control y patrón, 6 μl/pocillo de enzima recombinante humana 11β-HSD de tipo 1, 2 μl/pocillo de diluciones de compuesto. Para el cálculo final del porcentaje de inhibición se añaden unas series de pocillos que representan un mínimo y un máximo de ensayos: una serie que contiene sustrato con carbenoxolona 667 μM (fondo) y otra que contiene sustrato y enzima sin compuesto (señal máxima). La concentración final de DMSO es de 0,5% para todos los compuestos, controles y patrones. Las placas se ponen luego en un dispositivo de sacudidas mediante el brazo robótico del Tecan durante 15 s antes de cubrirlas y apilarlas durante un tiempo de incubación de tres h a temperatura ambiente. Finalizada esta incubación, el brazo robótico del Tecan saca individualmente del rimero cada placa y las coloca en una posición para añadir 5 μl/pocillo de una solución 250 μM de carbenoxolona para parar la reacción enzimática. Las placas se sacuden luego una vez más durante 15 s y luego se ponen en un lector de microplacas Ultra 384 (355EX/460EM) para detectar la fluorescencia de NADPH.

Los compuestos de la invención se pueden ensayar también en cuanto a su selectividad frente a 11-βHSD2 en un ensayo similar al descrito para 11-βHSD1, pero usando la enzima 11-βHSD2. El ensayo usando la enzima 11-βHSD2 se puede realizar por los procedimientos descritos aquí y suplementados por procedimientos conocidos en la técnica.

Ensayo de células humanas aórticas de músculo liso

Se cultivan en medio de cultivo al 5% de FBS células primarias humanas aórticas de músculo liso hasta un número de pases de 6, luego se sedimentan por centrifugación y se vuelven a poner en suspensión a una densidad de 9×10^4 células/ml en medio de ensayo de 0,5% de FBS que contiene 12 ng/ml de hTNFα para inducir la expresión de 11β-HSD1. Las células se siembran en placas de ensayo de cultivos de 96 pocillos a 100 μl/pocillo (9×10^3 células/pocillo) y se incuban a 37°C durante 48 horas en atmósfera con 5% de CO₂. Después de la inducción, se incuban las células durante 4 horas a 37°C, 5% de CO₂, en medio de ensayo que contiene compuestos de ensayo, luego se trata con 10 μl/pocillo de cortisona 10 μM solubilizada en medio de ensayo y se incuban durante 16 horas a 37°C y 5% de CO₂. El medio de cada pocillo se transfiere a una placa para posterior análisis de cortisol usando un inmunoensayo competitivo de resonancia de fluorescencia resuelto en el tiempo. En solución, un conjugado de alofocianina (APC)-cortisol y analito de cortisol libre compiten por la unión a complejo de anticuerpo anticortisol de ratón/IgG Europio (Eu)-antirratón. Niveles más altos de cortisol libre dan por resultado la transferencia decreciente de energía desde el Europio-IgG al complejo de APC-cortisol, dando por resultado menos fluorescencia de APC. Las intensidades fluorescentes para Europio y APC se miden usando un LJI Analyst AD. La excitación de Europio y APC se mide usando excitación a 360 nm y 615 nm y filtros de emisión a 615 nm y 650 nm respectivamente. Los parámetros de tiempo resuelto para Europio fueron un tiempo de integración de 1000 μs con una demora de 200 μs. Los parámetros de ASPC se fijaron a un tiempo de integración de 150 μs con una demora de 50 μs. Las intensidades fluorescentes medidas para APC se modifican dividiendo por la fluorescencia de Eu (APC/Eu). Esta relación se usa luego para determinar por interpolación la concentración de cortisol desconocida usando una curva patrón de cortisol ajustada con una ecuación logística de 4 parámetros. Estas concentraciones se usan luego para determinar la actividad del compuesto trazando la concentración frente al porcentaje de inhibición, ajustando con una curva de 4 parámetros y registrando la CI₅₀.

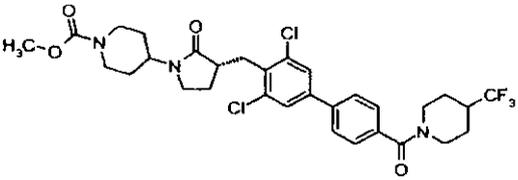
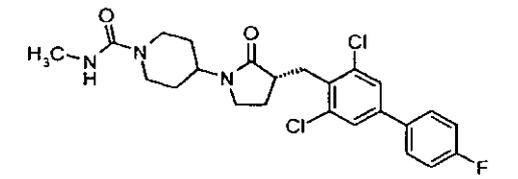
Todos los ejemplos descritos aquí demuestran la actividad en el ensayo de células de músculo liso aórticas humanas con una CI₅₀ de menos de 300 nM. Los datos para compuestos en el ensayo de células de músculo liso aórticas humanas se dan seguidamente.

Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
1		85
3		84.5
4		231
6		73
8		159

Ensayo agudo in vivo de la conversión de cortisona

En general, los compuestos se administran oralmente en ratones, los ratones se provocan con una inyección subcutánea de cortisona en un momento fijado después de la inyección del compuesto y un cierto tiempo después se recoge la sangre de cada animal. Se aísla luego el suero separado y se analizan los niveles de cortisona y cortisol por CL-EM/EM; seguidamente se calcula el cortisol medio y la inhibición media para cada grupo de administración. Específicamente, se obtienen los ratones macho C57BL/6 de Harlan Sprague Dawley, de un peso medio de 25 g. Los pesos exactos se toman después de la llegada y luego los ratones se dividen aleatoriamente en grupos de pesos similares. Los compuestos se preparan en 1% p/p de HEC, 0,25% p/p de polisorbato 80, 0,05 p/p de antiespumante Dow Corning n°. 1510-US a dosis diversas basadas en un peso medio supuesto de 25 g. Los compuestos se administran oralmente, a 200 µl por animal, y seguidamente se realiza una administración subcutánea, de 200 µl por animal, de 30 mg/kg de cortisona de 1 a 24 h después de administración de compuesto. A los 10 min tras la provocación con cortisona, se sacrificó cada animal durante 1 min en una cámara de CO₂ y seguidamente se extrajo sangre mediante punción cardíaca que se pasó a tubos separadores de suero. Una vez coagulada totalmente, se centrifugan los tubos a 2500 x g a 4°C durante 15 min, el suero se transfiere a pocillos de placas de 96 pocillos (Corning Inc., Costar n° 4410, tubos de pocillos, 1,2 ml, polipropileno) y las placas se congelan a -20°C hasta el análisis por CL-EM/EM. Para el análisis se descongelan las muestras de suero y se precipitan las proteínas por adición de acetonitrilo que contiene patrón interno de d4-cortisol. Las muestras se mezclan y centrifugan con vórtex. Se elimina el material sobrenadante y se seca en corriente de nitrógeno caliente. Se reconstituyen los extractos en metanol:agua (1:1) y se inyectan en el sistema de CL-EM/EM. Se ensayan los niveles de cortisona y cortisol por reacción selectiva al modo de control, a lo que sigue la ionización de ACPI positiva en un espectrofotómetro de masas de triple cuadrupolo.

Los datos para los compuestos del ensayo de agudo in vivo de la conversión de cortisona se muestran seguidamente.

Ejemplo	Estructura	% de inhibición después de 16 h (dosis de 10 mg/kg)
4		92
6		65

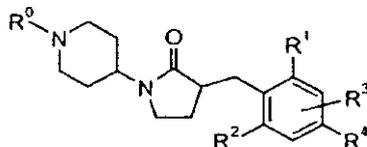
5 Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl y otros, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge y otros, *Pharmaceutical Salts*, Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 66, n.º. enero de 1977. Los compuestos de la presente invención preferiblemente se formulan como composiciones farmacéuticas que se administran por varias vías. Muy preferiblemente, tales composiciones son para administración oral. Tales composiciones farmacéuticas y procedimientos para prepararlas son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (A. Gennaro y otros, edit., 19ª ed., Mack Publishing Co., 1995).

10 La dosificación particular de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable requerida para constituir una cantidad eficaz de acuerdo con esta invención dependerá de las circunstancias particulares de las afecciones a tratar. Cuestiones tales como dosificación, vía de administración y frecuencia de las dosis serán decididas por el médico que atiende al paciente. Generalmente, los intervalos de dosificación aceptados y eficaces para administración oral o parenteral serán de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, que se traslada a aproximadamente de 6 mg a 600 mg y, más típicamente, entre 30 mg y 200 mg para pacientes humanos. Tales dosificaciones se administrarán a un paciente que necesita tratamiento de una a tres veces al día o tan frecuentemente como sea necesario para tratar eficazmente una enfermedad seleccionada entre las descritas aquí antes.

15 Un experto en la técnica de preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y el modo de administración apropiados dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o la afección a tratar, la etapa del trastorno o la afección y otras circunstancias relevantes. (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, Mack Publishing Co. (1990). Los compuestos aquí reivindicados se pueden administrar por una variedad de vías. Al efectuar el tratamiento de un paciente afectado por el desarrollo de los trastornos descritos aquí o que tiene el riesgo de desarrollarlos, se puede administrar de cualquier modo o forma un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable que haga biodisponible el compuesto en una cantidad eficaz, incluidas las vías oral y parenteral. Por ejemplo, los compuestos activos se pueden administrar rectalmente, oralmente, por inhalación o por las vías subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intranasal, nasal, ocular, tópica, sublingual, bucal u otras. La administración oral puede ser preferida para tratamiento de los trastornos descritos aquí. En los casos en que es imposible o no es preferida la administración oral, la composición se puede presentar en una forma adecuada para administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular.

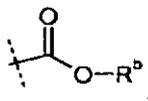
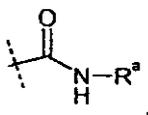
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto estructuralmente representado por la fórmula:

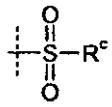


en la que

5 R^0 es



o



en las que la línea a trazos representa el punto de unión a la posición de R^0 .

10 R^a es -H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} o fenilo,

R^b es -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} o fenilo,

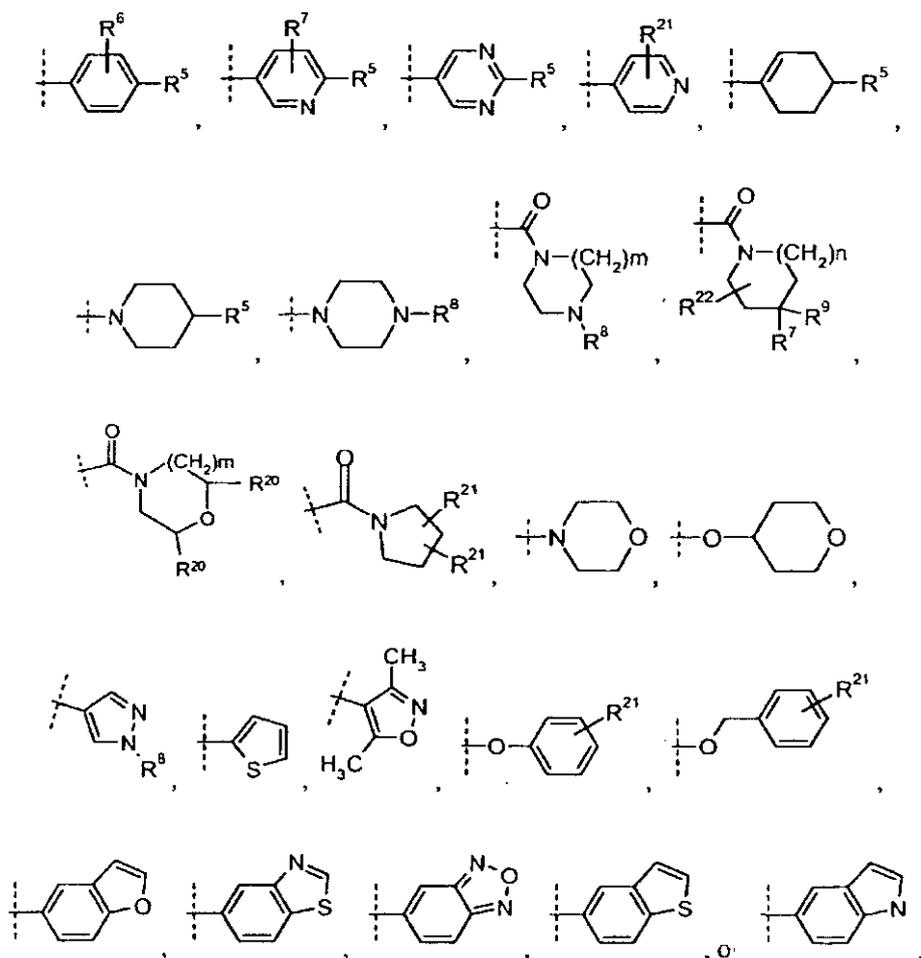
R^c es -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} o fenilo,

R^1 es -H, -halógeno, -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos) o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos),

15 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,

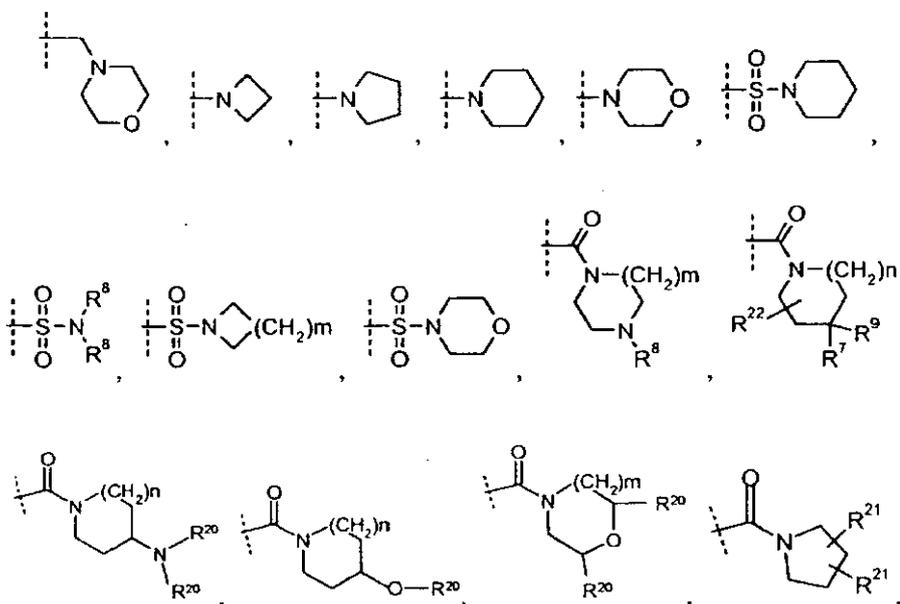
20 R^4 es -OH, -halógeno, -ciano, -alquilo C_{2-4} (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -SCF₃, -C(O)O-alquilo C_{1-4} , -O-CH₂-C(O)NH₂, -cicloalquilo C_{3-8} , -O-fenil-C(O)O-alquilo C_{1-4} , -CH₂-fenilo, -NHSO₂-alquilo C_{1-4} , -NHSO₂-fenil(R^{21})(R^{21}), -alquil C_{1-4} -C(O)N(R^{10})(R^{11}), -C(O)N(R^{10})(R^{11}),

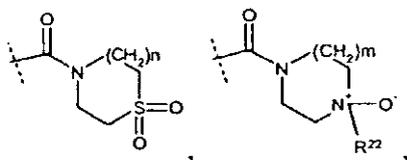


en las que la línea a trazos representa el punto de unión a la posición de R^4 en la fórmula I, siendo m 1, 2 o 3, siendo n 0, 1 o 2, y siendo " $(CH_2)_n$ " un enlace cuando n es 0;

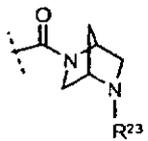
R^5 es

- 5 -H, -halógeno, -OH, -CN, -alquilo C_{2-4} (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo C_{1-4} , -C(O)-alquilo C_{1-4} , -O-alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -SO₂-alquilo C_{1-4} , -N(R^8)(R^8), -fenilo(R^{21})(R^{21}), -C(O)-NH-cicloalquilo C_{3-6} ,





o



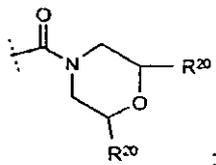
en las que la línea a trazos representa el punto de unión a la posición indicada por R⁵,

y en las que m es 1, 2 o 3,

siendo n 0, 1 o 2 y, cuando n es 0, "(CH₂)_n" es un enlace. R⁶ es

5 R⁶ es

-H, -halógeno, -CN, -alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -O-alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o



R⁷ es -H, -halógeno o -alquilo C₁₋₄ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

10 R⁸ es, independientemente cada vez que se presenta

-H, -halógeno, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -(C(O)alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)-cicloalquilo C₃₋₈, -S(O₂)-cicloalquilo C₃₋₈ o -S(O)₂-alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

R⁹ es -H o halógeno;

15 R¹⁰ y R¹¹ son, cada uno independientemente

-H o -alquilo C₁₋₄, o R¹⁰ y R¹¹ conjuntamente junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo;

R²⁰ es independientemente cada vez que se presenta, -H, o -alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

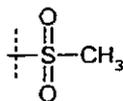
20 R²¹ es independientemente cada vez que se presenta, -H, -halógeno, o -alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²² es independientemente cada vez que se presenta, -H, o -alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

R²³ es independientemente cada vez que se presenta, -H, -alquilo C₁₋₄ o -C(O)O-alquilo C₁₋₄,

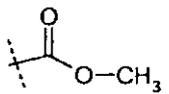
25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R⁰ es



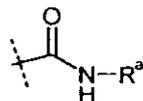
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R⁰ es



o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

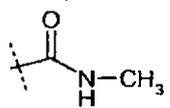
5 4. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R⁰ es



en el que R^a es -alquilo C₁₋₃,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

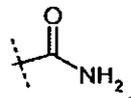
5. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R⁰ es



10

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

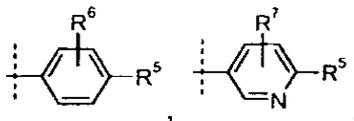
6. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R⁰ es



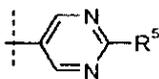
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

15 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R¹ y R² son cloro y R³ es hidrógeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁴ es

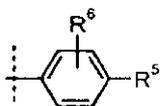


o



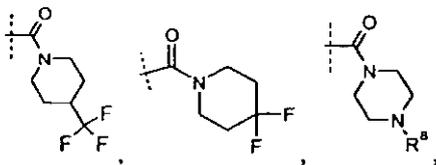
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

20 9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁴ es

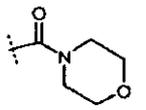


y R⁶ es H, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto según la reivindicación 8 o 9 en el que R⁵ es

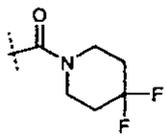


en el que R⁸ es alquilo C₁₋₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o



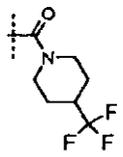
5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto según la reivindicación 8 o 9 en el que R⁵ es



o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto según la reivindicación 8 o 9 en el que R⁵ es



10

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto según la reivindicación 8 o 9 en el que R⁵ es cloro o flúor, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por:

15 (R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-pirrolidin-2-ona.

3-{3,5-dicloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil}-1-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-pirrolidin-2-ona.

Éster metílico del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico.

20 Éster metílico del ácido 4-[(R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico.

Metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico.

Ciclohexilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico.

Fenilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico.

4-[3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxamida.

25 Etilamida del ácido 4-[3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico.

Etilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico.

Metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-ciano-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico.

Metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxopirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico.

Metilamida del ácido 4-[(R)-3-(3,5-dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico.

Metilamida del ácido 4-[3-(3,5-dicloro-4'-metil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico.

Metilamida del ácido 4-[3-(3,5-dicloro-2'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico.

Metilamida del ácido 4-[3-(3,5-dicloro-3'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico.

- 5 Metilamida del ácido (R)-4-{3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}-piperidin-1-carboxílico.

Metilamida del ácido 4-[3-(3,5-dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico y

Metilamida del ácido 4-[3-(3,5-dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

- 10 15. Un compuesto de la reivindicación 1 que es éster metílico del ácido 4-[(R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de la reivindicación 1 que es metilamida del ácido 4-[(R)-3-[3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-piperidin-1-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

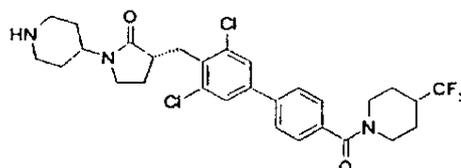
- 15 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto reivindicado en una cualquiera de .las reivindicaciones 1-16, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto, o una sal del mismo, reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para uso en terapia.

- 20 19. Un compuesto reivindicado en una cualquiera de .las reivindicaciones 1-16, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para uso para en el tratamiento de la diabetes de tipo 2.

20. Un compuesto reivindicado en una cualquiera de .las reivindicaciones 1-16, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, para uso para en el tratamiento de la aterosclerosis.

21. Un intermedio para preparar un compuesto de la reivindicación 15, intermedio que es



- 25 22. Un intermedio para preparar un compuesto de la reivindicación 16, intermedio que es

