

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 422 165**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2007 E 07760869 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013 EP 2029576**

54 Título: **Derivados de ciclohexilimidazol lactama como inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1**

30 Prioridad:

21.04.2006 US 745321 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.09.2013

73 Titular/es:

**ELI LILLY & COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis Indiana 46285, US**

72 Inventor/es:

**GUENTHER, REBECCA LYNN;
MABRY, THOMAS EDWARD;
SAEED, ASHRAF;
SNYDER, NANCY JUNE;
WALLACE, OWEN BRENDAN y
XU, YANPING**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 422 165 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

Derivados de ciclohexilimidazol lactama como inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1

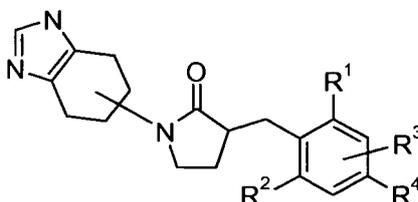
La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 60/745.321, presentada el 21 de abril de 2006.

- 5 La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (“11-β-HSD1”), y a composiciones farmacéuticas de los mismos, y a los usos 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 muestran una inhibición potente y selectiva de 11-β-HSD1 y, como tales, son útiles en el
10 tratamiento de trastornos sensibles a la modulación de 11-β-HSD1, tales como diabetes, síndrome metabólico, trastornos cognitivos, y similares.

Los glucocorticoides que actúan en el hígado, tejido adiposo y músculo, son importantes reguladores del metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas. El exceso crónico de glucocorticoides está asociado con la resistencia a la insulina, obesidad visceral, hipertensión y dislipidemia, que representan también el signo de identidad clásico del síndrome metabólico. 11-β-HSD1 cataliza la conversión de cortisona inactiva en cortisol activo,
15 y se ha visto implicada en el desarrollo del síndrome metabólico. Las evidencias en roedores y seres humanos relaciona a 11-β-HSD1 con el síndrome metabólico. Las evidencias sugieren que un fármaco que inhiba de forma específica 11-β-HSD1 en pacientes con diabetes tipo 2 disminuirá la glucosa en sangre reduciendo la gluconeogénesis hepática, reducirá la obesidad central, mejorará los fenotipos de lipoproteínas aterógenas, disminuirá la presión sanguínea y reducirá la resistencia a la insulina. Los efectos de la insulina en el músculo se potenciarán, y la secreción de insulina de las células beta de los islotes también puede aumentar. Las evidencias a
20 partir de estudios con animales y seres humanos indican también que un exceso de glucocorticoides deteriora la función cognitiva. Resultados recientes indican que la inactivación de 11-β-HSD1 potencia la función de la memoria tanto en hombres como en ratones. Se demostró que el inhibidor de 11-β-HSD, carbenoxolona, mejoraba la función cognitiva en hombres ancianos sanos y diabéticos de tipo 2, y la inactivación del gen de 11-β-HSD1 evitaba el deterioro inducido por la edad en ratones. Recientemente, se ha demostrado que la inhibición selectiva de 11-β-HSD1 con un agente farmacéutico mejora la retención de memoria en ratones.

En los últimos años han aparecido una serie de publicaciones que informan de agentes que inhiben 11-β-HSD1. Véase la solicitud internacional WO2004/056744, que divulga adamantil acetamidas como inhibidores de 11-β-HSD, la solicitud internacional WO2005/108360, que divulga derivados de pirrolidin-2-ona y piperidin-2-ona como
30 inhibidores de 11-β-HSD, y la solicitud internacional WO2005/108361 que divulga derivados de adamantil pirrolidin-2-ona como inhibidores de 11-β-HSD. A pesar del número de tratamientos para enfermedades que implican 11-β-HSD1, las terapias actuales adolecen de una o más deficiencias, incluyendo una eficacia mala o incompleta, efectos secundarios inaceptables y contraindicaciones para ciertas poblaciones de pacientes. Así, sigue existiendo una necesidad de un tratamiento mejorado que use agentes farmacéuticos alternativos o mejorados que inhiban 11-β-HSD1 y traten las enfermedades que pudieran beneficiarse de la inhibición de 11-β-HSD1. La presente invención proporciona dicha contribución a la técnica, basándose en el hallazgo de que una nueva clase de compuestos tiene una actividad inhibitora potente y selectiva sobre 11-β-HSD1. La presente invención se distingue por las estructuras
35 particulares y sus actividades. Existe una necesidad continua de nuevos tratamientos para la diabetes, el síndrome metabólico y los trastornos cognitivos, y es un objetivo de la presente invención satisfacer esta y otras necesidades.

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



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

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

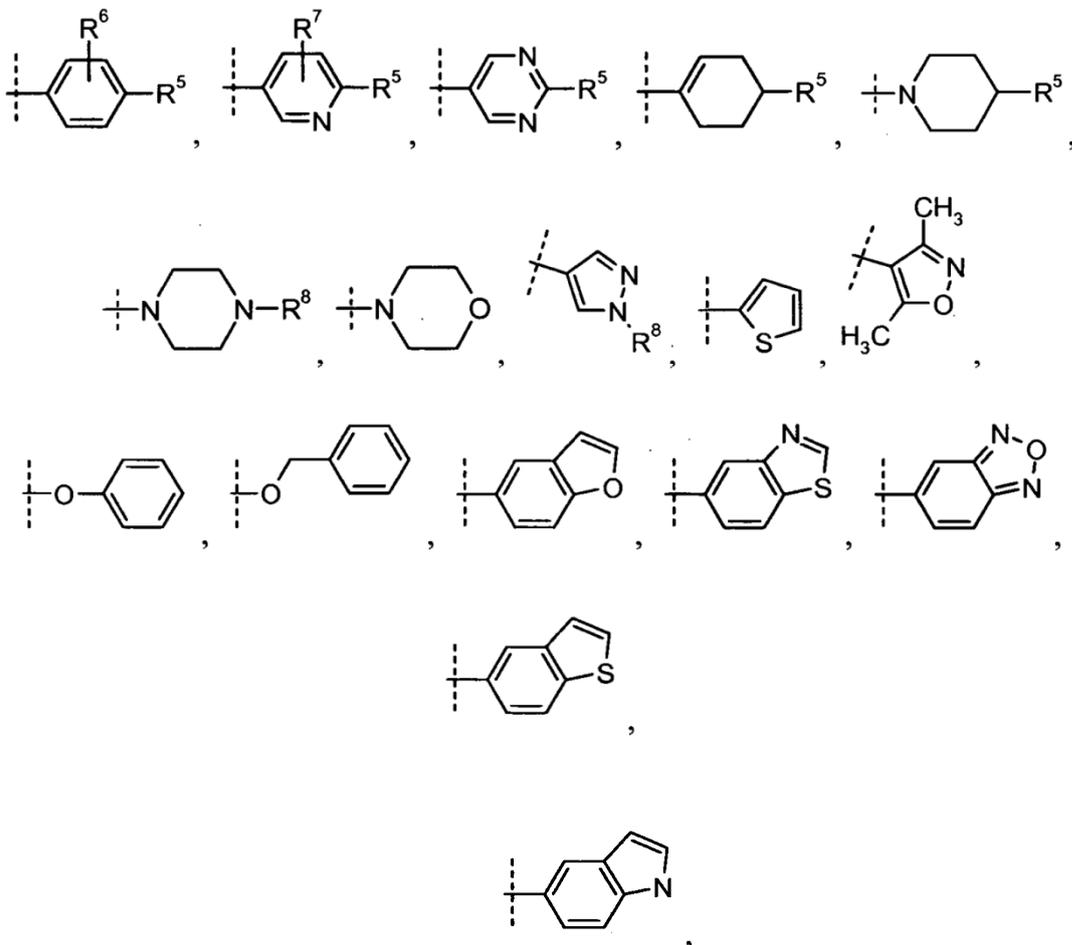
- 45 R² es -H, -halógeno, -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);

R³ es -H o -halógeno;

R⁴ es

-OH, halógeno, ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -SCF₃, -C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₈), -O-fenil-C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -CH₂-fenilo, -NHSO₂-alquilo (C₁-C₄),

5 -NHSO₂-fenil(R²¹)(R²¹), -alquil (C₁-C₄)-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹),



o

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

10 R⁵ es

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

-H o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁰ y R¹¹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo;

R²⁰ es, de forma independiente, cada vez que aparece -H, o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

- 5 R²¹ es, de forma independiente, cada vez que aparece -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

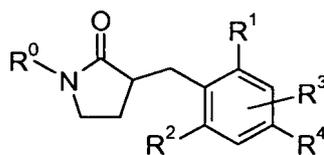
R²² es, de forma independiente, cada vez que aparece -H o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

R²³ es, de forma independiente, cada vez que aparece -H, -alquilo (C₁-C₄), o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄).

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

- 15 En una realización, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha descrito con detalle antes. Aunque todos los compuestos de la presente invención son útiles, determinados compuestos son de interés particular y se prefieren. Los siguientes listados representan varios grupos de compuestos preferentes.

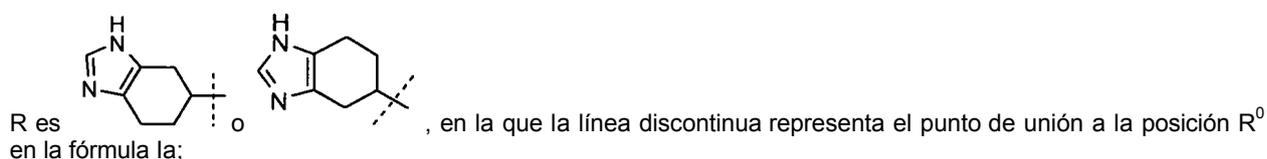
En otra realización la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula Ia;



(Ia)

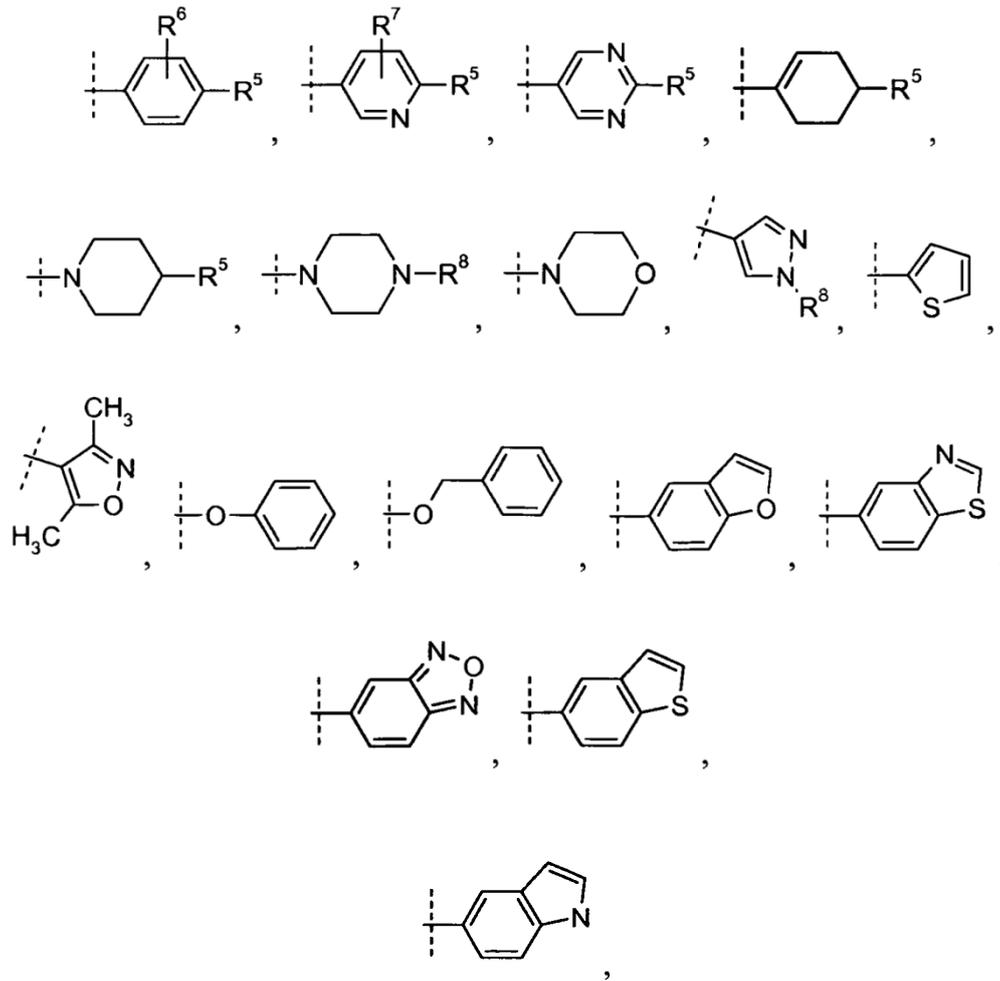
20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que



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

25 R⁴ es

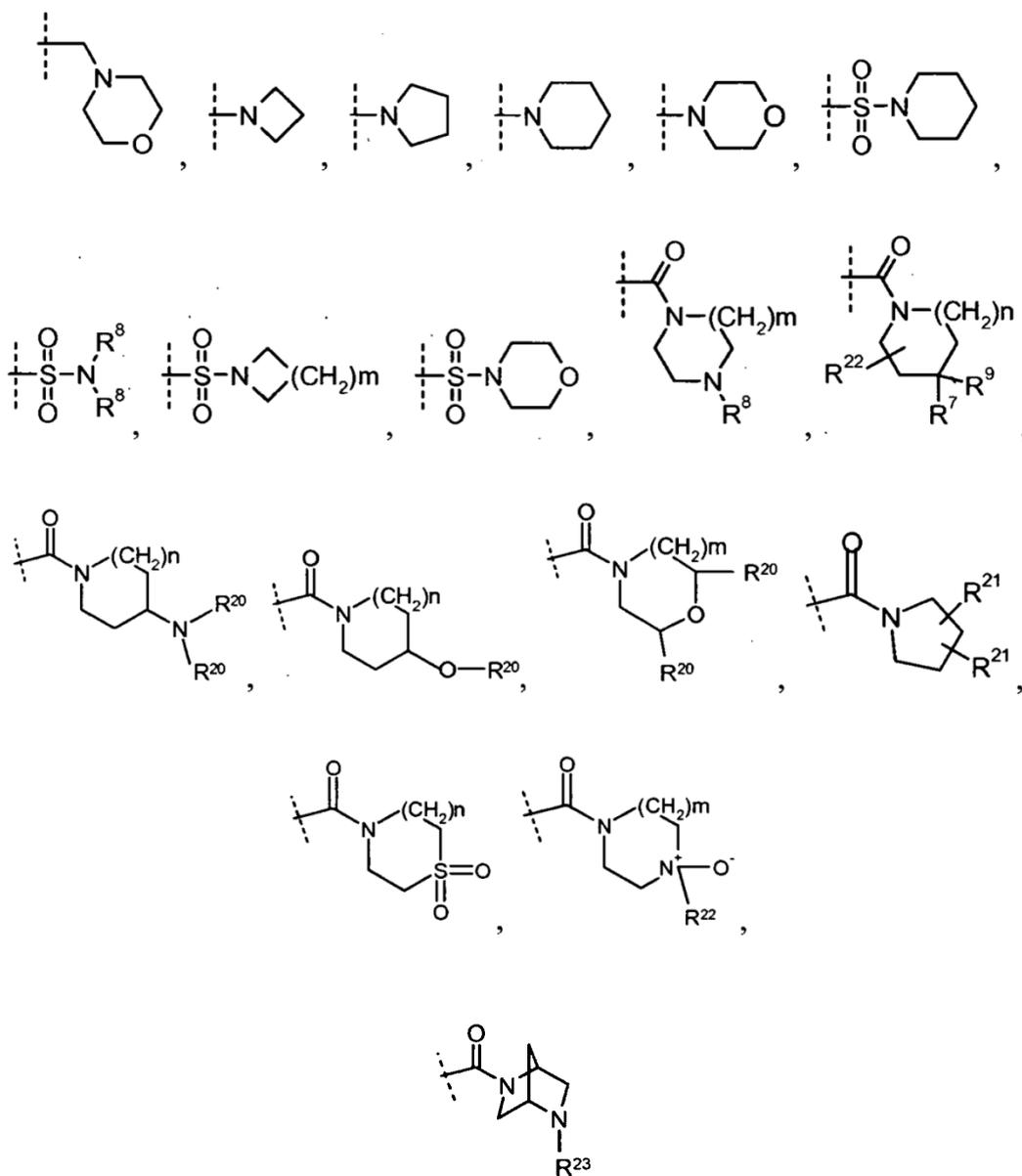


o

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

5 R⁵ es

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



o

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

5 en las que m es 1, 2, o 3;

en las que n es 0, 1, o 2, y en las que cuando n es 0, entonces "(CH₂) n" es un enlace;

R⁶ es -H, -halógeno, -CN, o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁷ es -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

10 R⁸ es, de forma independiente, cada vez que aparece -H, -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

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

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

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

R⁹ es -H o -halógeno;

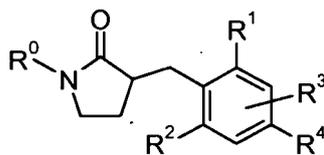
15 R²⁰ es, de forma independiente, cada vez que aparece -H, o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²¹ es, de forma independiente, cada vez que aparece -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²² es, de forma independiente, cada vez que aparece -H o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

5 R²³ es, de forma independiente, cada vez que aparece -H, -alquilo (C₁-C₄), o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄).

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

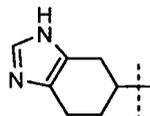


(Ia)

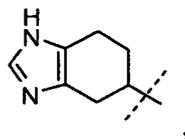
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R⁰ es

10



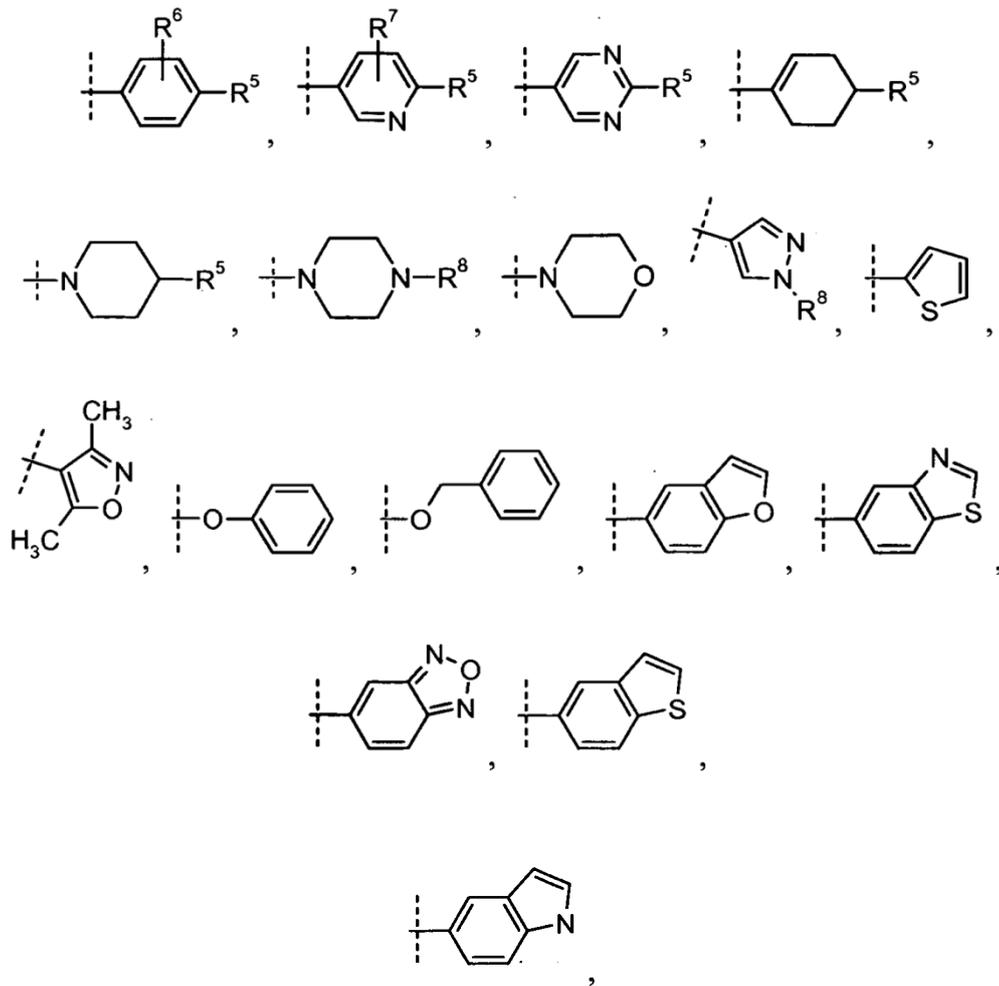
o



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

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

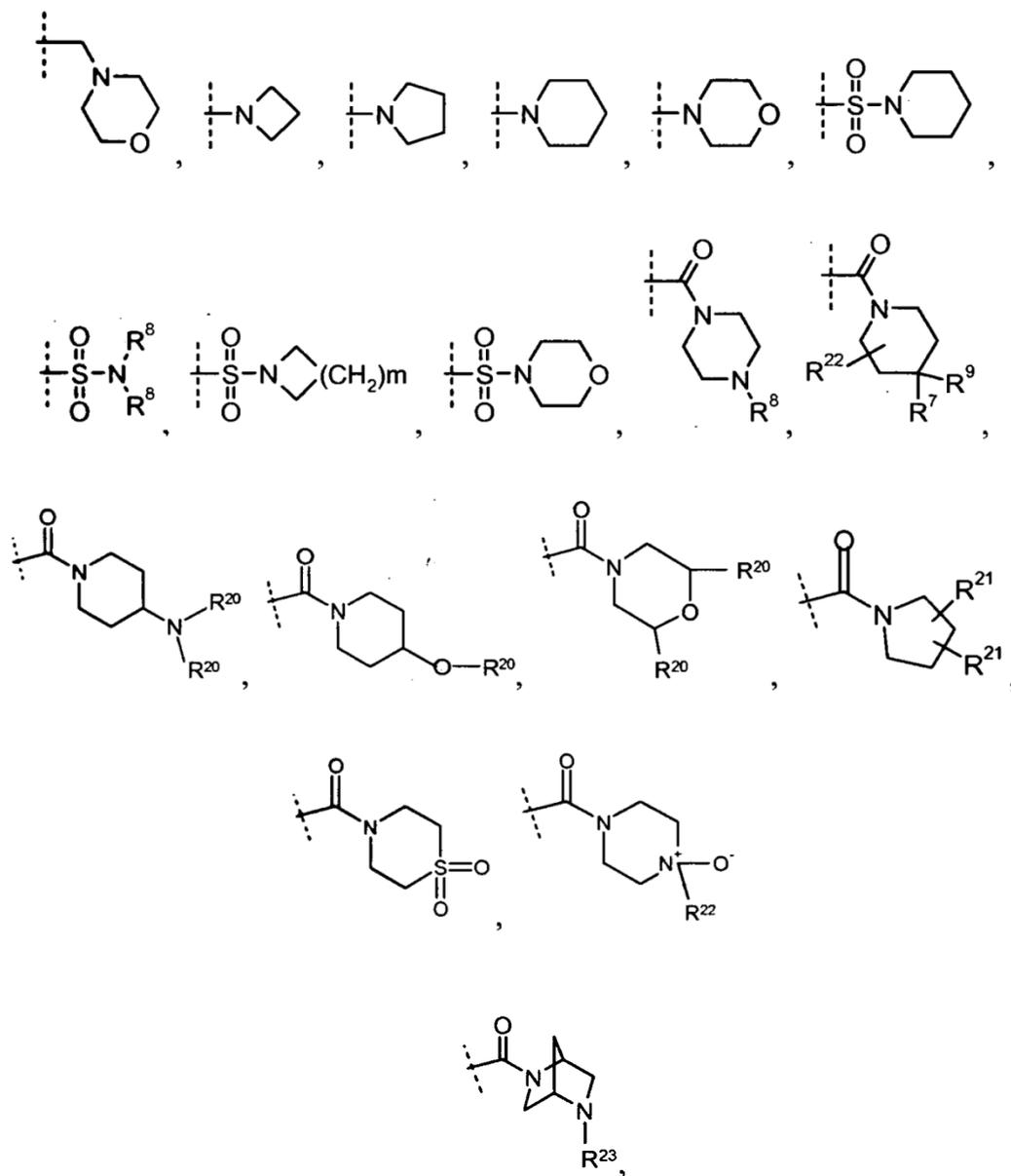
15 R⁴ es



o

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

- 5 R⁵ es -H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -SO₂-alquilo (C₁-C₄), -N(R⁸)(R⁸),



o

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

5 R⁶ es -H, -halógeno, -CN, o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁷ es

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

R⁸ es, de forma independiente, cada vez que aparece

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

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

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

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

R⁹ es -H o -halógeno;

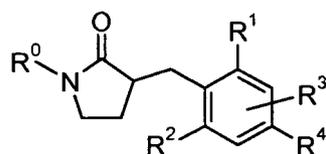
15 R²⁰ es, de forma independiente, cada vez que aparece -H, o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²¹ es, de forma independiente, cada vez que aparece -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²² es, de forma independiente, cada vez que aparece -H o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

5 R²³ es, de forma independiente, cada vez que aparece -H, -alquilo (C₁-C₄), o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄).

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

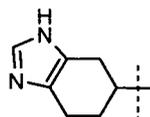


(Ia)

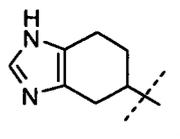
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R⁰ es

10



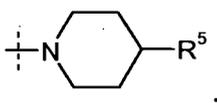
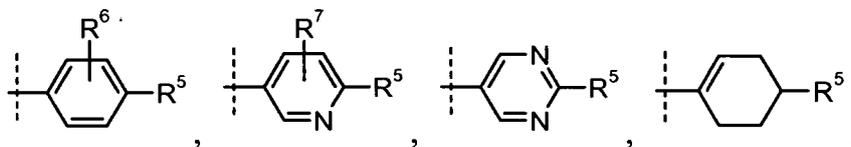
o



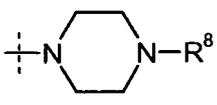
en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R⁰ en la fórmula Ia;

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

15 R⁴ es



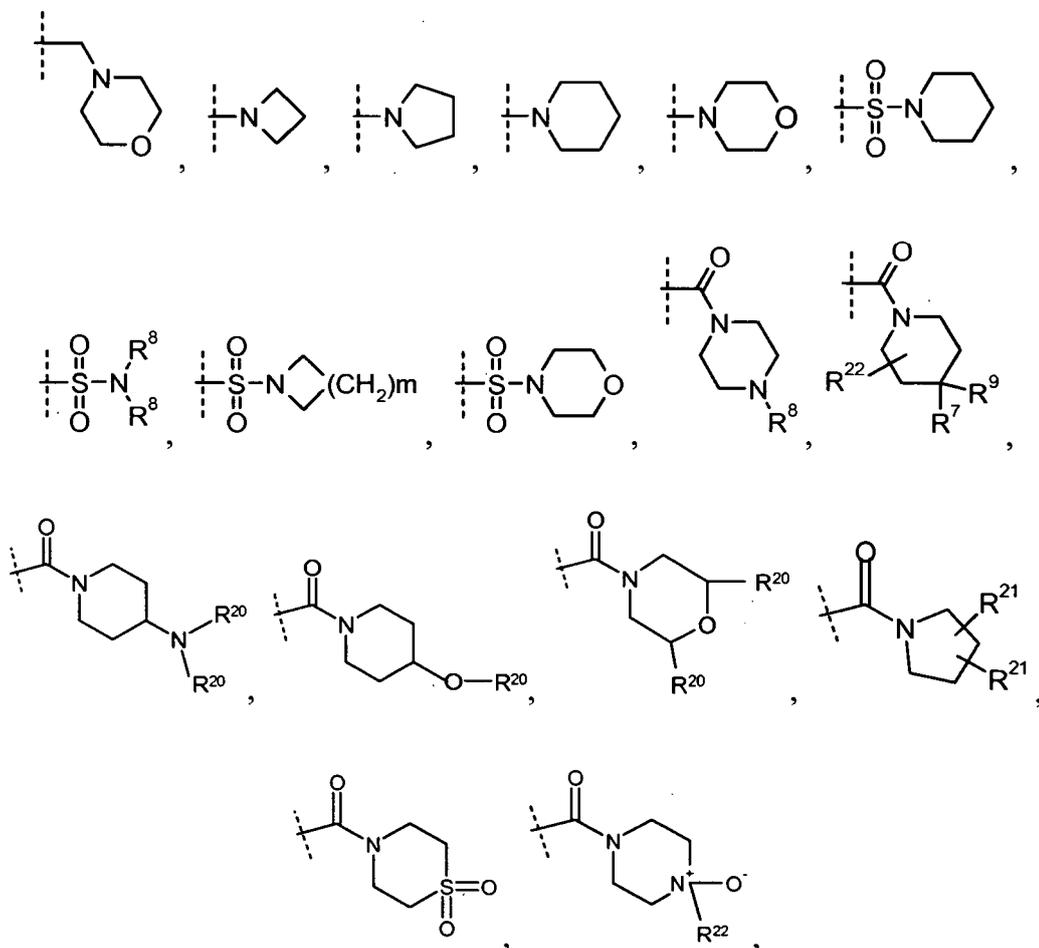
o



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

20 R⁵ es -H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -SO₂-alquilo (C₁-C₄), -

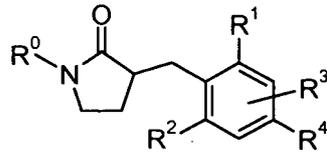
$N(R^8)(R^8)$,



o

- 5 en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición indicada por R^5 ; en las que m es 1, 2, o 3;
 R^6 es -H, -halógeno, -CN, o -alquilo (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
 R^7 es -H, -halógeno, o -alquilo (C_1-C_4) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
 R^8 es, de forma independiente, cada vez que aparece
 -H, -alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),
 10 -C(O)-alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),
 -C(O)-cicloalquilo (C_3-C_8), -S(O₂)-cicloalquilo (C_3-C_8) o
 -S(O₂)-alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
 R^9 es -H o -halógeno;
 R^{20} es, de forma independiente, cada vez que aparece -H, o -alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido con 1 a 3
 15 halógenos);
 R^{21} es, de forma independiente, cada vez que aparece -H, -halógeno, o -alquilo (C_1-C_3) (opcionalmente sustituido
 con 1 a 3 halógenos);
 R^{22} es, de forma independiente, cada vez que aparece -H o -alquilo (C_1-C_6) (opcionalmente sustituido con 1 a 3
 halógenos); y
 20 R^{23} es, de forma independiente, cada vez que aparece -H, -alquilo (C_1-C_4), o -C(O)O-alquilo (C_1-C_4).

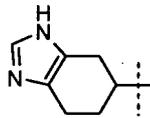
En otra realización la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula Ia;



(Ia)

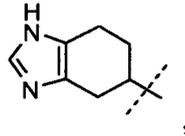
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R⁰ es



5

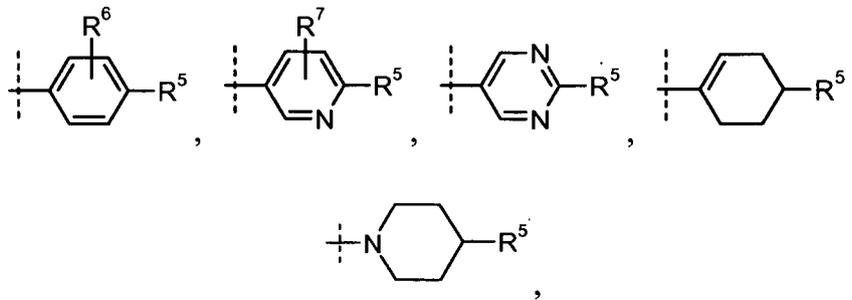
o



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

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

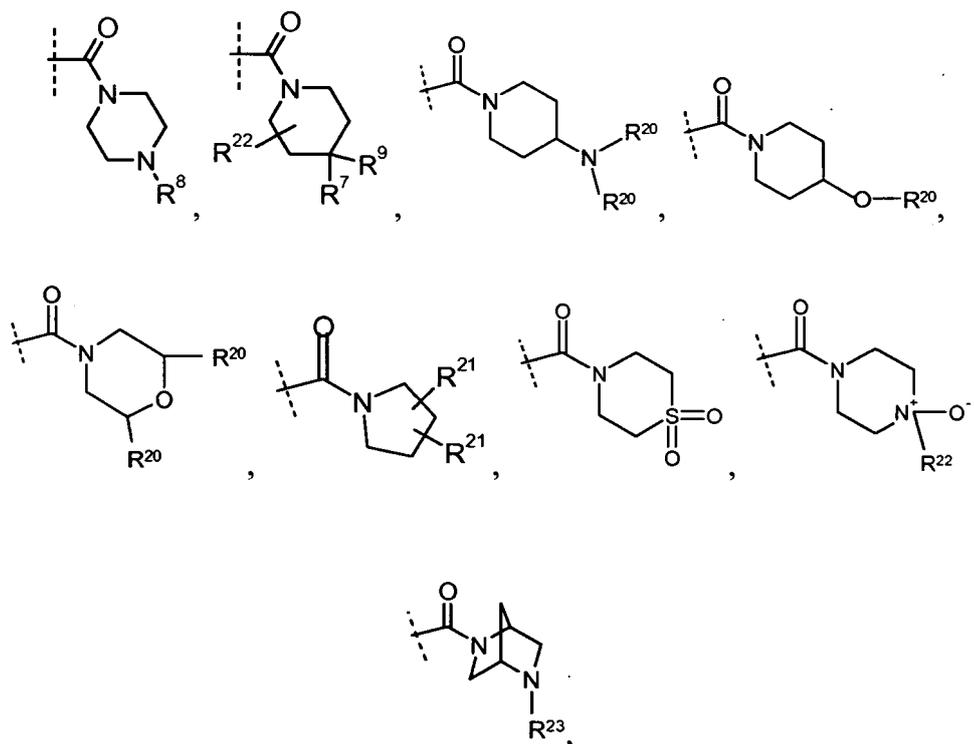
10 R⁴ es



o

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

R⁵ es



o

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

5 R⁶ es -H, -halógeno, -CN, o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁷ es -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁸ es, de forma independiente, cada vez que aparece

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

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

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

R⁹ es -H o -halógeno;

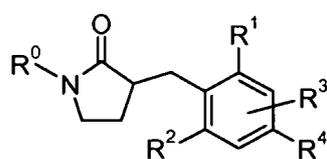
R²⁰ es, de forma independiente, cada vez que aparece -H, o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

15 R²¹ es, de forma independiente, cada vez que aparece -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²² es, de forma independiente, cada vez que aparece -H o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

R²³ es, de forma independiente, cada vez que aparece -H, -alquilo (C₁-C₄), o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄).

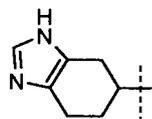
20 En otra realización la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula Ia;



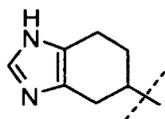
(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R⁰ es



o

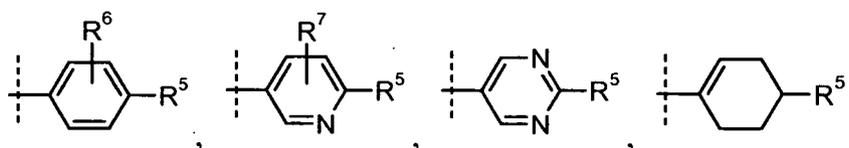


5

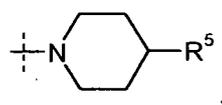
en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R⁰ en la fórmula la;

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

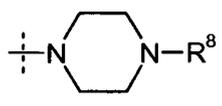
R⁴ es



10

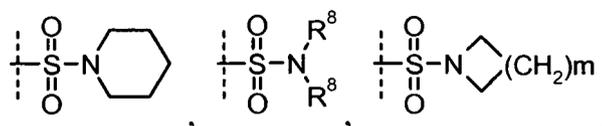


o



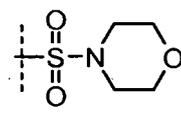
en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R⁴ en la fórmula la;

R⁵ es -SO₂-alquilo (C₁-C₄),



15

o



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

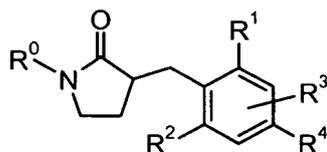
R⁶ es -H, -halógeno, -CN, o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

20 R⁷ es -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

R⁸ es, de forma independiente, cada vez que aparece

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

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

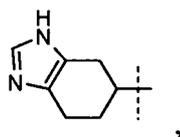


(Ia)

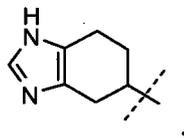
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R⁰ es

10



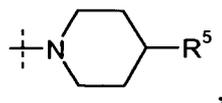
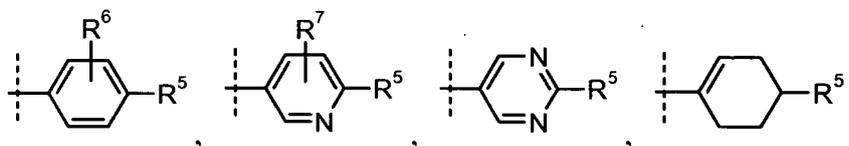
o



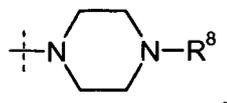
en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R⁰ en la fórmula Ia;

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

15 R⁴ es

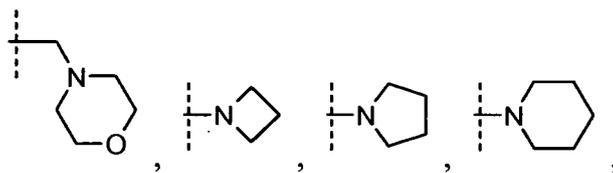


o

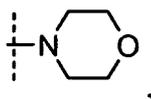


en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R⁴ en la fórmula Ia;

R⁵ es -N(R⁸)(R⁸).



o

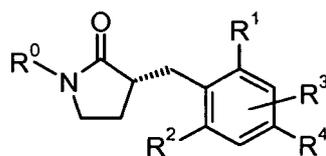


- 5 en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición indicada por R⁵;
 R⁶ es -H, -halógeno, -CN, o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
 R⁷ es -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y
 R⁸ es, de forma independiente, cada vez que aparece

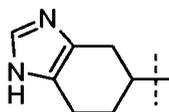
- H, -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),
 10 -C(O)-alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),
 -C(O)-cicloalquilo (C₃-C₈), -S(O₂)-cicloalquilo (C₃-C₈) o
 -S(O₂)-alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

- 15 Se proporcionan otras realizaciones de la invención en las que cada una de las realizaciones descritas en el presente documento antes se ajusta aun más como se describe en las siguientes preferencias. De forma específica, cada una de las preferencias siguientes se combina de forma independiente con cada una de las realizaciones anteriores, y la combinación particular proporciona otra realización en la que la variable indicada en la preferencia se ajusta de acuerdo con la preferencia.

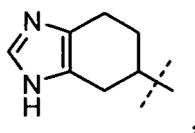
De forma preferente, realizaciones de la invención se representan estructuralmente por la fórmula:



- 20 en la que R⁰ es

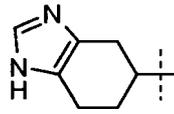


o

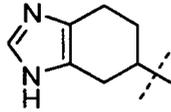


o un estereoisómero del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 De forma preferente, R⁰ es

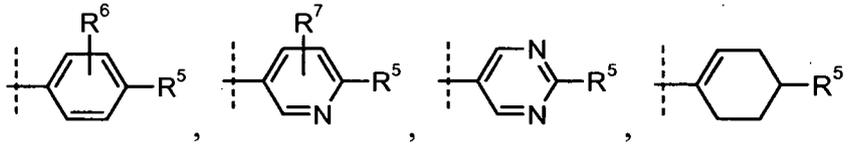


De forma preferente, R⁰ es



- 5 De forma preferente, R¹ es -halógeno. De forma preferente, R¹ es -CH₃. De forma preferente, R¹ es -cloro, -flúor, o -bromo. De forma preferente, R¹ es -cloro. De forma preferente, R¹ es -flúor. De forma preferente, R¹ es -bromo. De forma preferente, R² es -halógeno. De forma preferente, R² es -CH₃. De forma preferente, R² es -cloro, -flúor, o -bromo. De forma preferente, R² es -cloro. De forma preferente, R² es -flúor. De forma preferente, R² es -bromo. De forma preferente, R¹ es -cloro y R² es -cloruro. De forma preferente, R³ es -H. De forma preferente, R³ es -halógeno.

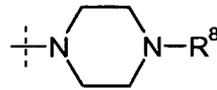
De forma preferente, R⁴ es



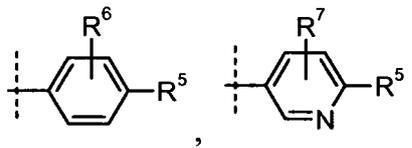
10



o

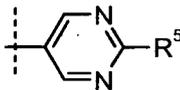


De forma preferente, R⁴ es

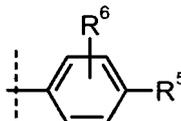


15

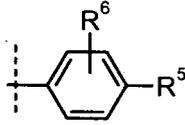
o



De forma preferente, R⁴ es

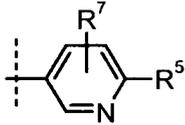


De forma preferente, R⁴ es



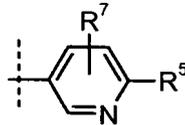
y

R⁶ es hidrógeno. De forma preferente, R⁴ es

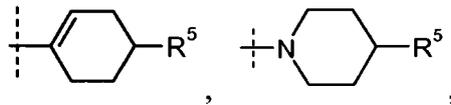


5

De forma preferente, R⁴ es



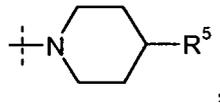
y R⁷ es hidrógeno. De forma preferente, R⁴ es



10 o



De forma preferente, R⁴ es

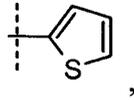
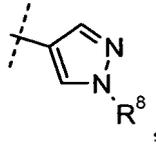


o

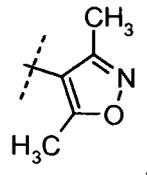


15

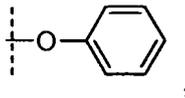
De forma preferente, R⁴ es



o

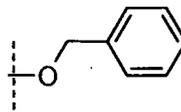


De forma preferente, R⁴ es

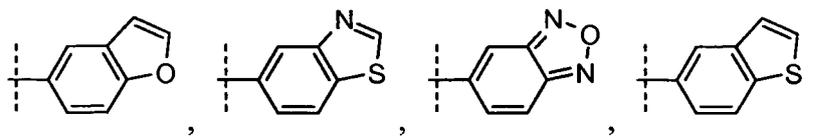


5

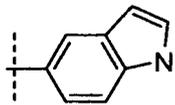
o



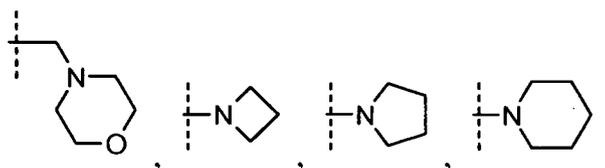
De forma preferente, R⁴ es



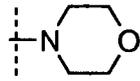
10 o



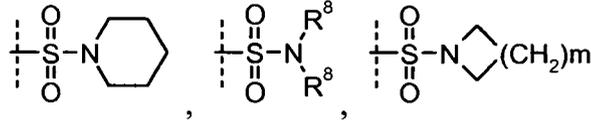
De forma preferente, R⁵ es -N(R⁸)(R⁸),



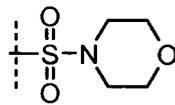
o



De forma preferente, R⁵ es -SO₂-alquilo (C₁-C₄),

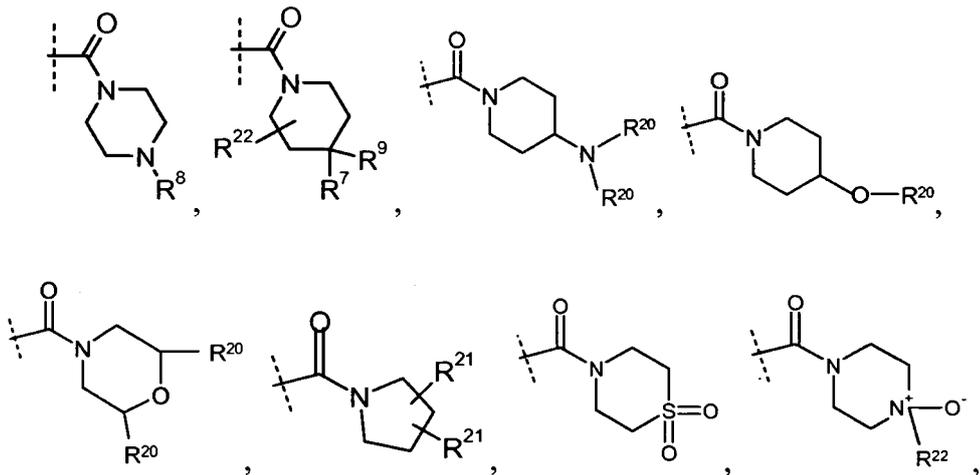


o

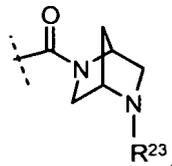


5

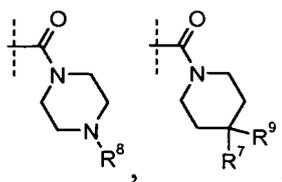
De forma preferente, R⁵ es



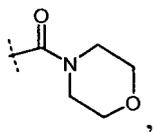
o



10 De forma preferente, R⁵ es

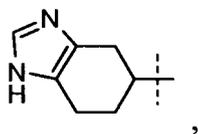


o

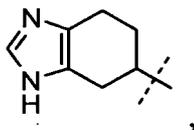


5 y R⁸ es -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). De forma preferente, R⁵ es halógeno. De forma preferente, R⁵ es cloro. De forma preferente, R⁵ es flúor. De forma preferente, R⁶ es -H. De forma preferente, R⁶ es -halógeno. De forma preferente, R⁶ es -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). De forma preferente, R⁷ es -H. De forma preferente, R⁷ es -halógeno, o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). De forma preferente, R⁷ es -halógeno. De forma preferente, R⁷ es -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). De forma preferente, R⁸ es, de forma independiente, cada vez que aparece -H. De forma preferente, R⁸ es, de forma independiente, cada vez que aparece -alquilo (C₁-C₃). De forma preferente, R⁸ es, de forma independiente, cada vez que aparece -CH₃. De forma preferente, R⁹ es -H. De forma preferente, R⁹ es -halógeno. De forma preferente, R⁷ es -flúor y R⁹ es -flúor.

10 En otra realización la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁰ es



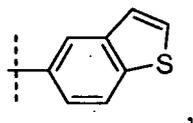
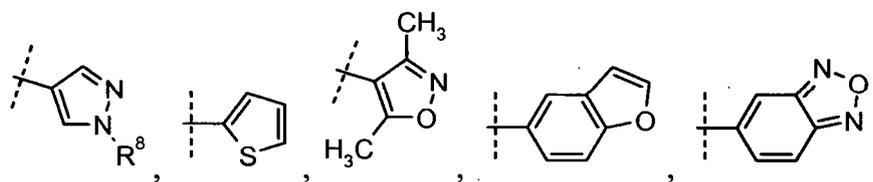
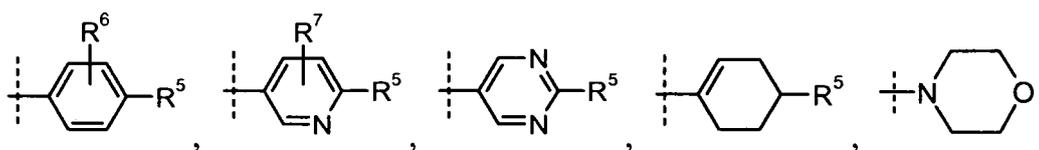
o



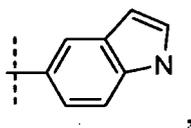
15

en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R⁰ en la fórmula Ia; R¹ es -cloro; R² es -cloro; R³ es -H;

R⁴ es

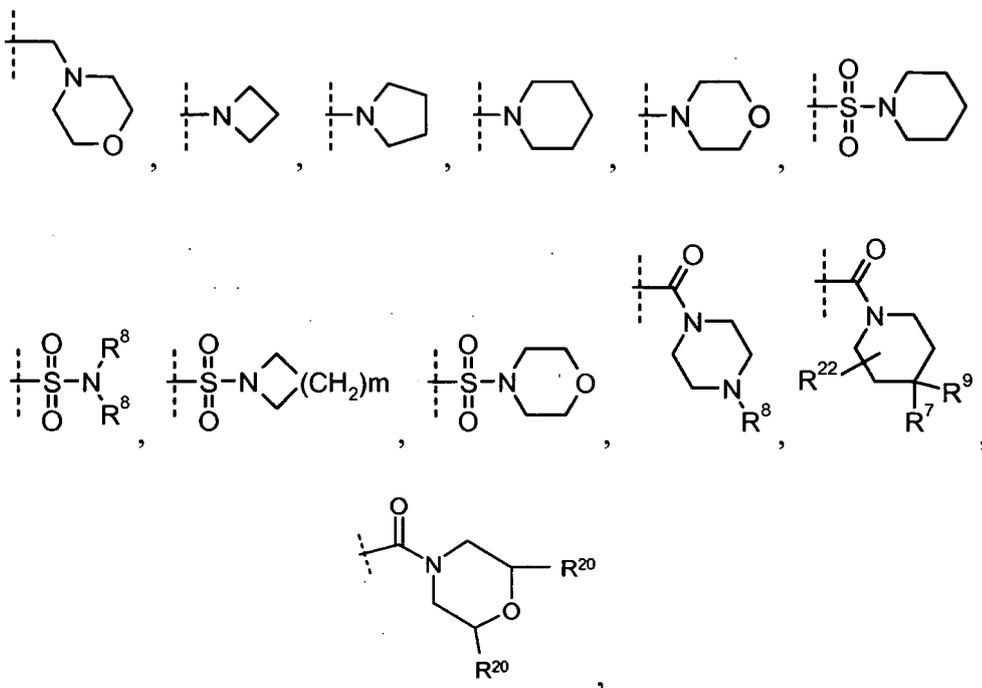


20 o



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

R⁵ es -H, -cloro, -flúor, -CH₃, -CF₃, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂, -O-C(CH₃)₂-C(O)O-CH₃, -N(-CH₃)(-CH₃),



5

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

R⁶ es -H, -cloro, -flúor, -bromo, -CH₃, CF₃;

R⁷ es -H, -cloro, -flúor, -bromo;

R⁸ es, de forma independiente, cada vez que aparece -H o -CH₃, -CH₂-CH₃, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂;

10 R⁹ es -H o -cloro, -flúor, -bromo;

R²⁰ es, de forma independiente, cada vez que aparece -H, -CH₃; y

R²² es, de forma independiente, cada vez que aparece -H.

Realizaciones preferentes de la invención son compuestos de la fórmula (R)-3-(3,5-dicloro-4'-morfolin-4-il-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona, (R)-3-[2,6-dicloro-4-(2-fluoro-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona y 3-[R]-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona, o 3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona; o estereoisómeros de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Una realización adicional de la invención son las nuevas preparaciones de intermediarios descritas en el presente documento que son útiles para preparar los inhibidores de 11-β-HSD1 de acuerdo con la fórmula I y las realizaciones descritas en el presente documento.

Los pacientes con diabetes tipo 2 a menudo desarrollan "resistencia a la insulina", lo que da como resultado homeostasis anormal de la glucosa e hiperglucemia, que conducen a un aumento de la morbilidad y a mortalidad prematura. La homeostasis anormal de la glucosa está asociada con obesidad, hipertensión, y alteraciones en el metabolismo de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas. Los diabéticos de tipo 2 tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad cardiaca coronaria, ictus, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía y retinopatía. Por tanto, el control terapéutico de la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de lípidos, la obesidad y la hipertensión son importantes en la gestión y tratamiento de la diabetes mellitus. Muchos pacientes que tienen resistencia a la insulina, pero que no han

25

desarrollado diabetes tipo 2, también están en riesgo de desarrollar “Síndrome X” o “síndrome metabólico”. El síndrome metabólico se caracteriza por resistencia a la insulina junto con obesidad abdominal, hiperinsulinemia, alta presión sanguínea, bajo nivel de HDL, alto nivel de VLDL; hipertensión, aterosclerosis, enfermedad cardiaca coronaria, e insuficiencia renal crónica. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar las complicaciones cardiovasculares indicadas anteriormente, desarrollen o no diabetes mellitus manifiesta.

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

Los “trastornos diabéticos” y “trastornos del síndrome metabólico” incluyen, aunque sin limitación, diabetes tipo 1 diabetes, diabetes tipo 2, hiperglucemia, hiperinsulinemia, detención de células beta, función mejorada de las células beta restaurando la respuesta de primera fase, hiperglucemia prandial, evitar la apoptosis, alteración de la glucosa en ayunas (IFG), síndrome metabólico, hipoglucemia, hiper-/hipocalemia, normalización de los niveles de glucagón, relación mejorada de LDL/HDL, reducción del picar entre horas, trastornos de la alimentación, pérdida de peso, síndrome de ovario poliquístico (SOPQ), obesidad como consecuencia de la diabetes, diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), insulinitis, trasplante de islote, diabetes pediátrica, diabetes gestacional, complicaciones diabéticas de última hora, micro-/macroalbuminuria, nefropatía, retinopatía, neuropatía, úlceras del pie diabético, motilidad intestinal reducida debido a la administración de glucagón, síndrome de intestino corto, antidiarreico, aumento de la secreción gástrica, disminución del flujo sanguíneo, disfunción eréctil, glaucoma, estrés posquirúrgico, mejora de las heridas en el tejido de los órganos provocadas por reperusión del flujo sanguíneo después de isquemia, daño cardiaco isquémico, insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva, ictus, infarto de miocardio, arritmia, muerte prematura, anti-apoptosis, curación de heridas, tolerancia alterada a la glucosa (IGT), síndrome de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome X, hiperlipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia, arteriosclerosis incluyendo aterosclerosis, glucagonomas, pancreatitis aguda, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, hipertrofia cardiaca, 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 metabólico” mientras reduce o elimina uno o más de los efectos secundarios no deseados asociados con los tratamientos actuales.

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

La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, para la preparación de un medicamento para inhibir la actividad de 11- β -HSD1; para la preparación de un medicamento para inhibir la respuesta celular en un mamífero mediada por la actividad de 11- β -HSD1; para la preparación de un medicamento para reducir el nivel glucémico en un mamífero; para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad que se origina de una actividad excesiva de 11- β -HSD1; para la preparación de un medicamento para tratar trastornos diabéticos y otros trastornos de síndrome metabólico en un mamífero; y para la preparación de un medicamento para prevenir o tratar diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, insuficiencia cardiaca isquémica, ictus, neuropatía y curación inapropiada de heridas.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéutica del mismo, y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable; adaptada para su uso en la inhibición de la actividad de 11- β -HSD1; adaptada para su uso en la inhibición de las respuestas celulares mediadas por la actividad de 11- β -HSD1; adaptada para su uso en la reducción del nivel glucémico en un mamífero; adaptada para su uso en el tratamiento de trastornos diabéticos y otros trastornos de síndrome metabólico en un mamífero; y adaptada para su uso para prevenir o tratar diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, insuficiencia cardiaca isquémica, ictus, neuropatía y curación de heridas.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con una o más sustancias activas adicionales, en cualquier proporción adecuada. Dichas sustancias activas adicionales pueden seleccionarse, por ejemplo, de antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensores, agentes para el tratamiento de complicaciones resultantes de o asociadas con diabetes y agentes para el tratamiento de complicaciones y trastornos resultantes de o asociados con obesidad. La siguiente lista enumera diversos grupos de

combinaciones. Se entenderá que cada uno de los agentes citados puede combinarse con otros agentes citados para crear combinaciones adicionales.

Así, en otra realización de la invención, los compuestos de la presente invención pueden administrarse junto con uno o más antidiabéticos.

- 5 Agentes antidiabéticos adecuados incluyen insulina, análogos y derivados de insulina, tales como los descritos en los documentos EP 792 290 (Novo Nordisk NS), por ejemplo, insulina humana N^eB²⁹-tetradecanoil des (B30), documentos EP 214 826 y EP 705 275 (Novo Nordisk NS), por ejemplo, insulina humana Asp^{B28}, US 5.504.188 (Eli Lilly), por ejemplo, insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29}, EP 368 187 (Aventis), por ejemplo, Lantus®, GLP-1 y derivados de GLP-1, tales como los descritos en el documento WO 98/08871 (Novo Nordisk NS), así como agentes hipoglucémicos activos por vía oral.

- 10 Los agentes hipoglucémicos activos por vía oral comprenden, preferentemente, imidazolininas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, detectores de 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, compuestos que abren el canal de potasio, tales como los descritos en los documentos
- 15 WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk NS), o mitiglinida, o un bloqueador del 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 NS y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), antagonistas de GLP-1, inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa IV), inhibidores de PTPasa (proteína tirosina fosfatasa), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la captación de
- 20 glucosa, activadores de glucocinasa (GK), tales como los descritos en los documentos WO 00/58293, WO 01/44216, WO 01/83465, WO 01/83478, WO 01/85706, WO 01/85707 y WO 02/08209 (Hoffman-La Roche) o los descritos en los documentos WO 03/00262, WO 03/00267 y WO 03/15774 (Astra-Zeneca), inhibidores de GSK-3 (glucógeno sintasa cinasa-3), compuestos que modifican el metabolismo de los lípidos, tales como agentes hipolipidémicos, tales como inhibidores de HMG CoA (estatinas), compuestos que reducen la ingesta de alimentos, ligandos de
- 25 PPAR (receptor activado por el proliferador de peroxisoma), incluyendo los subtipos PPAR-alfa, PPAR-gamma y PPAR-delta, y agonistas de RXR (receptor retinoide X), tales como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.

En otra realización, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con insulina o un análogo o derivado de insulina, tal como insulina humana N^eB²⁹-tetradecanoil des (B30), insulina humana Asp^{B28}, insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29} Lantus®, o una preparación mixta que comprende uno o más de estas.

- 30 En otra realización de la invención, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con una sulfonilurea, tal como glibenclamida, glipizida, tolbutamida, cloropamidem, tolazamida, glimepirida, glicazida y gliburida.

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

- 35 En otra realización de la invención, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con una meglitinida, por ejemplo, repaglinida o nateglinida.

- En otra realización más de la invención, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un detector de insulina tiazolidindiona, 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,
- 40 WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 y WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Fundación).

- En otra realización más de la invención, los compuestos de la presente invención pueden administrarse junto con un detector de insulina, por ejemplo, tal como GI 262570, YM-440, MCC-555, JTT-501, AR-H039242, KRP-297, GW-409544, CRE-16336, AR-H049020, LY510929, MBX-102, CLX-0940, GW-501516 o los compuestos divulgados en los documentos WO 99/19313, WO 00/50414, WO 00/63191, WO 00/63192, WO 00/63193 tales como ragaglitazar
- 45 (NN 622 o (-)DRF 2725) (Dr. Reddy's Research Fundación) y los documentos WO 00/23425, WO 00/23415, WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 63196, WO 00/63209, WO 00/63190 y WO 00/63189 (Novo Nordisk NS).

En una realización más de la invención, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un inhibidor de α -glucosidasa, por ejemplo, voglibosa, emiglilitato, miglitol o acarbosa.

- 50 En otra realización de la invención, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente que actúa sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células β , por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, glipizida, glicazida, BTS-67582 o repaglinida.

En otra realización de la invención, los compuestos de la presente invención pueden administrarse junto con nateglinida.

- 55 En otra realización más de la invención, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con

un agente antilipídico o agente antihiperlipídico, por ejemplo colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozilo, lovastatina, pravastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, probucol, dextrotiroxina, fenofibrato o atorvastatina.

5 En otra realización más de la invención, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con compuestos que reducen la ingesta de alimentos.

10 En otra realización de la invención, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con más de uno de los compuestos mencionados anteriormente, por ejemplo, junto con metformina y una sulfonilurea tal como gliburida; una sulfonilurea y acarbosa; nateglinida y metformina; repaglinida y metformina, acarbosa y metformina; una sulfonilurea, metformina y troglitazona; insulina y una sulfonilurea; insulina y metformina; insulina, metformina y una sulfonilurea; insulina y troglitazona; insulina y lovastatina; etc.

Los términos generales usados en la descripción de compuestos en el presente documento poseen sus significados habituales.

15 Tal como se usa en el presente documento, los términos “alquilo (C₁-C₃)”, “alquilo (C₁-C₄)” o “alquilo (C₁-C₆)” se refieren a grupos alifáticos saturados, de cadena lineal o de cadena ramificada, del número de átomos de carbono indicado, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo y similares. El término “alcoxi (C₁-C₆)” representa un grupo alquilo C₁-C₆ 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-C₈)” se refiere a un anillo carbocíclico, saturado o parcialmente saturado, de 3 a 8 átomos de carbono, de forma típica de 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo (C₃-C₈) incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

20 El término “opcionalmente sustituido” o “sustituyentes opcionales”, tal como se usa en el presente documento, significa que los grupos en cuestión están no sustituidos o sustituidos con uno o más de los sustituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión están sustituidos con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Por otro lado, cuando se usan los términos “independientemente”, “son independientemente” y “seleccionados independientemente de” significa que los grupos en cuestión pueden ser iguales o diferentes. Algunos de los términos definidos en el presente documento pueden aparecer más de una vez en las fórmulas estructurales y, tras dicha aparición, cada término se definirá independientemente de los demás.

30 Se entiende que los cobayos, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres y primates, incluyendo seres humanos, son ejemplos de pacientes dentro del ámbito del significado del término “paciente”. Pacientes preferentes incluyen los seres humanos. El término “paciente” incluye ganado. Ganado se refiere a animales criados para la producción de alimentos. Los ruminantes o animales “masticadores” tales como vacas, toros, novillas, novillos, ovejas, búfalos, bisontes, cabras y antílopes son ejemplos de ganado. Otros ejemplos de ganado incluyen cerdos y aves (aves de corral) tales como pollos, patos, pavos y ocas. El paciente a tratar es preferentemente un mamífero, en particular un ser humano.

35 Los términos expresiones “tratamiento”, “tratar” y “trato”, tal como se usan en el presente documento, incluyen sus significados generalmente aceptados, es decir, la gestión y cuidado de un paciente con el fin de evitar, reducir el riesgo de incurrir o desarrollar una afección o enfermedad dada, prohibir, reprimir, aliviar, mejorar, ralentizar, detener, retrasar o invertir el progreso o la gravedad, y mantener bajo control y/o tratar las características existentes, de una enfermedad, trastorno, o afección patológica, descrita en el presente documento, incluyendo la mitigación o alivio de los síntomas o complicaciones, o la curación o eliminación de la enfermedad, trastorno o afección. El presente procedimiento incluye el tratamiento médico, tanto terapéutico como profiláctico, según sea apropiado.

40 Tal como se usa en el presente documento, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de compuesto de la presente invención que es capaz de aliviar los síntomas de las diversas afecciones patológicas descritas en el presente documento. La dosis específica de un compuesto administrado de acuerdo con la presente invención, por supuesto, estará determinada por las circunstancias particulares que rodeen el caso incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración, el estado del paciente, y la afección patológica a tratar.

45 “Composición” se refiere a una composición farmacéutica y pretende abarcar un producto farmacéutico que comprende el ingrediente o ingredientes activos, incluyendo el compuesto o compuestos de Fórmula I, y el ingrediente o ingredientes inertes que constituyen el vehículo. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

55 El término “disolvente adecuado” se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes, inertes para la reacción en curso, que solubilizan suficientemente los reactantes, proporcionando un medio dentro del cual se puede efectuar

la reacción deseada.

El término "forma de monodosis" se refiere a 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, junto con un vehículo farmacéutico adecuado.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales y pueden existir en diversas configuraciones estereoisoméricas. Como consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención pueden presentarse en forma de racematos, en forma de enantiómeros individuales o como mezclas de enantiómeros, así como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Todos estos racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas están dentro del ámbito de la presente invención, ya sean puros, parcialmente purificados, o mezclas sin purificar. Para los ejemplos proporcionados en el presente documento, cuando está presente una molécula que contiene un centro o centros quirales de configuración conocida, su estereoquímica se designa en el nombre y en la representación estructural de la molécula. Si la estereoquímica es desconocida o no está definida, su estereoquímica no se designa en el nombre o en la representación estructural de la molécula. Las realizaciones de la invención incluyen los Ejemplos proporcionados en el presente documento y, aunque el Ejemplo proporcionado puede ser de una forma quiral o conformacional, o una sal de la misma, otras realizaciones de la invención incluyen todas las demás formas estereoisoméricas y/o conformacionales de los ejemplos descritos, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estas realizaciones incluyen cualquier enantiómero, diastereómero y/o confórmelo aislado de estas estructuras, así como cualquier mezcla que contenga más de una forma.

Por otro lado, cuando un doble enlace o un sistema de anillo total o parcialmente saturado o más de un centro de asimetría o un enlace con capacidad de rotación restringida están presentes en la molécula, pueden formarse diastereómeros. Se pretende que cualquier diastereómero, en forma de diastereómero separado, puro o parcialmente purificado o mezclas de los mismos estén incluidos incluyan dentro del alcance de la invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que cualquier forma tautomérica que los compuestos sean capaces de formar esté incluida dentro del alcance de la presente invención.

El término "enriquecimiento enantiomérico", tal como se usa en el presente documento, se refiere al aumento en la cantidad de un enantiómero en comparación con el otro. Un procedimiento conveniente para expresar el enriquecimiento enantiomérico conseguido es el concepto de exceso enantiomérico, o "ee", que se encuentra usando la siguiente ecuación:

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

en la que E^1 es la cantidad del primer enantiómero y E^2 es la cantidad del segundo enantiómero. Así, si la proporción inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como está presente en una mezcla racémica, y se consigue un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una proporción final de 70:30, el ee con respecto al primer enantiómero es del 40 %. Sin embargo, si la proporción final es 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es del 80 %. Se prefiere un ee mayor del 90 %, un ee mayor del 95 % es más preferido y un ee mayor del 99 % es aún más especialmente preferido. El enriquecimiento enantiomérico se determina fácilmente por un experto medio en la técnica usando técnicas y procedimientos convencionales, tales como cromatografía líquida de alta resolución o de gases con una columna quiral. La elección de la columna quiral apropiada, el eluyente y las condiciones necesarias para efectuar la separación del par enantiomérico está dentro del conocimiento de experto medio en la técnica. Además, los estereoisómeros y enantiómeros específicos de los compuestos de fórmula I pueden prepararlos experto medio en la técnica utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos, tales como los descritos por J. Jacques, *et al.*, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, y E. I. Eliel y S. H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994), y en la solicitud de patente europea n.º EP-A-838448, publicada el 29 de abril de 1998. Ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o cromatografía quiral.

Los compuestos de Fórmula I, se pueden preparar por un experto medio en la técnica siguiendo diversos procedimientos, algunos de los cuales se ilustran en los procedimientos y esquemas expuestos más adelante. El orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de Fórmula I depende del compuesto particular a sintetizar, el compuesto de partida y la estabilidad relativa de los restos sustituidos. Los reactivos o materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la técnica, y en tanto que no estén disponibles en el mercado, un experto medio en la técnica los sintetiza fácilmente siguiendo procedimientos convencionales empleados habitualmente en la técnica, junto con los diversos procedimientos y esquemas expuestos más adelante.

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

los expertos en la técnica a la que pertenece la presente invención.

El tiempo óptimo para llevar a cabo las reacciones de los Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos se puede determinar controlando el progreso de la reacción por técnicas cromatográficas convencionales. Por otro lado, se prefiere llevar a cabo las reacciones de la invención en una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, argón, nitrógeno. En general, la elección del disolvente no es crítica siempre y cuando el disolvente empleado sea inerte para la reacción en curso y solubilice suficientemente los reactantes para efectuar la reacción deseada. Los compuestos se aíslan preferentemente y se purifican antes de su uso en reacciones posteriores. Algunos compuestos pueden cristalizar en la solución de reacción durante su formación y recogerse después por filtración, o el disolvente de reacción puede eliminar por extracción, evaporación o decantación. Los intermedios y productos 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 experto habitual apreciará que no todos los sustituyentes son compatibles con todas las condiciones de reacción. Estos compuestos se pueden proteger o modificar en un punto conveniente en la síntesis por procedimientos bien conocidos en la técnica.

Las expresiones y abreviaturas usadas en los presentes Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos tienen sus significados normales, a menos que se indique de otro modo. Por ejemplo, tal como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados indicados: "psi" se refiere a libras por pulgada cuadrada; "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución; "F_r" se refiere a factor de retención; "T_r" se refiere a tiempo de retención; "δ" se refiere a partes por millón de campo bajo el de tetrametilsilano; "EM" se refiere a espectrometría de masas, Masa Observada indica [M+H] a menos que se indique de otro modo. "EM (IQPA)" se refiere a espectrometría de masas con ionización química a presión atmosférica, "UV" se refiere a espectrometría ultravioleta, "RMN de ¹H" se refiere a espectrometría de resonancia magnética nuclear de protones. "CLEM" se refiere a cromatografía líquida-espectrometría de masas, "CG/EM" se refiere a cromatografía de gases/espectrometría de masas. "IR" se refiere a espectrometría por infrarrojos, y la absorción máxima presentada para los espectros de IR es sólo aquella de interés y no todos los máximos observados. "TA" se refiere a temperatura ambiente.

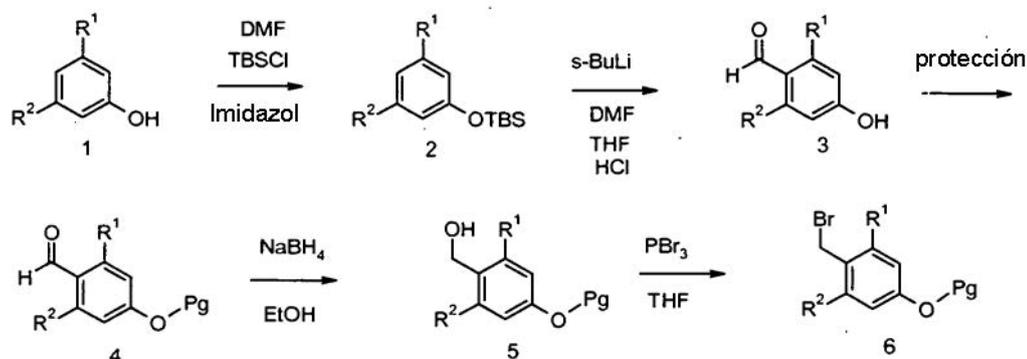
"THF" se refiere a tetrahidrofurano, "LAH" se refiere a hidruro de litio y aluminio, "LDA" se refiere a diisopropilamida de litio, "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido, "DMF" se refiere a dimetilformamida, "EtOAc" se refiere a acetato de etilo, "Pd-C" se refiere a paladio sobre carbón, "DCM" se refiere a diclorometano, "DMAP" se refiere a dimetilaminopiridina, "LiHMDS" se refiere a hexametildisilano de litio, "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético, "EDAC" se refiere a clorhidrato 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 clorhidrato de *N*-etil-*N*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, "DBU" se refiere a 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-7, "TBSCl" se refiere a cloruro de terc-butil-dimetilsilaniloximetilo, "NBS" se refiere a *N*-bromosuccinimida, "TsOH" se refiere a ácido *p*-toluenosulfónico, "DCE" se refiere a dicloroetano, "DAST" se refiere a trifluoruro de (dietilamino)azufre, "EA/H" se refiere a una mezcla acetato de etilo/hexanos, "Pd₂(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 tetrabutylamonio, "Tf₂O" se refiere a anhídrido trifluorometanosulfónico, "TBSO" se refiere a terc-butil-dimetil-silaniloxi, "OTf" se refiere a trifluorometanosulfonato, MeTi(Oi-Pr)₃ se refiere a triisopropóxido de metiltitanio, "BBr₃" se refiere a tribromuro de boro, PBr₃ se refiere a tribromuro de fósforo, "Pd(PPh₃)₄" se refiere a tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), "OAc" se refiere a acetato, "DME" se refiere a dimetiletano, "Et₂O" se refiere a éter dietílico, "(Ph₃P)₄Pd" se refiere a tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), "DMFDMA" se refiere a *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal, "Et₃N" se refiere a trietilamina, "tBu" se refiere a *t*-butilo, "DIPEA" se refiere a diisopropil etil amina, "EDC" se refiere a clorhidrato de (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, "HOAc" se refiere a ácido acético, "boc" se refiere a *t*-butoxicarbonilo. En una estructura, "Ph" se refiere a fenilo, "Me" se refiere a metilo, "Et" se refiere a etilo, "Bn" se refiere a bencilo, "MeOH" se refiere a metanol, "OTf" se refiere a trifluorometanosulfonato, "TIPSO" se refiere a triisopropilsilaniloxi, "TBSO" se refiere a terc-butil-dimetil-silaniloxi.

Los Ejemplos proporcionados en el presente documento son ilustrativos de la invención reivindicada en el presente documento y no pretenden limitar el alcance de la invención reivindicada en modo alguno. Las preparaciones y ejemplos se nombran usando AutoNom 2.2 en ChemDraw Ultra, o AutoNom 2000 en MDL ISIS/Draw, versión 2.5 SP1 de MDL Information Systems, Inc., o se proporcionan por Chemical Abstracts Services.

Para obtener los espectros RMN de ¹H en el disolvente indicado se usa un espectrómetro Varian INOVA de 400 MHz. Se usa un instrumento Agilent HP 1100 equipado con un espectrómetro de masas (Agilent MSD SL) para obtener CLEM. SE usa una Waters Xterra C18 (2,1 X 50 mm, 3,5 micrómetros) como la fase estacionaria y un procedimiento convencional es un gradiente del 5-100 % de acetonitrilo/metanol (50:50) con formiato amónico al 0,2 % durante 3,5 minutos y después se mantiene a B al 100 % durante 0,5 minutos a una temperatura de la columna de 50 °C y a un caudal de 1,0 ml/min. Otro procedimiento convencional es un gradiente del 5-100 % de acetonitrilo/metanol (50:50) con formiato amónico al 0,2 % durante 7,0 minutos y después se mantiene a B al 100 % durante 1,0 minuto a una temperatura de columna de 50 °C y un caudal de 1,0 ml/min. Los análisis de EM adicionales con Agilent MSD (máquina de bucle) son análisis de inyección de flujo convencionales (FIA), sin columna

presente y el flujo es de 0,5 ml/min de MeOH al 80 % con acetato de amonio 6,5 mM durante un tiempo de ejecución de 30 segundos.

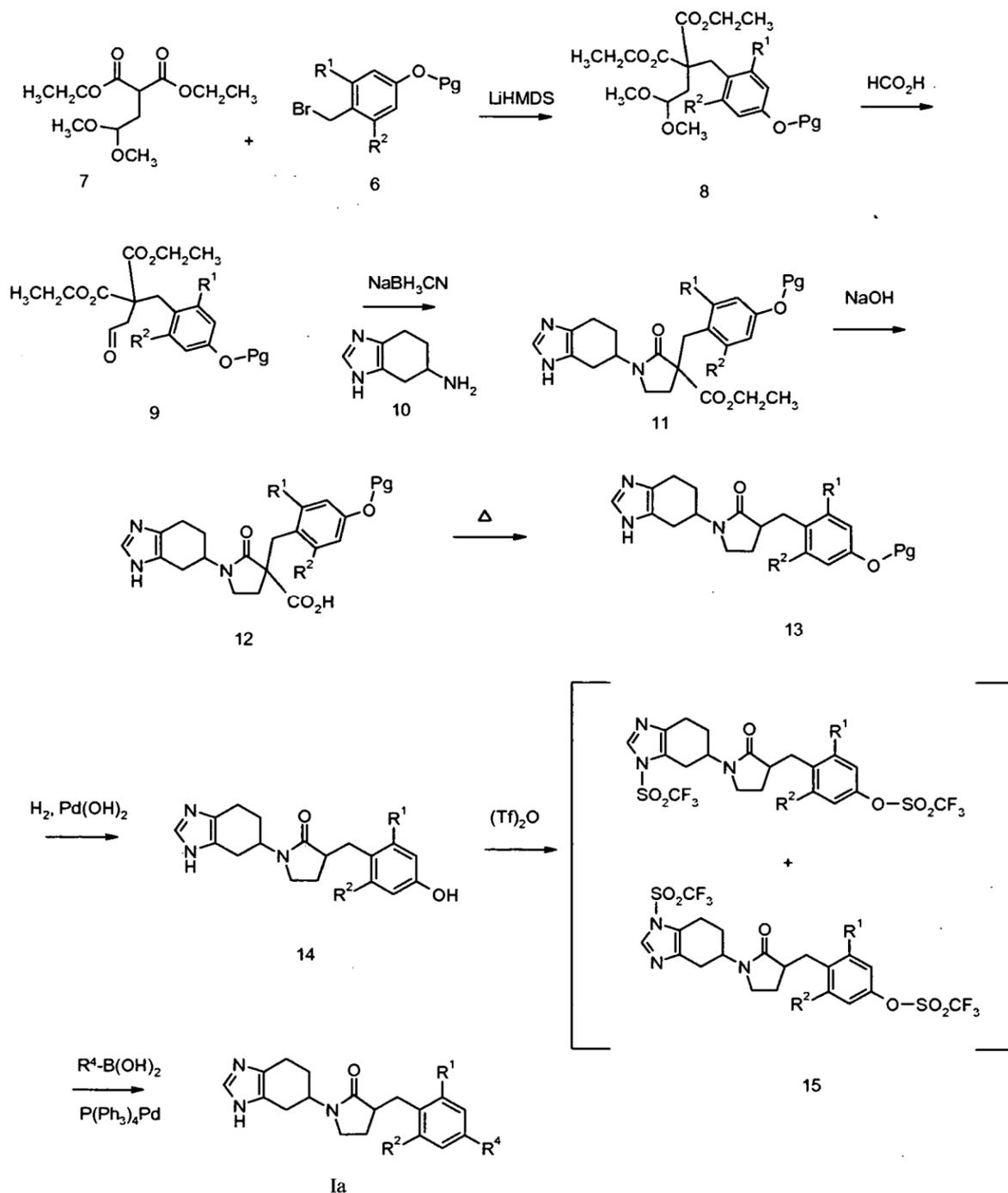
Esquema A



En el Esquema A, un fenol (1) opcionalmente sustituido se protege (por ejemplo, con TBSCl) para formar el compuesto 2, y después 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) dando el compuesto éter 4. El Pg puede ser -CH₃ o -CH₂-fenilo y el Lg puede ser mesilato o halo. Preferentemente, el compuesto Lg-Pg es I-CH₃ o Br-CH₂-fenilo. El aldehído se reduce para formar el alcohol (5) y, a continuación, se convierte en el compuesto 6. Preferentemente, el compuesto 5 se halogena con PBr₃ dando el compuesto 2-bromo-metilo.

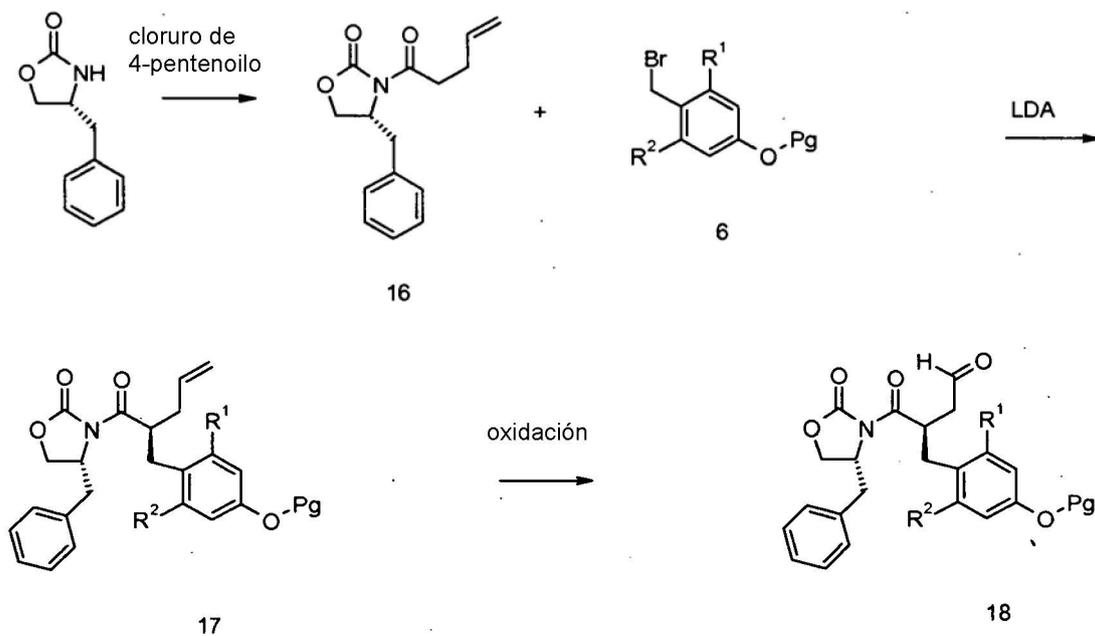
La protección y desprotección de los compuestos para formar compuestos de fórmula I y otros son bien conocidas por los expertos en la técnica y se describen en la bibliografía. (Por ejemplo, véase: Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición, John Wiley and Sons Inc., 1999).

Esquema B



En el Esquema B, se forma un compuesto de fórmula Ia haciendo reaccionar primero el compuesto 7 con el compuesto 6 (Esquema A) para formar el compuesto 8. A continuación, se convierte el compuesto 8 de dimetoxi en el aldehído (9). El compuesto 9 se hace reaccionar con la tetrahidro-benzoimidazol-5-ilamina (10) para formar la lactama racémica (11) que se convierte seguidamente en el compuesto 13. El compuesto 13 se desprotege para formar el fenol (14). El compuesto 14 se convierte en la pareja de isómeros (15) haciéndolo reaccionar con anhídrido trifluorometanosulfónico. Se lleva a cabo una reacción de acoplamiento sobre 15 usando un reactivo de ácido borónico (R⁴-B(OH)₂) y un catalizador, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0).

Esquema C

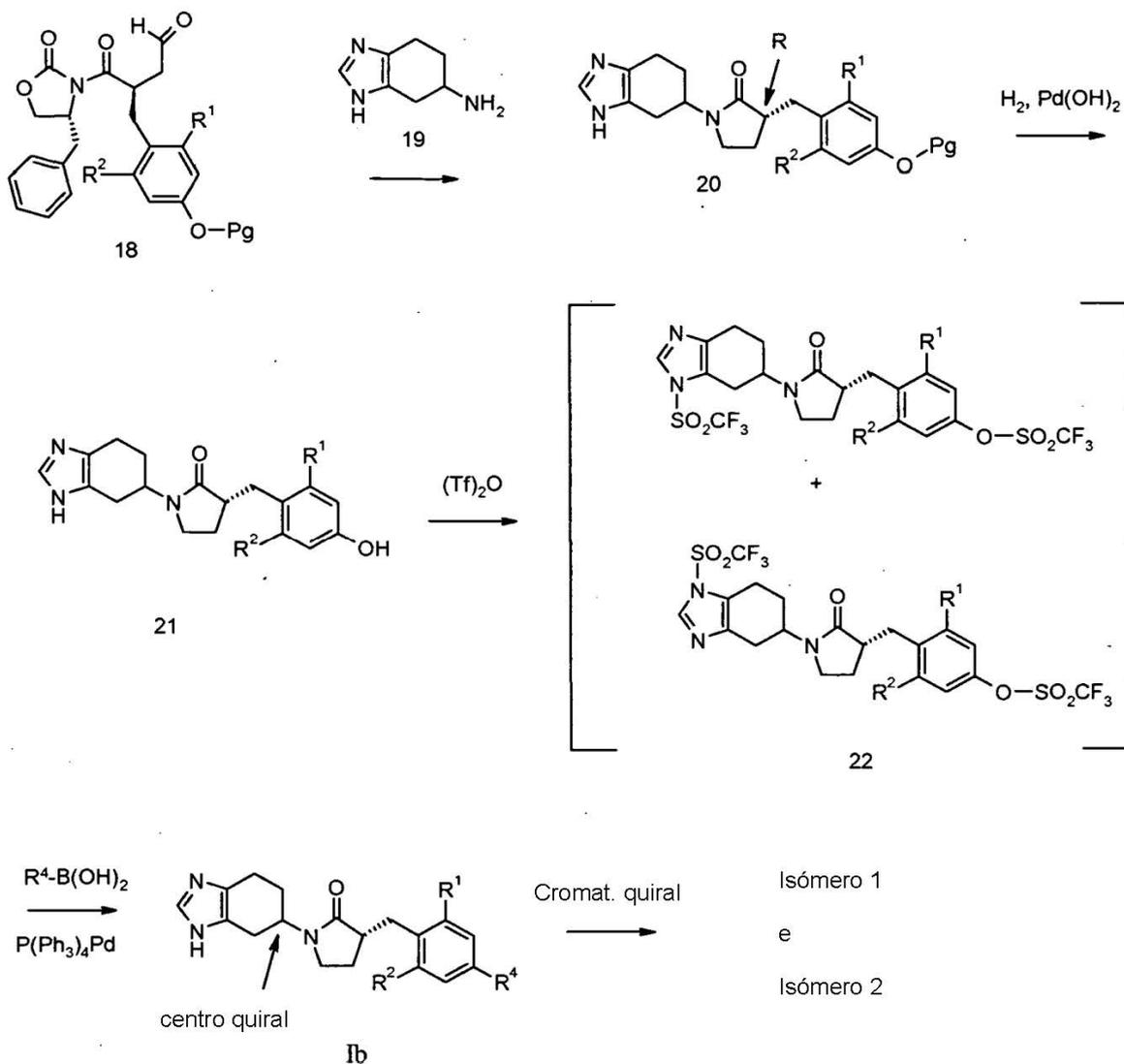


5

El Esquema C muestra la síntesis estereoselectiva para formar el compuesto intermedio 18. El compuesto 16 se forma acilando (R)-4-bencil-oxazolidin-2-ona, disponible de forma comercial, con cloruro de 4-pentenoilo. Después se alquila con un compuesto 6 opcionalmente sustituido (véase el Esquema A) dando el compuesto 17. El compuesto 17 se oxida para formar el compuesto intermedio aldehído 18 usando ozono y trifenilfosfina o tetróxido de osmio y un oxidante tal como metaperyodato sódico.

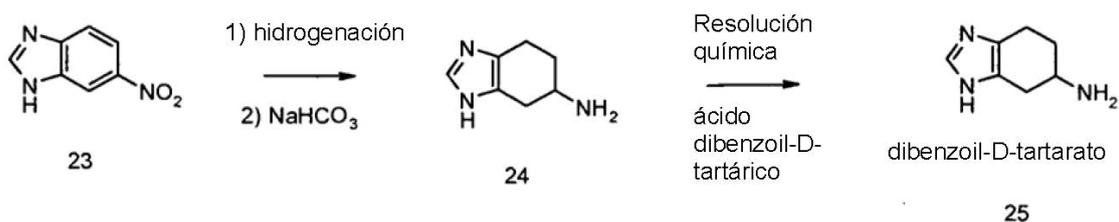
10

Esquema D



- 5 En el Esquema D, el intermedio (18) se convierte en el compuesto de lactama 20 que está en la configuración "R". Se lleva a cabo una desprotección para dar el compuesto 21 que a su vez se trifla (anhídrido trifluorometanosulfónico) para formar el par de isómeros (22). Sobre 22 se lleva a cabo una reacción de acoplamiento usando un reactivo de ácido borónico (R⁴-B(OH)₂) y un catalizador tal como tetraakis(trifenilfosfeno)paladio (0).

Esquema E

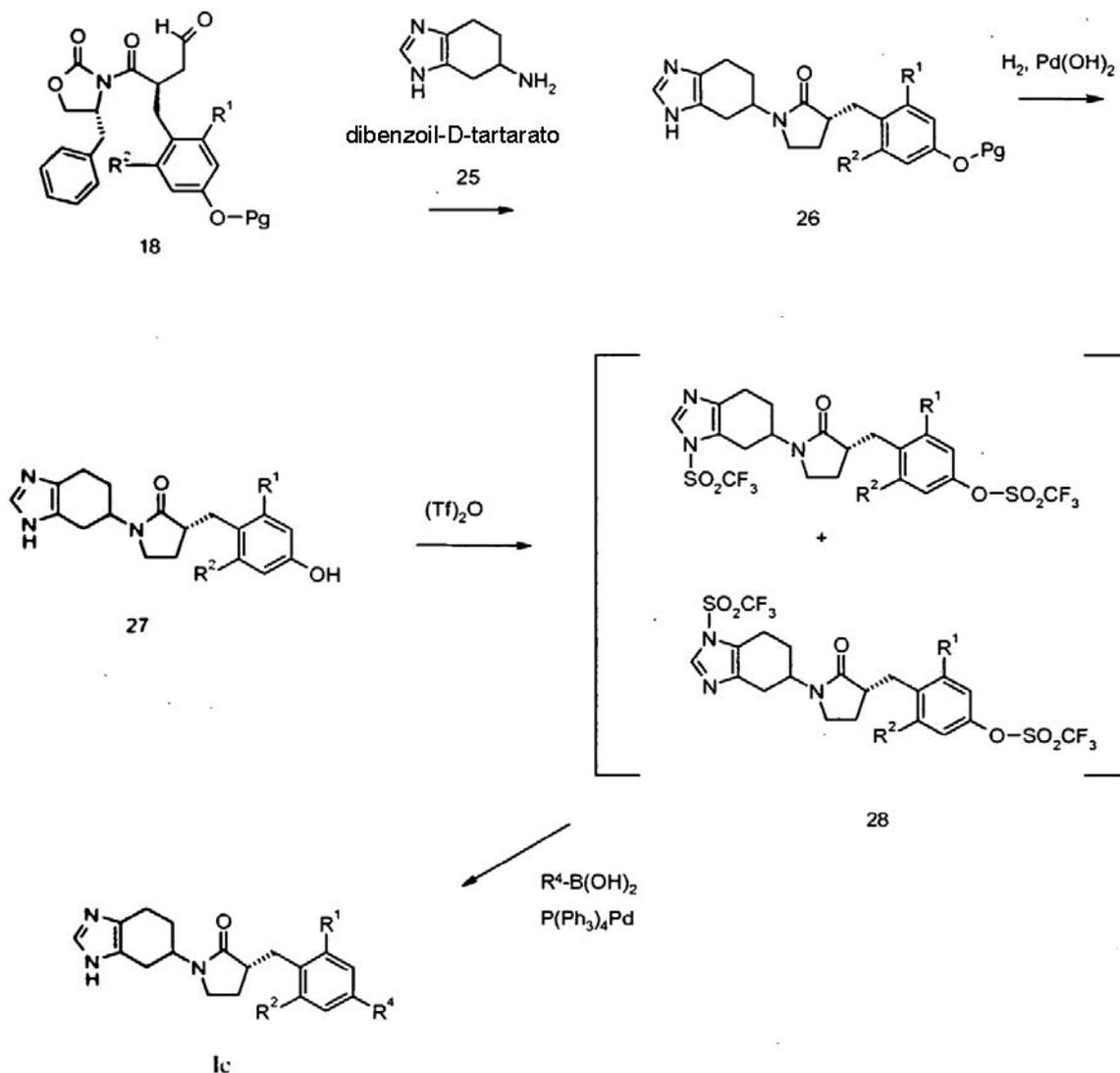


10

En el Esquema E, se somete a hidrogenación nitrobenzimidazol (23) para formar la 4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzimidazol-5-ilamina (24) racémica. A continuación, se resuelve el compuesto 25 por cristalización fraccionada

usando dibenzoil D-tartarato. (Siegfried Schwarz y Walter Schunack; Arch. Pharm. vol 312, páginas 933-939, año 1979).

Esquema F



- 5 En el Esquema F, se hace reaccionar el intermedio (18) con el compuesto 25 resuelto (Esquema E) para formar el compuesto de lactama 26 que está en la configuración "R". Se lleva a cabo una desprotección para dar el compuesto 27, que seguidamente se trifla (anhídrido trifluorometanosulfónico) para formar el par de isómero (28). Sobre 28 se lleva a cabo una reacción de acoplamiento 28 usando un reactivo de ácido borónico ($\text{R}^4\text{-B(OH)}_2$) y un catalizador tal como tetraquis(trifenilfosfeno)paladio (0).

10 Preparación 1

2,6-Dicloro-4-hidroxi-benzaldehído

Se disuelve 3,5-diclorofenol (1 kg, 6,13 mol) en 3 l de dimetilformamida (DMF) y se enfría hasta 0°C . Se añade imidazol (918,74 g, 6,75 mol), seguido de cloruro de terc-butildimetilsililo (1017,13 g, 6,75 mol). Se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 15 minutos. Se vierte en agua (6 l) y se extrae con éter (4 l). La fase orgánica se lava con agua 2 veces, solución acuosa al 10 % de cloruro de litio y después salmuera antes de secar sobre sulfato sódico. Se filtra y se concentra a vacío obteniendo terc-butil-(3,5-diclorofenoxy)-dimetil-silano (1700 g) en forma de un aceite.

- 15 Se disuelve terc-butil-(3,5-dicloro-fenoxy)-dimetil-silano (425 g, 1,5 mol) en 4 l de tetrahidrofurano seco y se enfría hasta -68°C . Se añaden lentamente 1,1 equivalentes de sec-butil litio (103,1 g, 1,61 mol) a -68°C (~1,75 h). Una vez completada la adición, la reacción se agita a -70°C durante 30 min. Se añade dimetilformamida (168,5 g, 2,3

20

mol) y la reacción se agita a -70 °C durante 1 h. Se añade ácido clorhídrico 1 M en agua (3,5 l) y se deja que la reacción se caliente hasta temperatura ambiente.

5 Se vierte la mezcla de reacción en éter (5 l), se lava con agua y luego con salmuera. Se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío hasta un sólido de color naranja. Se tritura con diclorometano frío y se filtra recuperando 250 g (80 %) de un sólido de color amarillo pálido.

Preparación 2

2,6-Dicloro-4-metoxi-benzaldehído

10 Se combina 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). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Los sólidos se separan por filtración y se vierten en 6 l de agua. Los sólidos se filtran, se lavan varias veces con agua, se secan al aire y se disuelven en acetato de etilo. Se lavan con agua, seguido de salmuera y después se secan sobre sulfato sódico. Se filtran y se concentran a vacío hasta ~100 ml de volumen, punto en el cual los sólidos empiezan a quebrarse. Se filtra después el concentrado hasta el filtrado para producir una segunda tanda. Se lava con hexano, se combinan todos los sólidos y se secan a vacío para producir 112,3 g de un sólido blanquecino: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,41 (s, 1 H), 6,90 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H).

Preparación 3

2,6-Dicloro-4-benciloxi-benzaldehído

20 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). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Los sólidos se separan por filtración y se vierten en 12 l de agua. El sólido se separa por filtración, se lava varias veces con agua, se seca al aire y se disuelve en acetato de etilo. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío hasta ~ 1,5 l. Se deja reposar durante una noche y después se filtra. El sólido se lava con la cantidad mínima de hexano y se seca a vacío. El filtrado se concentra a vacío y se tritura con hexano para producir una segunda tanda de producto que cuando se combina con la primera tanda hace un total de 25 g de cristales blancos. Se repite obteniendo una tercera tanda de 80 g en forma de un polvo de color tostado claro (rendimiento global 88 %): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,26 (s, 1 H), 7,43 (m, 5 H), 7,28 (s, 2 H), 5,25 (s, 2 H).

Preparación 4

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

30 Se suspende 2,6-dicloro-4-metoxi-benzaldehído (112 g, 546 mmol) en 1500 ml de etanol y se enfría en un baño de hielo hasta 7 °C. Se añade borohidruro sódico (20,67, 546 mmol) en porciones obteniendo una solución. Se retira el baño de hielo y se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción se añade cuidadosamente a solución saturada de cloruro de amonio (~ 4 l) y se agita hasta que se inactiva totalmente. Se extrae con diclorometano (3 x 1 l) y los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato sódico. Se filtra y se concentra a vacío produciendo 113 g de un sólido de color tostado claro: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,86 (s, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 2,07 (s, 1 H).

Preparación 5

(2,6-Dicloro-4-benciloxi-fenil)-metanol

40 Se prepara el compuesto del epígrafe básicamente como se prepara mediante el procedimiento de la Preparación 4. RMN (DMSO-d₆) δ 7,38 (m, 4 H), 7,33 (m, 1 H), 7,12 (s, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 5,05 (t, 1 H), 4,59 (d, 2 H).

Preparación 6

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

45 Se disuelve (2,6-dicloro-4-metoxi-fenil)-metanol (113 g, 545,76 mmol) en 1200 ml de THF seco y se enfría hasta 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añade PBr₃ (59,1 g, 218,3 mmol) en atmósfera de nitrógeno y se agita a 0 °C durante 30 minutos. Se vierte en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrae con EtOAc. Se seca y se concentra a vacío obteniendo 129,4 g de producto en forma de un sólido blanquecino. RMN (CDCl₃) δ 6,88 (s, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H).

Preparación 7

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

50 Se prepara el compuesto del epígrafe básicamente como se prepara mediante el procedimiento de la Preparación 6

con un rendimiento del 89 %. EN EM (m/z): 347(M + 1).

Preparación 8

Diclorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzoimidazol-5-ilamina

- 5 Se añade Rh al 5%/C (5,215 g) a un frasco de Parr de vidrio de 500 ml. Se purga el frasco con nitrógeno y se humedece el Rh al 5%/C con HCl 3N (50 ml). A continuación, se añade 6-nitro-1H-benzoimidazol (10,354 g, 0,0635 mol) y HCl 3N (100 ml) al frasco purgado. Se sella el frasco de Parr y se purga el recipiente de reacción con nitrógeno (3X) y con hidrógeno (3X). A continuación se presuriza la mezcla de reacción con hidrógeno ($5,15 \times 10^5$ Pa), se sella el recipiente pero se añade el hidrógeno necesario para mantener la presión de $5,15 \times 10^5$ Pa, se agita la reacción y se calienta hasta 80 °C. Se continúa la reacción durante 24 horas y luego se desconecta el calor y se deja enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se ventila el exceso de hidrógeno del recipiente, se purga el recipiente con nitrógeno (3X) y se filtra la mezcla de reacción para separar el catalizador de Rh al 5%/C. Se concentra el filtrado hasta sequedad en un evaporador rotatorio y luego bajo alto vacío. Se disuelve el residuo sólido en 20 ml of metanol, se calienta hasta aproximadamente 60 °C y se añade más metanol (aproximadamente hasta 10 ml o lo necesario) para disolver el residuo totalmente. Se enfría la solución hasta temperatura ambiente y se añade éter (40 ml). Se separa un sólido blanco, se filtra y se seca bajo alto vacío dando el producto (8 g).

15 RMN de ^1H (D_2O): δ 1,80-2,11 (1H), 2,09-2,22 (1H), 2,60-2,79 (4H), 3,01-3,15 (1H), 3,61-3,75 (1H), 8,41 (1H).

Preparación 9

Éster dietílico del ácido 2-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-2-(2,2-dimetoxi-etil)-malónico

- 20 Se enfría éster dietílico del ácido 2-(2,2-dimetoxi-etil)-malónico (4,5 g, 16,3 mmol) en 50 ml THF hasta -78 °C y se añade hexametilsilano amida de litio (1M, 17 ml) gota a gota. Después de 15 minutos, se añade 5-benciloxi-2-bromometil-1,3-dicloro-benceno (17,9 mmol 6,2 g) en 10 ml de THF. Se calienta esta mezcla hasta temperatura ambiente, se acidifica con HCl 1N y se extrae con acetato de etilo. Se concentran los orgánicos y se purifica por cromatografía en columna en fase normal proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (7,0 g, 80%).

25 Preparación 10

Éster dietílico del ácido 2-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-2-(2-oxo-etil)-malónico

- 30 A una solución de éster dietílico del ácido 2-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-2-(2,2-dimetoxi-etil)-malónico (10,0 g, 18,5 mmol) (Preparación 9) en 95 ml of acetona, se añaden 10 ml de ácido fórmico. Después de 24 horas se concentra la reacción hasta éster dietílico del ácido 2-(4-benciloxi-2,6-diclorobencil)-2-(2-oxo-etil)-malónico como un producto oleoso amarillo (6,7 g, 80%).

Preparación 11

Éster etílico del ácido 3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-2-oxo-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico

- 35 Se añade cianoborohidruro sódico (3,6 g, 57,4 mmol) en varias porciones a una solución de éster dietílico del ácido 2-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-2-(2-oxo-etil)-malónico (6,7 g, 14,4 mmol) (Preparación 10) y sal diclorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzoimidazol-5-ilamina (6,0 g, 28,7 mmol) (Preparación 1) en 70 ml de metanol. Después de 3 h, se añaden 4 ml de ácido acético y se calienta hasta 60 °C durante 16 h. Se elimina la mayor parte del metanol por evaporación rotatoria. Se inactiva la mezcla resultante con bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. Se secan los extractos sobre sulfato sódico, se concentra y se purifica cromatografía en columna en fase normal (0-10% de metanol en acetato de etilo) proporcionando éster etílico del ácido 3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-2-oxo-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico como un sólido blanco (3 g).

Preparación 12

3-(4-Benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona

- 45 Se disuelve éster etílico del ácido 3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-2-oxo-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico (3 g, 5,5 mmol) (Preparación 11) en 10 ml de metanol y luego se añaden 10 ml de NaOH 2N. Se agita esta mezcla durante 16 horas, se concentra y luego se añade dioxano y ácido acético, obteniendo ácido 3-(4-benciloxi-2,6-diclorobencil)-2-oxo-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-3-carboxílico que no se aísla. Se somete la mezcla a reflujo durante la noche, se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo. Se lavan los extractos con bicarbonato saturado y se concentra hasta 3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona producto (2,6 g). EM: m/z (M+1) = 470.

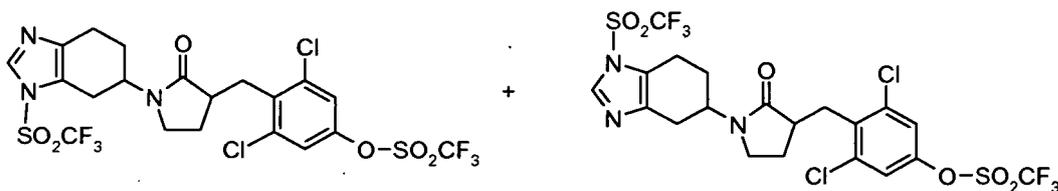
Preparación 13

3-(2,6-Dicloro-4-hidroxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1 H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona

Se añade hidróxido de paladio a una solución purgada con nitrógeno de 3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (4,3 g, 9,2 mmol) (Preparación 12) en 50 ml de acetato de etilo y 15 ml de metanol. Se añaden aproximadamente $1,52 \times 10^5$ Pa de presión de nitrógeno y se agita durante 16 horas. Se filtra esta mezcla y se concentra proporcionando 3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona como producto sólido (2 g). EM: m/z (M+1) = 380.

Preparación 14

Éster 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(3-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(1-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico



Se recoge 3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (0,5 g) (Preparación 13) en DCM (2 ml) y piridina (2 ml). Se enfría la solución hasta 0 °C en baño de hielo y se añade anhídrido trifluorometanosulfónico (0,5 ml) gota a gota con agitación. A continuación, se deja reposar la mezcla de reacción a -30 °C durante la noche en un congelador. Se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml). Se lava con HCl acuoso 1M (2 x 50 ml), salmuera (50 ml). Se seca la fase de acetato de etilo sobre sulfato de sodio y se concentra en un evaporador rotatorio. El secado del residuo bajo alto vacío da mezclas de éster 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(3-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico y éster 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(1-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico como un sólido espumoso amarillo (650 mg). Se procede con la etapa siguiente sin purificación. EM: m/z (M+1) = 643.

Preparación 15

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

Se lava abundantemente con nitrógeno un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 12 l, equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura interna/entrada de N₂, y embudo de adición de 1 l durante 20 min y después se añade (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (250 g, 1,41 mol). Se diluye con tetrahidrofurano (THF) (1,8 l) y se enfría en un baño de hielo seco/acetona hasta que la temperatura interna es -74 °C. Se transfiere una solución de n-butil litio 1,6 M en hexanos (970 ml, 1,552 mol) al embudo de adición mediante una cánula, y se añade a la solución de oxazolidinona a una velocidad tal que la temperatura interna no supere los -65 °C. Una vez completada la adición, se deja que la reacción se agite en el baño de enfriamiento 30 min. Se transfiere cloruro de 4-pentenoilo (175 ml, 1,585 mol) al embudo de adición y se añade gota a gota a la solución aniónica durante un periodo de 25 min. La reacción se agita durante 45 min en el baño de enfriamiento. Se retira el baño de enfriamiento y se agita la reacción 18 h mientras alcanza lentamente la temperatura ambiente. Se diluye la mezcla con ácido clorhídrico acuoso 1 N (1,5 l) y éter dietílico (1 l). Las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua (2 X 1 l) y después con salmuera (1 l). Los lavados acuosos combinados se extraen con éter (1 l). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtran y se concentran hasta obtener 390 g de un aceite de color tostado claro. Este material se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo obteniendo 345 g (94,5 %) de un aceite de color amarillo, transparente.

Preparación 16

(R)-4-Bencil-3-[(S)-2-(4-benciloxi-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 (345 g, 1,33 mol) y THF (1,8 l) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 12 l, con sonda de temperatura interna/entrada de nitrógeno y embudo de adición, en una 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 supere los -60 °C. Una vez completada la adición, se deja agitar la reacción a -25 °C durante 30 min y después se enfría a aproximadamente -60 °C. En este punto se añade 2-bromometil-1,3-dicloro-5-benciloxi-benceno sólido en porciones durante 5 min. Una vez completada la adición, se transfiere el recipiente de reacción a un baño de acetona a -10 °C y se mantiene la temperatura interna de la reacción por debajo de 10 °C durante 1 h. Se enfría la mezcla hasta 0 °C y después se inactiva con 2 l de ácido clorhídrico acuoso 1 N. La mezcla se transfiere a un embudo de decantación de 22 l y se diluye con 2,5 l de agua y 2

l de éter. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con éter. La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra hasta obtener 800 g de un aceite espeso. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo obteniendo 597 g, (86 %) de un aceite incoloro.

5 Preparación 17

(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) hasta -74 °C. Se burbujea ozono, producido mediante el generador de ozono A-113 a una velocidad del 75 %, a través de la reacción por medio de aire como vehículo a una velocidad de 5 CFM hasta que la solución se vuelve de color azul (aprox. 3 h). Se añade trifenilfosfina (60 g, 228,8 mmol) como una solución en 200 ml de diclorometano y se deja agitar la reacción mientras alcanza temperatura ambiente durante una noche. La solución se concentra a vacío y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo al 20-50 % en hexanos obteniendo 82,1 g (82 %) del producto en forma de una espuma blanca: EM (m/z): 526 (M+).

15 Procedimiento alternativo para la preparación de (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 la reacción se agita 4 h a temperatura ambiente. La reacción se inactiva con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con tiosulfato sódico acuoso 1 N y luego con salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. El material bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo eluyendo el producto puro. Se concentran las fracciones que contienen el producto a vacío proporcionando 0,46 g (48 %) del producto deseado. EM (m/z): 526 (M+).

25 Preparación 18

3-[R]-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-3-il)-pirrolidin-2-ona

Se añade la Preparación 10 (5,25 g) a una suspensión de clorhidrato de imidazolociclohexil-3-amina (2 g) (Preparación 8) en metanol (30 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade cianoborohidruro sódico (1 g) y se agita la mezcla durante 2 horas. Se calienta la mezcla de reacción a 50 °C durante 2 h. Se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se lava la mezcla con agua (50 ml). Se seca la fase de acetato de etilo sobre sulfato sódico y se concentra sobre un evaporador rotatorio dando un producto bruto. Se purifica el producto bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de metanol en DCM dando el producto como una mezcla de diastereómeros, 3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-3-il)-pirrolidin-2-ona (4,5 g). EM: m/z = 470 (M+1).

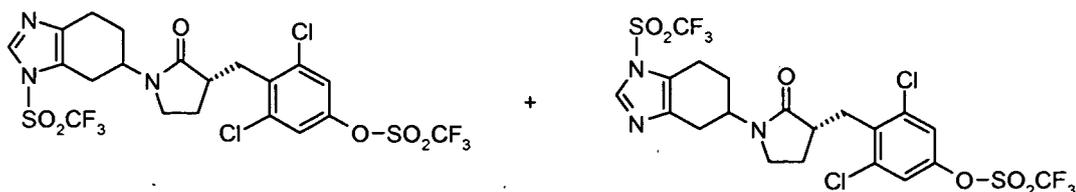
35 Preparación 19

3-[R]-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona

Se recoge 3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-3-il)-pirrolidin-2-ona (2,5 g) (Preparación 18) en metanol (50 ml) y acetato de etilo (30 ml) en un recipiente a presión. Se añade catalizador de hidróxido de paladio (500 mg) y se agita la mezcla de reacción bajo atmósfera de hidrógeno ($2,07 \times 10^5$ Pa) a 40 °C durante la noche. Se filtra la mezcla de reacción sobre Celite. Se concentra el filtrado dando el producto, 3-[R]-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-1-[R/S]-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona, un sólido blanco (1,6 g) como una mezcla. EM: m/z = 379 (M+1).

Preparación 20

45 Éster 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(3-trifluorometanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-3-[R]-ilmetil]-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico y 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(1-trifluorometanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-3-[R]-ilmetil]-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico (13).



Se recoge 3-[R]-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (1,6 g) (Preparación 19) en DCM (20 ml) y piridina (5 ml). Se enfría la solución hasta -78 °C y se añade anhídrido trifluorosulfónico (3 ml) gota a gota con agitación. Se deja reposar entonces la mezcla de reacción durante 48 horas en un congelador. Se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo (150 ml). Se lava con HCl acuoso 1M (2 x 50 ml), salmuera (50 ml). Se seca la fase de acetato de etilo sobre sulfato sódico y se concentra sobre un evaporador rotatorio. Se seca el residuo bajo alto vacío dando mezclas de éster 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(3-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico y 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(1-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-3-[R]-ilmetil]-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico sólidos (2,01 g). La mezcla se lleva a la etapa siguiente sin purificación. EM: m/z (M+1) = 643.

Preparaciones 21 y 22

Purificación quiral de 3-[R]-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-3-il)-pirrolidin-2-ona

Se purifica una mezcla diastereoisomérica de 3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-3-il)-pirrolidin-2-ona (2 g) (Preparación 18) en una columna Chiralpak AD-H (0,46 x 15 cm) eluyendo con etanol 3A/heptano/DMEA 60:40:0,2 (Caudal = 0,6 ml/min.) dando:

Isómero 1 (Preparación 21), Tiempo de retención 5,4 min, 922 mg y

Isómero 2 (Preparación 22), Tiempo de retención 7,1 min, 866 mg.

Uso del Isómero 2 para la Preparación 23.

Preparación 23

Ácido 4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzoimidazol-5-ilamina dibenzoil-D-tartárico

(Siegfried Schwarz y Walter Schunack; Arch. Pharm. vol 312, páginas 933-939, año 1979). Se disuelve sal diclorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-ilamina (42 g, 200 mmol) (Preparación 8) en 350 ml de H₂O. Se añade a esta solución bicarbonato sódico (50 g, 600 mmol) en varias porciones hasta que cesa el burbujeo. Para completar la inactivación de la sal puede ser necesario calentar hasta 60 °C. El pH final es 10. Se concentra esta mezcla acuosa y se seca en una bomba de vacío durante la noche. Se añade etanol caliente (400 ml) y se agita para disgregar los sólidos de la sal y se filtra. Se repite de nuevo la extracción. Para disgregar los sólidos suficientemente puede ser necesaria agitación mecánica o agitación durante la noche. Se concentran las extracciones en metanol hasta 800 ml y se añaden 400 ml de H₂O y ácido dibencil-D-tartárico (75 g, 210 mmol). Se forman sólidos en 10-15 min. Se deja agitar esta mezcla durante la noche. Se filtran los sólidos dando dibenzoil-D-tartrato de 4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzoimidazol-5-ilamina que se vuelve a cristalizar disolviendo el material en metanol (350 ml) calentando a 50-60 °C en un matraz cónico por agitación continua. Se añade más metanol según sea necesario para disolver todo el material. Se añade agua (20 ml) mientras la mezcla está caliente. Se enfría la mezcla hasta temperatura ambiente con agitación, lo que da lugar a la separación de la suspensión de sólidos blancos. Se filtra el sólido y se seca dando la sal del ácido dibencil-D-tartárico de amino ciclohexilimidazol. Se repite el procedimiento de recristalización otras tres veces dando un material enriquecido. Rendimiento = 25,4 g, ee ~92%.

Preparación 24

3-[R]-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-3-il)-pirrolidin-2-ona

Se añade la Preparación 17 (4,87 g) a una suspensión de ácido 4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzoimidazol-5-ilamina dibenzoil-D-tartárico (Preparación 23) en metanol (20 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade cianoborohidruro sódico (0,75 g) y se agita la mezcla durante 2 horas. Se calienta la mezcla de reacción a 50 °C durante 2 h. Se diluye la mezcla de reacción con DCM (200 ml) y se lava la mezcla con solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml), y luego con agua (100 ml). Se seca la fase de DCM sobre sulfato sódico y se concentra sobre el evaporador rotatorio dando el producto bruto. Se purifica el producto bruto por cromatografía ultrarrápida sobre sílice eluyendo con un gradiente de 0-5% de metanol en DCM dando el compuesto del epígrafe (3,35 g). EM: m/z (M+1) = 470.

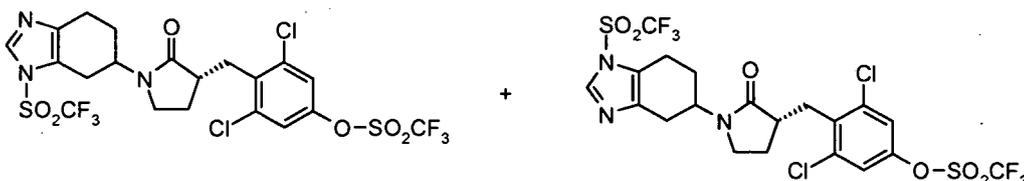
Preparación 25

3-[R]-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona

- Se recoge 3-[R]-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-3-il)-pirrolidin-2-ona (3,35 g) (Preparación 24) en metanol (30 ml) y acetato de etilo (20 ml) en un recipiente de presión. Se añade catalizador de hidróxido de paladio (500 mg) y se agita la mezcla de reacción bajo atmósfera de hidrógeno ($2,07 \times 10^5$ Pa) a 40 °C durante 4 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. Se filtra la mezcla de reacción sobre Celite. Se concentra el filtrado dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (2,69 g). EM: $m/z = 379$ (M+1).

Preparación 26

- Éster 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(3-trifluorometanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-3-[R]-ilmetil]-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico y 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(1-trifluorometanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-3-[R]-ilmetil]-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico



- Se recoge 3-[R]-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (Preparación 25) (2,5 g) en DCM (10 ml) y piridina (10 ml). Se enfría la solución hasta -78 °C y se añade anhídrido trifluorosulfónico (4 ml) gota a gota con agitación. Se deja entonces la mezcla de reacción en reposo. Se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo (150 ml). Se lava con HCl acuoso 1M (2 x 100 ml), salmuera (100 ml). Se seca la fase de acetato de etilo sobre sulfato sódico y se concentra sobre un evaporador rotatorio. El secado del residuo bajo alto vacío da la mezcla de compuestos del epígrafe como un sólido espumoso amarillo (3,4 g).

Preparación 27

2-(4-Bromo-2-clorobencil)-4-oxobutanoato de etilo

- Se añade peryodato sódico (41 g, 190 mmol) en una solución de 2-(4-bromo-2-clorobencil)pent-4-enoato de etilo (21 g, 63 mmol), 2,5 % en peso de OsO_4 (64 g, 6,3 mmol) en THF (400 ml) y agua (160 ml) y se agita durante 2 horas. Se extrae la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución de tiosulfato sódico y salmuera. Se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo con una columna de gel de sílice proporcionando el compuesto del epígrafe (15,9 g, 75%) como aceite incoloro.

Preparación 28

(4R,5S)-(cis)-3-Pent-4-enoil-4,5-difenil-oxazolidin-2-ona

- Se disuelve (4R,5S)-(+)-cis-4,5-difenil-2-oxazolidin-ona (2,06 g, 8,62 mmol) en THF (100 ml) y se enfría hasta -78 °C. Se añade *n*-BuLi (5,66 ml, 9,05 mmol, 1,6 M en hexano) y se agita durante 30 minutos. A continuación, se añade cloruro de pent-4-enoilo (1,53 g, 12,93 mmol) y se continúa agitando la solución durante una hora. Se añade agua (100 ml) y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se seca con Na_2SO_4 , se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 20-40% de EtOAc-hexano) dando 1,42 g (51 %) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

Preparación 29

3-Bencil-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona

- Se coloca 1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona (400 mg, 2,4 mmol) en THF (30 ml) y se enfría hasta -78 °C. Se añade lentamente LDA (2,0 M, 2,4 ml, 4,8 mmol) y se agita durante 15 minutos. Se añade bromuro de bencilo (1,23 g, 7,2 mmol) y se agita durante 3 horas. Se inactiva con cloruro amónico y se extrae con diclorometano. Se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se purifica por gel de sílice (20-50% de acetato de etilo en hexanos) proporcionando 432 mg (70%) del compuesto del epígrafe. Espectro de masas (apci) $m/z=258,2$ (M+H).

Preparación 30

(4R,5S)-(cis)-3-[2-(S)-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-pent-4-enoil]-4,5-difenil-oxazolidin-2-ona

Usando el procedimiento para sintetizar la Preparación 29, la alquilación de (4R,5S)-(cis)-3-pent-4-enoil-4,5-difenil-oxazolidin-2-ona (1,48 g, 6,61 mmol) con 2-bromometil-1-cloro-3-fluoro-benceno proporciona 1,28 g (62%) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

Preparación 31(4*R*,5*S*)-(cis)-3-(2-(*R*)-Cloro-6-fluoro-bencil)-4-oxo-4-(2-oxo-4,5-difenil-oxazolidin-3-il)-butiraldehído

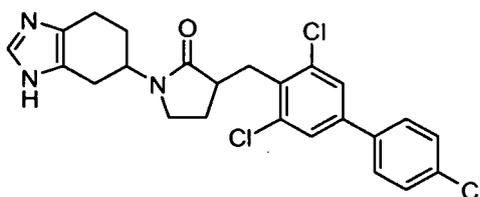
Se disuelve (4*R*,5*S*)-(cis)-3-[2-(*S*)-(2-cloro-6-fluoro-bencil)-pent-4-enoil]-4,5-difenil-oxazolidin-2-ona (1,28 g, 2,75 mmol) en diclorometano (100 ml) y se enfría hasta 0 °C. Se burbujea ozono en la solución con agitación hasta que la solución se vuelve azul. Se continúa agitando la solución durante una hora y luego se burbujea nitrógeno a través de la mezcla hasta que desaparece el color azul. Se añade Me₂S (0,85 g, 13,75 mmol) y se agita la solución durante 6 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo con cromatografía en columna (gel de sílice, 20-40% de EtOAc-Hexano) dando 0,45 g (35%) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro.

Preparación 3210 3-(*R*)-(2-Cloro-6-fluoro-bencil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona

Se disuelve (4*R*,5*S*)-(cis)-3-(2-(*R*)-cloro-6-fluoro-bencil)-4-oxo-4-(2-oxo-4,5-difenil-oxazolidin-3-il)-butiraldehído (0,45 g, 0,97 mmol) en THF (50 ml). Se añade ciclohexilamina (0,19 g, 1,94 mmol) y ácido acético (0,12 g, 1,94 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agita la solución durante una hora y luego se añade triacetoxiborohidruro sódico (0,82 g, 3,88 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante la noche y luego se añade agua (50 ml). Se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se seca con Na₂SO₄, se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 20-50% de EtOAc-Hexano) dando 0,26 g (88%) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. Espectro de masas (pulverización iónica): m/z = 310,1, 312,2 (M+1).

Ejemplo 1

20 1-(4,5,6,7-Tetrahidro-3H-benzoimidazol-5-il)-3-(3,5,4'-tricloro-bifenil-4-ilmetil)-pirrolidin-2-ona

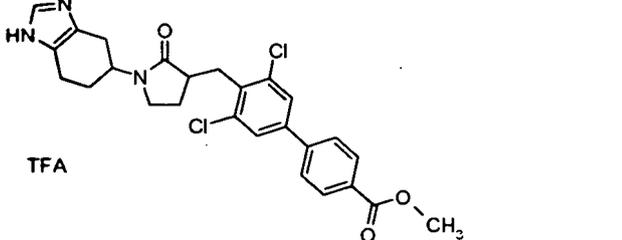
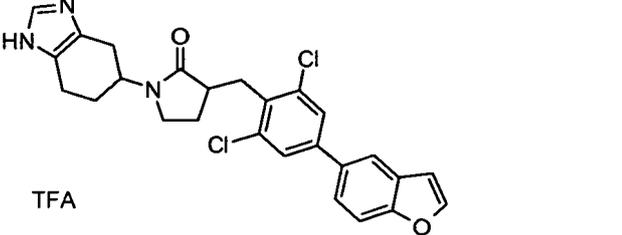
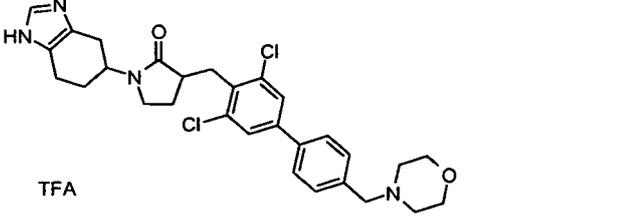
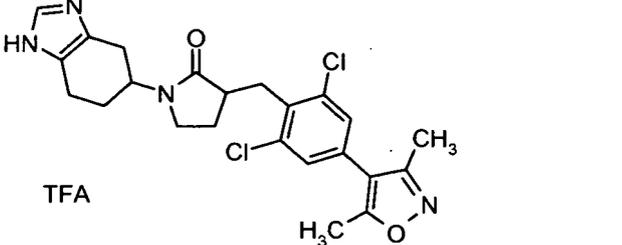


Se disuelven éster 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(3-trifluorometanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico y éster 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(1-trifluorometanosulfonyl-4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico (Preparación 14), 0,15 g, 0,23 mmol) en 2 ml de dioxano, y se añade a esta solución ácido 4-clorofenilborónico (45 mg, 0,28 mmol) y 0,5 ml de carbonato sódico 2M. Se purga la mezcla con nitrógeno durante 1 minuto y se añade tetraquis(trifenilfosfeno)paladio (0) (27 mg, 0,02 mmol). Se tapa la reacción y se calienta usando calentamiento mediado por microondas durante 45 minutos a 90 °C. Se aplica la reacción a una columna SCX y se lava con metanol (dos volúmenes de columna). A continuación, se lava con dos volúmenes de columna de NH₃ 2N en metanol obteniendo producto semipuro. Se purifica de nuevo usando HPLC o cromatografía en fase normal proporcionando 1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzoimidazol-5-il)-3-(3,5,4'-tricloro-bifenil-4-ilmetil)-pirrolidin-2-ona como un sólido blanco (60,0 mg, 44%). EM: m/z (M+1) = 476.

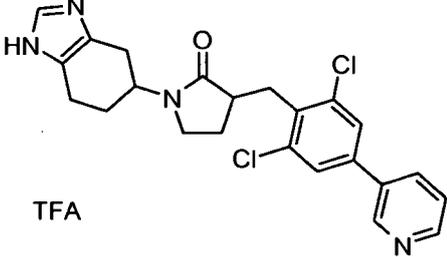
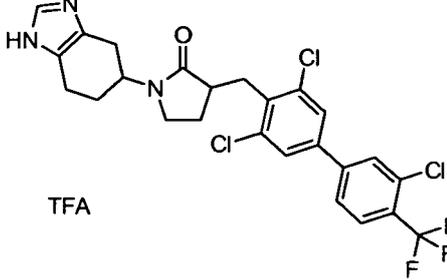
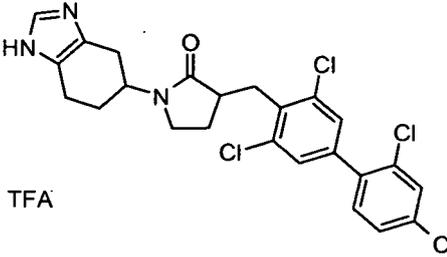
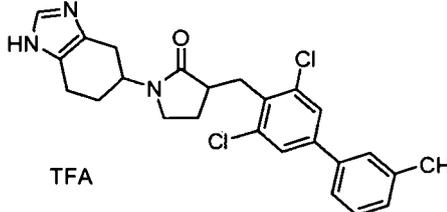
Tabla 1: Los Ejemplos de la Tabla 1 se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 1 salvo porque el ácido 4-clorofenilborónico es reemplazado por el reactivo que se indica en la columna 3. La purificación de los compuestos usando cromatografía HPLC de fase inversa da como resultado sales del ácido trifluoroacético de los compuestos.

Ejemplo	Estructura y nombre químico	Reactivo	Datos m/z (M+1)
2	<p>TFA</p> <p>3-(3,5-Dicloro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido fenil borónico	440

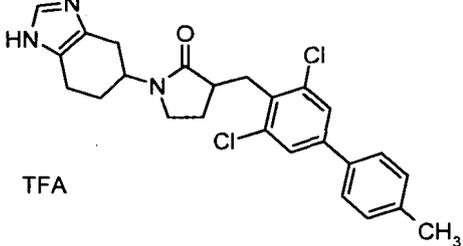
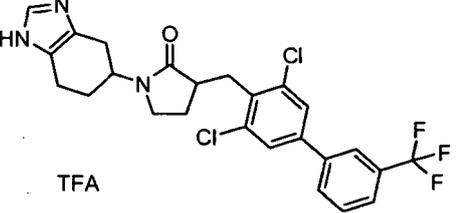
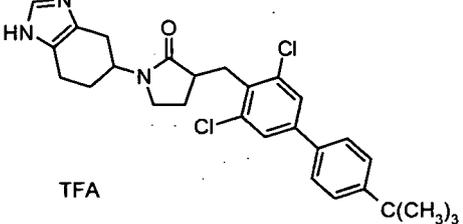
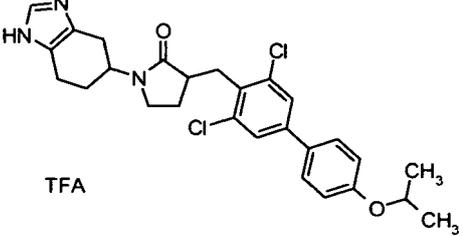
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre químico	Reactivo	Datos m/z (M+1)
3	 <p>TFA</p> <p>Éster metílico del ácido 3',5'-dicloro-4'-[2-oxo-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico</p>	<p>ácido 4-metoxi-carbonilborónico</p>	<p>498</p>
4	 <p>TFA</p> <p>3-(4-Benzofuran-5-il-2,6-diclorobencil)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	<p>ácido benzofuran-5-borónico</p>	<p>480</p>
5	 <p>TFA</p> <p>3-(3,5-Dicloro-4'-morfolin-4-ilmetil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	<p>ácido 4-(morfolin-4-carbonil)fenilborónico</p>	<p>539</p>
6	 <p>TFA</p> <p>3-[2,6-Dicloro-4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	<p>ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico</p>	<p>459</p>

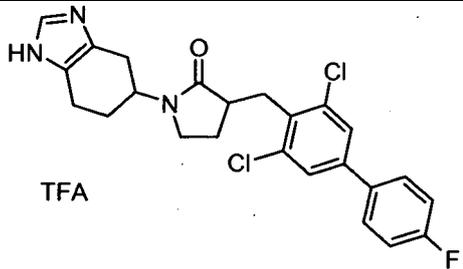
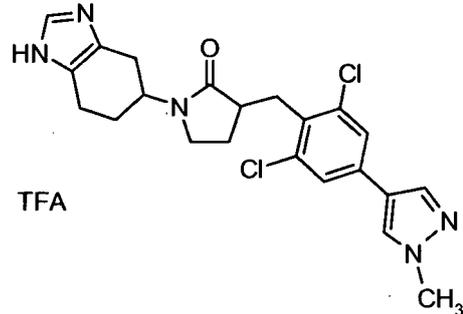
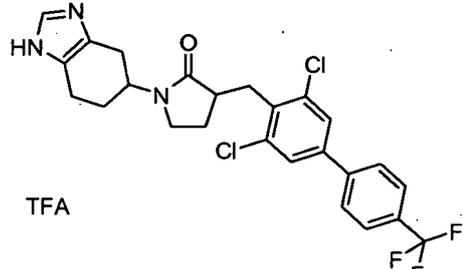
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre químico	Reactivo	Datos m/z (M+1)
7	 <p>TFA</p> <p>3-(2,6-Dichloro-4-piridin-3-il-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido piridin-3-borónico	441
8	 <p>TFA</p> <p>1-(4,5,6,7-Tetrahydro-1H-benzoimidazol-5-il)-3-(3,5,3'-tricloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido 3-cloro-4-(trifluorometil)-fenilborónico	542
9	 <p>TFA</p> <p>3-(3,5,2',4'-Tetracloro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido 2,4-diclorofenil borónico	508
10	 <p>TFA</p> <p>3-(3,5-Dicloro-3'-metil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido 3-metilfenil borónico	454

(continuación)

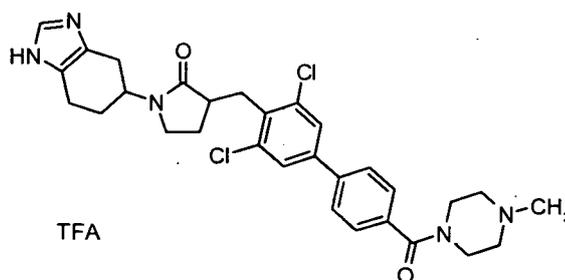
Ejemplo	Estructura y nombre químico	Reactivo	Datos m/z (M+1)
11	 <p>TFA</p> <p>3-(3,5-Dicloro-4'-metil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido 4-metilfenil borónico	454
12	 <p>TFA</p> <p>3-(3,5-Dicloro-3'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido 3-(trifluorometil)fenil borónico	508
13	 <p>TFA</p> <p>3-(4'-terc-Butil-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido 4-terc-butilfenil borónico	496
14	 <p>TFA</p> <p>3-(3,5-Dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido 4-isopropoxi-fenil borónico	498

(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre químico	Reactivo	Datos m/z (M+1)
15	 <p>TFA</p> <p>3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido 4-fluorofenilborónico	458
16	 <p>TFA</p> <p>3-[2,6-Dicloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol	445
17	 <p>TFA</p> <p>3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido 4-(trifluorometil)fenil borónico	508

Ejemplo 18

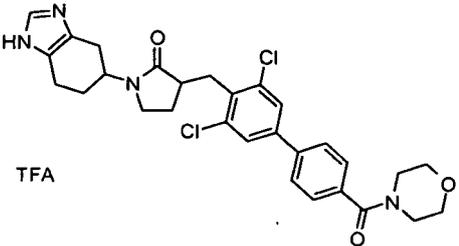
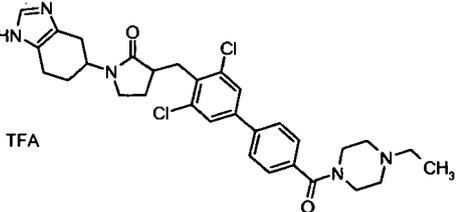
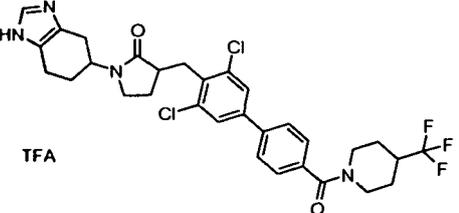
5 3-[3,5-Dicloro-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona



10 Se disuelven los éster 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(3-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-benzimidazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico y 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(1-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahydro-3H-benzimidazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (Preparación 14), (0,15 g, 0,23 mmol) en 2 ml de dioxano (0,15 g, 0,23 mmol). A esta solución se añade ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-metanonaborónico (69 mg, 0,28 mmol) y 0,5 ml de carbonato de sodio 2M. Se purga la mezcla con

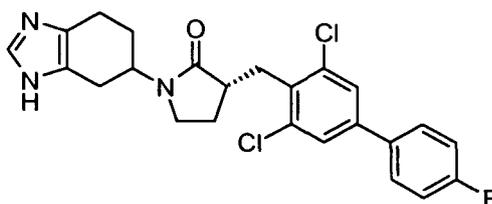
5 nitrógeno durante 1 minuto y se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (27 mg, 0,02 mmol). Se tapa la reacción y se calienta usando calentamiento inducido por microondas durante 45 minutos a 90 °C. Se carga la reacción en una columna SCX y se lava con metanol (dos volúmenes de columna). A continuación, se lava con dos volúmenes de columna de NH₃ 2N en metanol obteniendo producto semipuro. Se purifica adicionalmente usando cromatografía por HPLC o en fase normal proporcionando 3-[3,5-dicloro-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (110 mg). EM: m/z (M+1) = 566.

10 **Tabla 2: Los Ejemplos de la Tabla 2 se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 18 salvo porque se reemplaza el ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil-metanonaborónico por el reactivo que se indica en la columna 3. La purificación de los compuestos usando cromatografía de HPLC de fase inversa da como resultado sales del ácido trifluoracético de los compuestos**

Ejemplo	Estructura y nombre químico	Reactivo	Datos m/z (M+1)
19	 <p>TFA</p> <p>3-[3,5-Dicloro-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido 4-(morfolin-4-carbonil)fenilborónico	553
20	 <p>TFA</p> <p>3-[3,5-Dicloro-4'-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido 4-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-fenilborónico	580
21	 <p>TFA</p> <p>3-[3,5-Dicloro-4'-(4-(4-trifluorometil)-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido 4-(4-trifluorometil)piperidin-1-carbonil)fenilborónico	619

Ejemplos 22 y 23

3-[R]-[4-(4-fluorofenil-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-3-il)-pirrolidin-2-ona

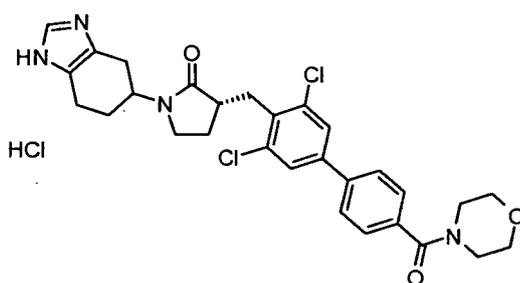


15 Se calienta la mezcla de éster 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(3-trifluorometanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico y 3,5-dicloro-4-[2-oxo-1-(1-trifluorometanosulfonil-

- 4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-benzimidazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (850 mg) (Preparación 20), ácido 4-fluorofenilborónico (221 mg), tetraquis-trifenilfosfina paladio (16 mg) y bicarbonato sódico saturado (1 ml) en 10 ml de DME a 90 °C en un vial. Se filtra la reacción a través de una columna SCX (10 g, Varion) con acetato de etilo (10 ml). El producto se eluye con amoníaco 1M en metanol y se concentra hasta sequedad en un evaporador rotatorio dando producto como producto bruto (400 mg). Se purifica este material por purificación quiral en una columna Chiralpak AD-H (4,6 x 150 mm) eluyendo con etanol 3A/heptano/DMEA 60:40:0,2 (Caudal = 0,6 ml/min) dando: **Ejemplo 22** (Isómero 1, EM: m/z (M+1) = 458, Tr 5,8 min, ee >99%, 187 mg). **Ejemplo 23** (Isómero 2, EM: m/z (M+1) = 458, Tr 9,7 min, ee >99%, 164 mg).

Ejemplos 24 y 25

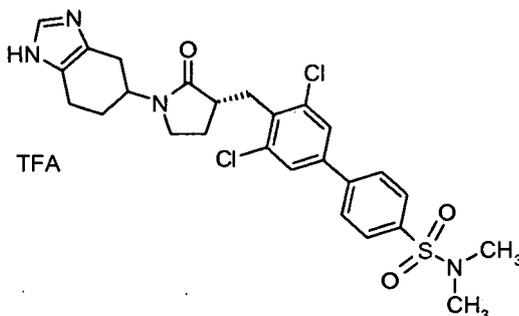
- 10 Sal clorhidrato de (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-benzimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona



- Los Ejemplos 24 y 25 se pueden preparar esencialmente como se describe en el procedimiento para los Ejemplos 22 y 23 salvo porque se reemplaza ácido 4-fluorofenilborónico por ácido 4-(morfolin-4-carbonil)fenilborónico. La purificación quiral da: **Ejemplo 24** (Isómero 1, EM: m/z (M+1) = 553, Tr 7,3 min). **Ejemplo 25** (Isómero 2, EM: m/z (M+1) = 553, Tr 16,6 min).

Ejemplo 26

1-(4,5,6,7-Tetrahidro-3*H*-benzimidazol-5-il)-3-[*R*]-[2,6-dicloro-4-(4-*N,N*-dimetilsulfonilfenil)-fenil]-pirrolidin-2-ona

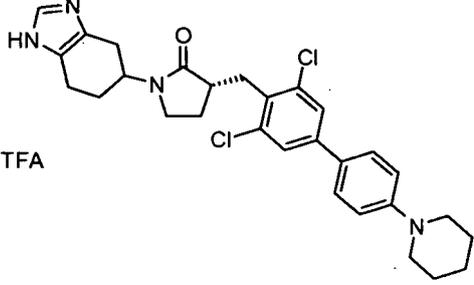
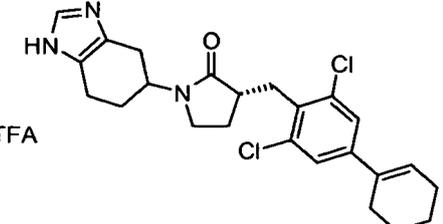
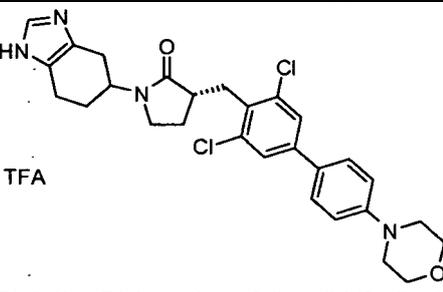
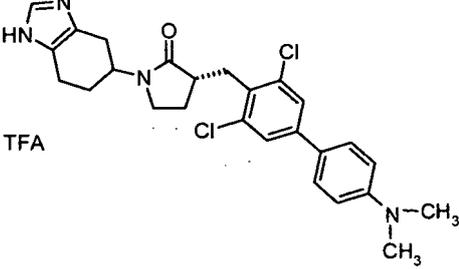


20

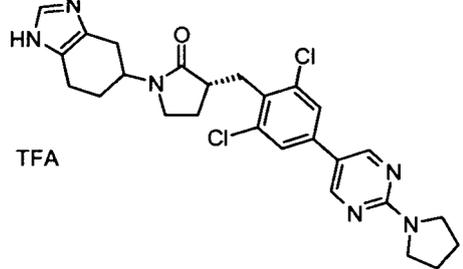
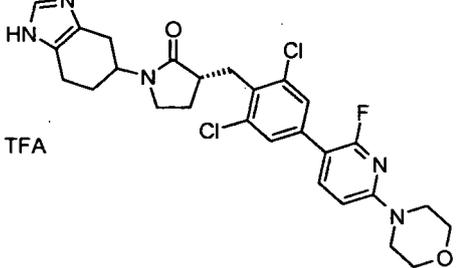
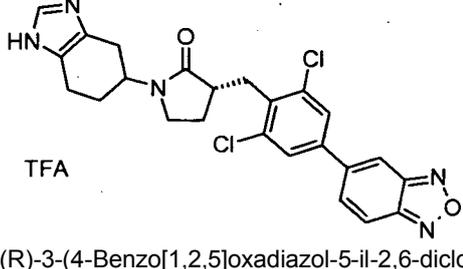
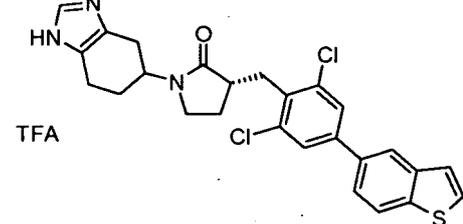
- Se disuelve la Preparación 26 (0,15 g, 0,23 mmol) en 2 ml de dioxano. A esta solución se añade ácido 4-*N,N*-dimetilsulfonilfenilborónico (45 mg, 0,28 mmol) y 0,5 ml de carbonato sódico 2M. Se purga la mezcla con nitrógeno durante 1 minuto y se añade tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0) (27 mg, 0,02 mmol). Se tapa la reacción y se calienta usando calentamiento inducido por microondas durante 45 minutos a 90 °C. Se carga la reacción en una columna SCX y se lava con metanol (dos volúmenes de columna). A continuación, se lava con dos volúmenes de columna de NH₃ 2N en metanol obteniendo producto semipuro. Se purifica adicionalmente usando HPLC o cromatografía en fase normal proporcionando 1-(4,5,6,7-tetrahidro-3*H*-benzimidazol-5-il)-3-[*R*]-[2,6-dicloro-4-(4-*N,N*-dimetilsulfonilfenil)-fenil]-pirrolidin-2-ona como un sólido blanco (mg, 44%). EM: m/z = 547 (M+1)

30

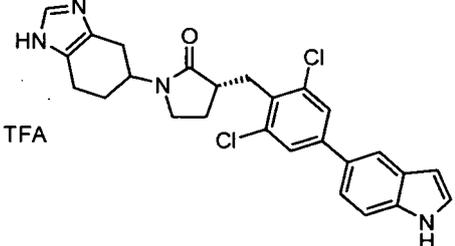
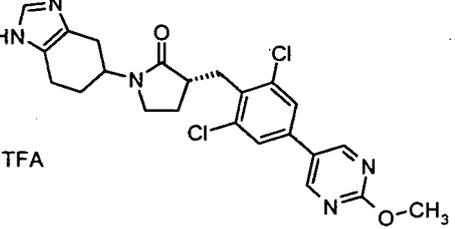
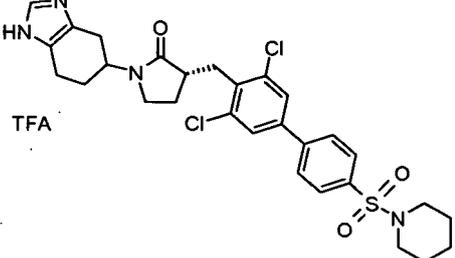
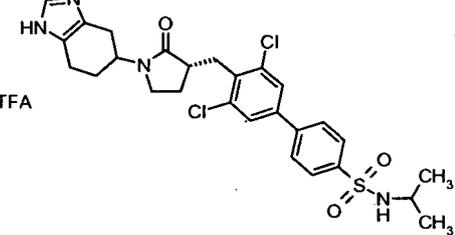
Tabla 3: Los Ejemplos de la Tabla 3 se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 26 salvo porque el ácido 4-N,N-dimetilsulfonilfenilborónico se reemplaza por el reactivo que se indica en la columna 3

Ejemplo	Estructura y nombre químico	Reactivo	Datos m/z (M+1)
27	 <p>TFA</p> <p>(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-piperidin-1-il-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido 4-(1-piperidinil)-fenilborónico HCl	523
28	 <p>TFA</p> <p>(R)-3-(2,6-Dicloro-4-ciclohex-1-enil-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido ciclohexen-1-il-borónico	444
29	 <p>TFA</p> <p>(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-morfolin-4-il-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido 4-morfolinofenil-borónico	525
30	 <p>TFA</p> <p>(R)-3-(3,5-Dicloro-4'-dimetilamino-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido dimetilamino) 4-(N,N)-fenilborónico	483

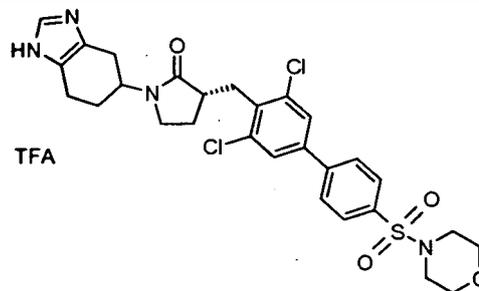
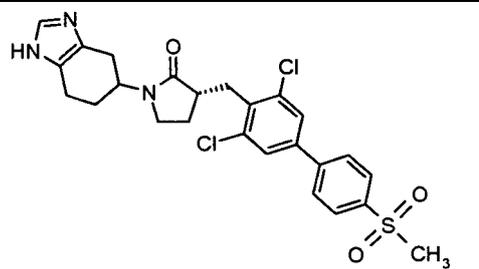
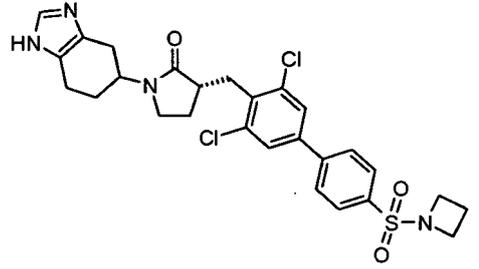
(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre químico	Reactivo	Datos m/z (M+1)
31	 <p>TFA</p> <p>(R)-3-[2,6-Dicloro-4-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	<p>ácido 2-pirrolidin-1-il-1-pirimidin-5-fenilborónico</p>	<p>511</p>
32	 <p>TFA</p> <p>(R)-3-[2,6-Dicloro-4-(2-fluoro-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	<p>ácido 2-fluoro-6-morfolin-4-il-piridin-3-fenilborónico</p>	<p>544</p>
33	 <p>TFA</p> <p>(R)-3-(4-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	<p>ácido benzo[1,2,5]oxadiazol-5-fenilborónico</p>	<p>482</p>
34	 <p>TFA</p> <p>(R)-3-(4-Benzo[b]tiofen-5-il-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	<p>2-(1-benzotiofen-5-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano</p>	<p>496</p>

(continuación)

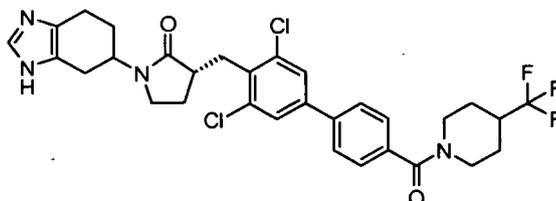
Ejemplo	Estructura y nombre químico	Reactivo	Datos m/z (M+1)
35	 <p>TFA</p> <p>(R)-3-[2,6-Dicloro-4-(1H-indol-5-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido 5-indolilborónico	479
36	 <p>TFA</p> <p>(R)-3-[2,6-Dicloro-4-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido 2-metoxi-pirimidin-5-borónico	472
37	 <p>TFA</p> <p>(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(piperidin-1-sulfonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido 4-(piperidin-1-sulfonil)-fenilborónico	587
38	 <p>TFA</p> <p>Isopropilamida del ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-2-oxo-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-sulfónico</p>	ácido 4-isopropil-sulfamoil fenil-borónico	561

(continuación)

Ejemplo	Estructura y nombre químico	Reactivo	Datos m/z (M+1)
39	 <p>TFA</p> <p>(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(morfolin-4-sulfonyl)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido 4-(morfolin-1-sulfonyl)-fenilborónico	589
40	 <p>(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(metilsulfonyl)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido 4-(metil-sulfonyl)-fenil borónico	518
41	 <p>(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(azitidin-4-sulfonyl)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona</p>	ácido 4-(azitidin-1-sulfonyl)-fenilborónico	563

Ejemplo 42

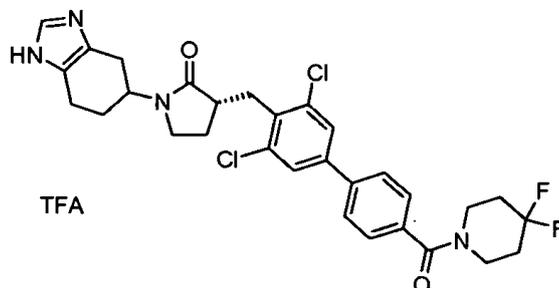
- 5 3-[R]-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona



- 10 Se disuelve la Preparación 26 (0,10 g, 0,16 mmol) en 2 ml de dioxano. A esta solución se añade anhídrido (4-clorocarbonilfenil)borónico (52 mg, 0,31 mmol), clorhidrato de 4-trifluorometilpiperidina (76 mg, 0,40 mmol) y 0,5 ml de carbonato sódico 2M. Se purga la mezcla con nitrógeno durante 1 min y se añade tetraquis(trifenilfosfeno) paladio (0) (23 mg, 0,02 mmol). Se tapa la reacción y se calienta usando calentamiento inducido por microondas durante 30 min a 110 °C. Se carga la reacción en una columna SCX y se lava con metanol (dos volúmenes de columna). A continuación, se lava con dos volúmenes de columna de NH₃ 2N en metanol obteniendo producto semipuro.
- 15 Se purifica adicionalmente usando HPLC o cromatografía en fase normal proporcionando 3-(3,5-dicloro-4'-morfolin-4-il-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona (43 mg). EM: m/z = 625 (M+1).

Ejemplo 43

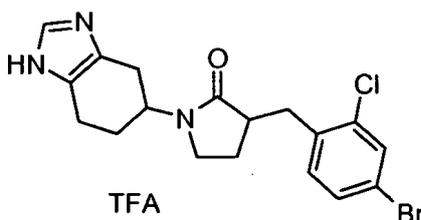
(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona



- 5 El Ejemplo 43 se puede preparar esencialmente como se describe en el Ejemplo 42 salvo porque el clorhidrato de 4-trifluorometilpiperidina se reemplaza por 4,4-difluoro-piperidina. EM: m/z (M+1) = 587.

Ejemplo 44

3-(4-Bromo-2-clorobencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzo[d]imidazol-5-il)pirrolidin-2-ona, sal TFA



- 10 El uso del procedimiento para sintetizar la Preparación 32 y el uso como reactivos 2-(4-bromo-2-clorobencil)-4-oxobutanoato de etilo (0,95 g, 2,85 mmol) y 4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzo[d]imidazol-5-amina (0,49 g, 2,85 mmol) proporciona 0,52 g (45%) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco. EM (IQPA modo positivo) m/z (intensidad relativa) 408,1 (80), 410,1 (100).

- 15 En la siguiente sección se describen ensayos enzimáticos y funcionales que son útiles para evaluar los compuestos de la invención.

Ensayo de la enzima 11 β -HSD tipo 1

- La actividad de 11 β -HSD tipo 1 humana se mide ensayando la producción de NADPH mediante un ensayo de fluorescencia. Los compuestos sólidos se disuelven en DMSO hasta una concentración de 10 mM. Se transfieren veinte microlitros de cada uno entonces a una columna de una placa Nunc de polipropileno de 96 pocillos donde se diluyen adicionalmente 50 veces, seguido de una valoración posterior de dos veces, y diez veces a través de la placa con DMSO adicional, usando un sistema automatizado Tecan Genesis 200. Las placas se transfieren entonces a un sistema Tecan Freedom 200 con un cabezal de 96 pocillos Tecan Temo unido y un lector de placas Ultra 384. Los reactivos se suministran a la placa Nunc de polipropileno de 96 pocillos y se dosifican individualmente a placas de ensayo de alta eficacia, negras, de 96 pocillos, de Molecular Devices (capacidad 40 μ l/pocillo) de la siguiente manera: 9 μ l/pocillo de sustrato (NADP 2,22 mM, Cortisol 55,5 μ M, Tris 10 mM, Prionex al 0,25 %, Triton X100 al 0,1 %), 3 μ l/pocillo de agua a los pocillos con compuesto o 3 μ l a los pocillos de control y patrón, 6 μ l/pocillo de enzima 11 β -HSD tipo 1 humana, recombinante, 2 μ l/pocillo de diluciones del compuesto. Para calcular finalmente el porcentaje de inhibición, se añaden una serie de pocillos que representan el ensayo mínimo y máximo: un conjunto que contiene el sustrato con 667 μ M de carbenoxolona (fondo), y otro conjunto que contiene sustrato y enzima sin compuesto (señal máxima). La concentración de DMSO final es del 0,5 % para todos los compuestos, controles y patrones. Las placas se ponen entonces en un agitador mediante el brazo robótico del Tecan durante 15 segundos antes de cubrirías y apilarlas durante un periodo de incubación de tres horas a temperatura ambiente. Tras completarse esta incubación, el brazo robótico del Tecan retira cada placa individualmente del apilador y las coloca en posición para la adición de 5 μ l/pocillo de una solución de carbenoxolona 250 μ M para detener la reacción enzimática. Las placas se agitan entonces una vez más durante 15 segundos y después se ponen en un lector de microplacas Ultra 384 (355EX/460EM) para la detección de fluorescencia de NADPH.

Los datos para los compuestos ejemplo ensayo en el ensayo de 11- β HSD1 se muestran a continuación:

Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ de 11-βHSD2 humana (nM)
1		325
15		214
29		75,4
32		175
42		143

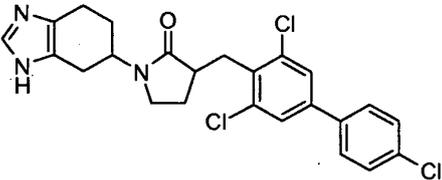
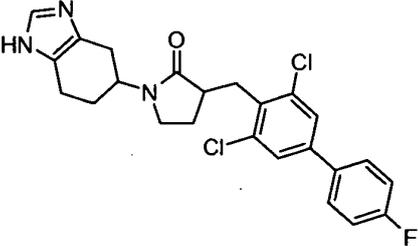
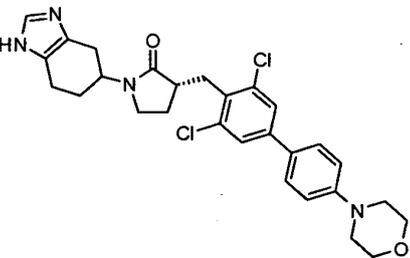
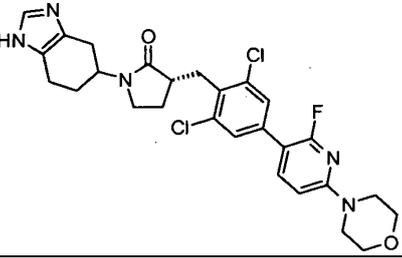
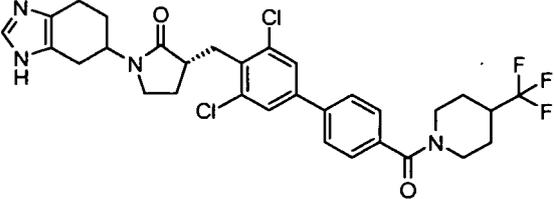
Los compuestos de la invención también se pueden ensayar para determinar su selectividad frente a 11-βHSD2 en un ensayo similar al descrito para 11-βHSD1, pero usando la enzima 11-βHSD2. El ensayo usando la enzima 11-βHSD2 se puede llevar a cabo mediante los procedimientos descritos en el presente documento y complementarse con procedimientos conocidos en la técnica.

Ensayo de células humanas de músculo liso aórtico

Se cultivan células de músculo liso aórticas humanas primarias (AoSMC) en medio de crecimiento FBS al 5 % hasta un número de pases de 6, después se sedimentan por centrifugación y se resuspenden a una densidad de 9×10^4 células/ml en medio de ensayo FBS al 0,5 % que contiene 12 ng/ml de hTNF α para inducir la expresión de 11-βHSD1. Las células se siembran en placas de ensayo de cultivo tisular de 96 pocillos a 100 μl/pocillo (9×10^3 células/pocillo) y se incuban durante 48 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %. Después de la inducción, las células se incuban durante 4 horas a 37 °C, CO₂ al 5 % en medio de ensayo que contiene los compuestos de ensayo y, a continuación, se tratan con 10 μl/pocillo de cortisona 10 μM solubilizada en el medio de ensayo, y se incuban durante 16 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %. El medio de cada pocillo se transfiere a una placa para su análisis posterior de cortisol usando un inmunoensayo resuelto en el tiempo competitivo de resonancia de fluorescencia. En solución, un conjugado

aloficocianina (APC)-cortisol y un analito de cortisol libre compiten por unirse a un complejo de anticuerpo anti-cortisol de ratón/Europio ((Eu)-IgG anti-ratón). Los niveles mayores de cortisol libre dan como resultado una disminución de la transferencia de energía desde el Europio-IgG al complejo APC-cortisol, dando como resultado una menor fluorescencia de APC. Las intensidades de fluorescencia para Europio y APC se miden usando un LJJ Analyst AD. La excitación de Europio y APC se mide usando filtros de excitación a 360 nm y de emisión a 615 nm y 650 nm, respectivamente. Los parámetros resueltos en el tiempo para Europio eran un tiempo de integración de 1000 μ s con un retraso de 200 μ s. Los parámetros del APC se ajustan a un tiempo de integración de 150 μ s con un retraso de 50 μ s. Las intensidades de fluorescencia medidas por el APC se modifican dividiendo por la fluorescencia de Eu (APC/Eu). Esta proporción se usa después para determinar la concentración de cortisol desconocida, por interpolación, usando una curva patrón de cortisol ajustada con una ecuación logística de 4 parámetros. Estas concentraciones se usan después para determinar la actividad del compuesto representando la concentración frente al % de inhibición, ajustando con una curva de 4 parámetros y presentando la CI_{50} .

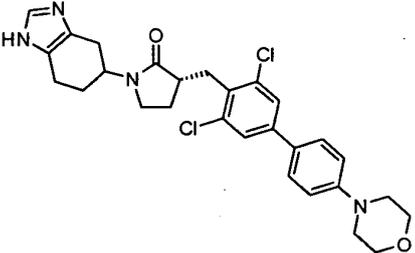
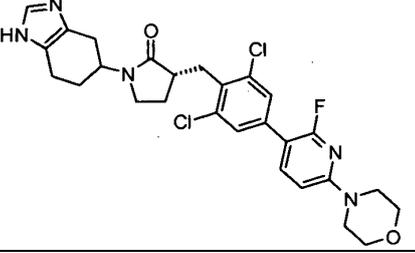
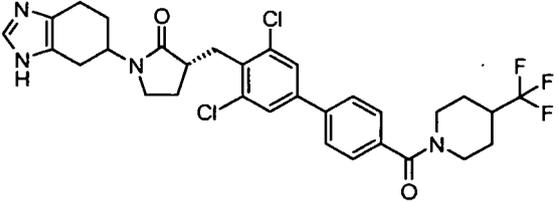
Todos los ejemplos divulgados en el presente documento demuestran actividad en el ensayo de células de músculo liso aórticas humanas con CI_{50} menores de 300 nM. Los datos para los compuestos ejemplares en el ensayo de células de músculo liso aórticas humanas se muestran a continuación:

Ejemplo	Estructura	CI_{50} (nM)
1		6,8
15		3,2
29		0,60
32		3,0
42		4,5

Ensayo de conversión de cortisona aguda *in vivo*

En general, se administran compuestos por vía oral a ratones, los ratones se estimulan con una inyección subcutánea de cortisona en un punto temporal establecido después de la inyección del compuesto, y la sangre de cada animal se recoge algún tiempo después. El suero separado se aísla después y se analiza para los niveles de cortisona y cortisol por CL-EM/EM, seguido del cálculo del cortisol medio y del porcentaje de inhibición de cada grupo de dosificación. De forma específica, se obtienen ratones C57BL/6 macho de Harlan Sprague Dawley con un peso medio de 25 gramos. Los pesos exactos se toman después de la llegada y los ratones se distribuyen aleatoriamente en grupos de pesos similares. Los compuestos se preparan en HEC al 1 % p-p, polisorbato 80 al 0,25 % p-p, antiespumante n.º 1510-US de Dow Corning al 0,05 % p-p a diversas dosis, basadas en un peso medio supuesto de 25 gramos. Los compuestos se administran por vía oral, 200 µl por animal, seguido de una dosis subcutánea, 200 µl por animal, de 30 mg/kg de cortisona a las 1 a 24 horas después de dosificar el compuesto. A los 10 minutos después de la estimulación con cortisona, cada animal se sacrifica durante 1 minuto en una cámara de CO₂, seguido de recogida de la sangre por punción cardiaca en tubos separadores de suero. Una vez totalmente tapados, los tubos se centrifugan a 2500 x g, a 4 °C durante 15 minutos, el suero se transfiere a los pocillos de placas de 96 pocillos (Corning Inc, Costar n.º 4410, tubos agrupados, de 1,2 ml, de polipropileno), y las placas se congelan a -20 °C hasta su análisis por CL-EM/EM. Para el análisis, las muestras de suero se descongelan y las proteínas se hacen precipitar mediante la adición de un patrón interno de d4-cortisol que contiene acetonitrilo. Las muestras se mezclan vorticialmente y se centrifugan. El sobrenadante se retira y se seca bajo una corriente de nitrógeno caliente. Los extractos se reconstituyen en metanol/agua (1:1) y se inyectan en el sistema CL-EM/EM. Los niveles de cortisona y cortisol se ensayan por reacción selectiva en modo control después de la ionización ACPI positiva en un espectrofotómetro de masas de triple cuadrupolo.

Los datos para los compuestos de ejemplo en el ensayo de conversión de cortisona aguda *in vivo* se muestran a continuación:

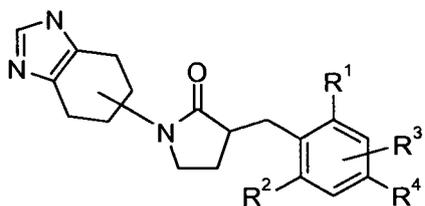
Ejemplo	Estructura	% inhibición después de 16 horas (dosis de 10 (mg/kg))
29		52
32		59,2
42		98,4

Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología habitual para prepararlas se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, n.º 1, enero de 1977. Los compuestos de la presente invención se formulan preferentemente como composiciones farmacéuticas administradas por diversas vías. Lo más preferentemente, dichas composiciones son para administración oral. Dichas composiciones farmacéuticas y procedimientos para prepararlas se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19 ed., Mack Publishing Co., 1995).

- La dosificación particular de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo requerida para constituir una cantidad eficaz de acuerdo con la presente invención dependerá de las circunstancias particulares de las afecciones a tratar. Consideraciones tales como dosificación, vía de administración y frecuencia de dosificación las decide mejor el médico encargado. En general, los intervalos de dosis aceptados y eficaces para administración oral o parenteral serán de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, que se traduce en aproximadamente 6 mg a 600 mg y, más de forma típica, de 30 mg a 200 mg para pacientes humanos. Dichas dosificaciones se administrarán a un paciente que necesite tratamiento de una a tres veces cada día, o tan a menudo como sea necesario para tratar eficazmente una enfermedad seleccionada de las descritas en el presente documento.
- 5
- 10 Un experto en la técnica de preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y modo de administración apropiados, dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o afección a tratar, la fase del trastorno o afección y otras circunstancias pertinentes. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Co. (1990)). Los compuestos reivindicados en el presente documento se pueden administrar por diversas vías. Para efectuar el tratamiento de un paciente que sufre o que está en riesgo de desarrollar los trastornos descritos en el presente documento, se puede administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cualquier forma o modo que haga al compuesto biodisponible en una cantidad eficaz, incluyendo las vías oral y parenteral. Por ejemplo, los compuestos activos se pueden administrar por vía rectal, por vía oral, por inhalación, o por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intranasal, rectal, ocular, tópica, sublingual, bucal, u otras vías. La administración oral puede ser preferida para el tratamiento de los trastornos descritos en el presente documento. En los casos en los que administración oral es imposible o no sea preferida, la composición puede hacerse disponible en una forma adecuada para administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular.
- 15
- 20

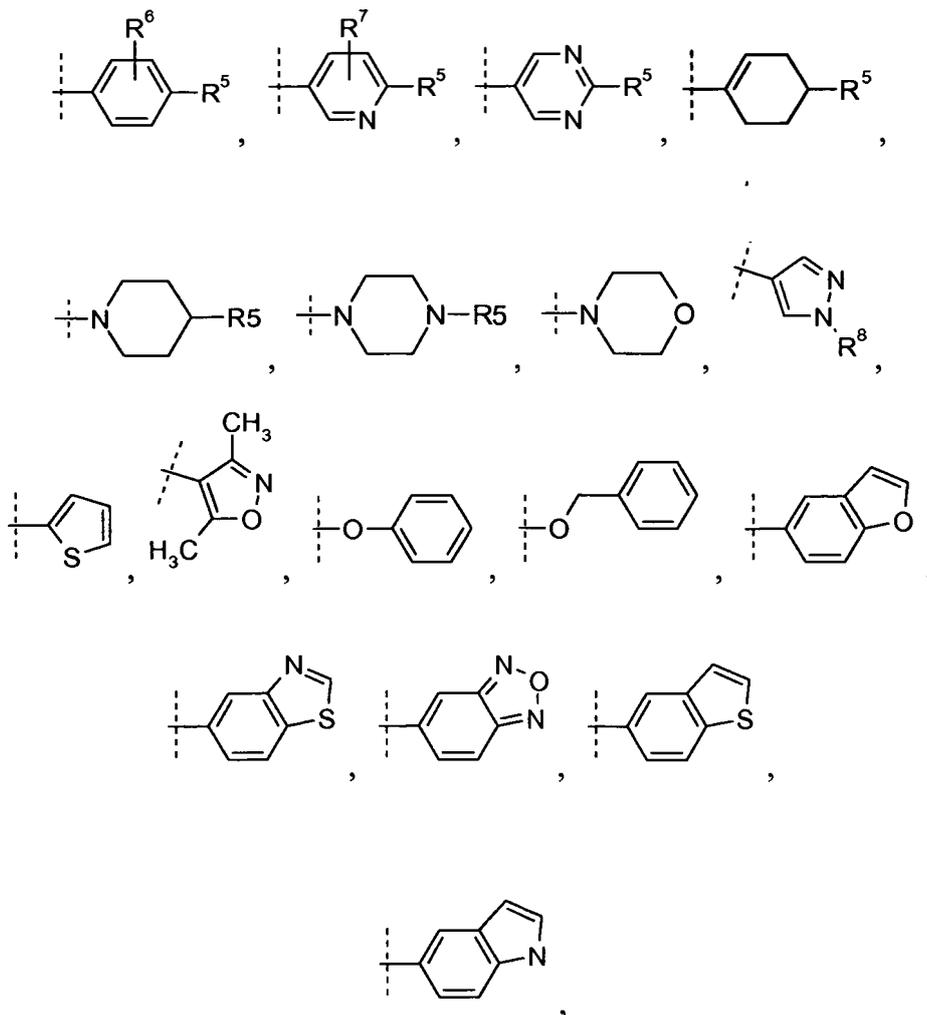
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado estructuralmente por la fórmula:



en la que:

- 5 R^1 es -H, -halógeno, -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), o -CH₃ (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos);
- 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;
- 10 R^4 es -OH, halógeno, ciano, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -alcoxi (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con uno a tres halógenos), -SCF₃, -C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -cicloalquilo (C₃-C₈), -O-fenil-C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -CH₂-fenilo, -NHSO₂-alquilo (C₁-C₄), -NHSO₂-fenil(R²¹)(R²¹), -alquil (C₁-C₄)-C(O)N(R¹⁰)(R¹¹),

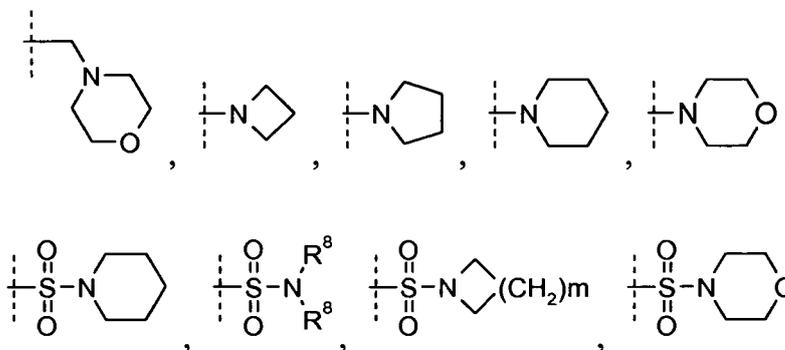


15

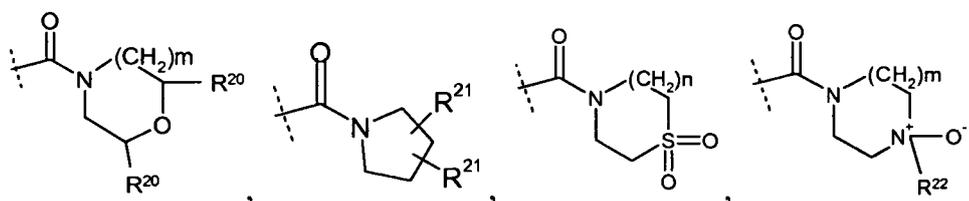
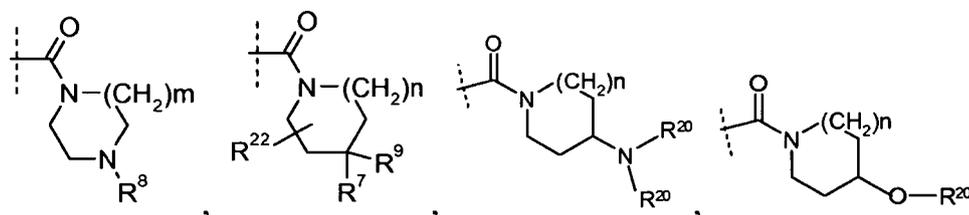
o

en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R⁴;

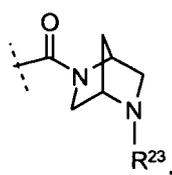
R⁵ es -H, -halógeno, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)OH, -C(O)O-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -SO₂-alquilo (C₁-C₄), -N(R⁸)(R⁸),



5



o



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

10

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

en las que n es 0, 1, o 2, y en las que cuando n es 0, entonces "(CH₂) n" es un enlace;

R⁶ es -H, -halógeno, -CN, o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁷ es -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁸ es, de forma independiente, cada vez que aparece

15

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

R⁹ es -H o -halógeno;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno, de forma independiente,

-H o -alquilo (C₁-C₄), o R¹⁰ y R¹¹ tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo;

5 R²⁰ es, de forma independiente, cada vez que aparece -H, o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

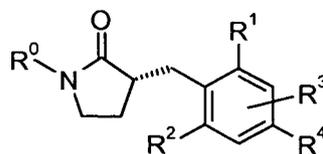
R²¹ es, de forma independiente, cada vez que aparece -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

10 R²² es, de forma independiente, cada vez que aparece -H o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

R²³ es, de forma independiente, cada vez que aparece -H, -alquilo (C₁-C₄), o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄);

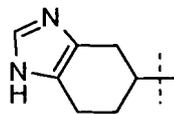
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 representado estructuralmente por la fórmula:

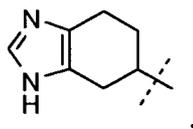


15 en la que:

R⁰ es



o

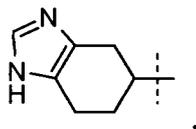


20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en el que R¹ y R² son cloro, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

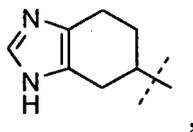
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que R³ es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 en el que R⁰ es



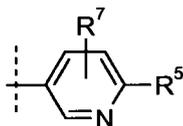
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4 en el que R⁰ es



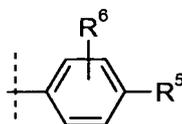
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que R⁴ es



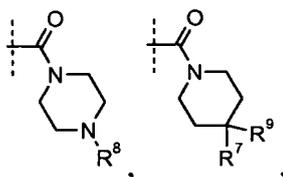
5 y R⁷ es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que R⁴ es



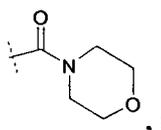
y R⁶ es hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que R⁵ es



10

o



y R⁸ es -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

15 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que R⁵ es cloro o flúor, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que R⁵ es flúor, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

20 1-(4,5,6,7-Tetrahidro-3H-benzimidazol-5-il)-3-(3,5,4'-tricloro-bifenil-4-ilmetil)-pirrolidin-2-ona;

3-(3,5-Dicloro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;

Éster metílico del ácido 3',5'-dicloro-4'-[2-oxo-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico;

3-(4-Benzofuran-5-il-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;

25 3-(3,5-Dicloro-4'-morfolin-4-ilmetil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;

- 3-[2,6-Dicloro-4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;
 3-(2,6-Dicloro-4-piridin-3-il-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;
 1-(4,5,6,7-Tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-3-(3,5,3'-tricloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-pirrolidin-2-ona;
 3-(3,5,2',4'-Tetracloro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;
 5 3-(3,5-Dicloro-3'-metil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;
 3-(3,5-Dicloro-4'-metil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;
 3-(3,5-Dicloro-3'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;
 3-(4'-terc-Butil-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;
 3-(3,5-Dicloro-4'-isopropoxi-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;
 10 3-(3,5-Dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;
 3-[2,6-Dicloro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;
 3-(3,5-Dicloro-4'-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;
 3-[3,5-Dicloro-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-
 pirrolidin-2-ona;
 15 3-[3,5-Dicloro-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;
 3-[3,5-Dicloro-4'-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-
 2-ona;
 3-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-
 pirrolidin-2-ona;
 20 3-[R]-[4-(4-fluorofenil-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-bencimidazol-3-il)-pirrolidin-2-ona;
 (R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-
 ona;
 1-(4,5,6,7-Tetrahidro-3H-benzoimidazol-5-il)-3-[R]-[2,6-dicloro-4(4-N,N-dimetilsulfoniifenil)-fenil-pirrolidin-2-ona;
 (R)-3-(3,5-Dicloro-4'-piperidin-1-il-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;
 25 (R)-3-(2,6-Dicloro-4-ciclohex-1-enil-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;
 (R)-3-(3,5-Dicloro-4'-morfolin-4-il-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;
 (R)-3-(3,5-Dicloro-4'-dimetilamino-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;
 (R)-3-[2,6-Dicloro-4-(2-pirrolidin-1-il-pirimidin-5-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-
 ona;
 30 (R)-3-[2,6-Dicloro-4-(2-fluoro-6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-
 pirrolidin-2-ona;
 (R)-3-(4-Benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-
 ona;
 (R)-3-(4-Benzo[b]tiofen-5-il-2,6-dicloro-bencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;
 35 (R)-3-[2,6-Dicloro-4-(1H-indol-5-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;
 (R)-3-[2,6-Dicloro-4-(2-metoxi-pirimidin-5-il)-bencil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;
 (R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(piperidin-1-sulfonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-
 ona;
 40 Isopropilamida del ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-2-oxo-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-
 bifenil-4-sulfónico;
 (R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(morfolin-4-sulfonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-

ona;

(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(metilsulfonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;

(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(azitidin-4-sulfonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;

5 3-[R]-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;

(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona;

y 3-(4-Bromo-2-clorobencil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzo[d]imidazol-5-il)pirrolidin-2-ona;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de la reivindicación 1 que es (R)-3-(3,5-dicloro-4'-morfolin-4-il-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto de la reivindicación 1 que es 3-(3,5-dicloro-4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 15. Un compuesto de la reivindicación 1 que es 3-[R]-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometilpiperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(4,5,6,7-tetrahidro-3H-benzoimidazol-5-il)-pirrolidin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de diabetes tipo 2.

25 19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de aterosclerosis.

20. Un intermedio para la preparación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 13, 14 o 15 en el que el intermedio es

