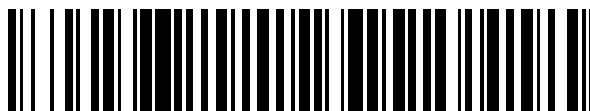


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 429 570**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61K 31/4545** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2007** **E 07761237 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013** **EP 2016071**

54 Título: **Inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1**

30 Prioridad:

**25.04.2006 US 745565 P**

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

**15.11.2013**

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)  
LILLY CORPORATE CENTER  
INDIANAPOLIS IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**LI, RENHUA;  
WALLACE, OWEN BRENDAN y  
XU, YANPING**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 429 570 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

Inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1

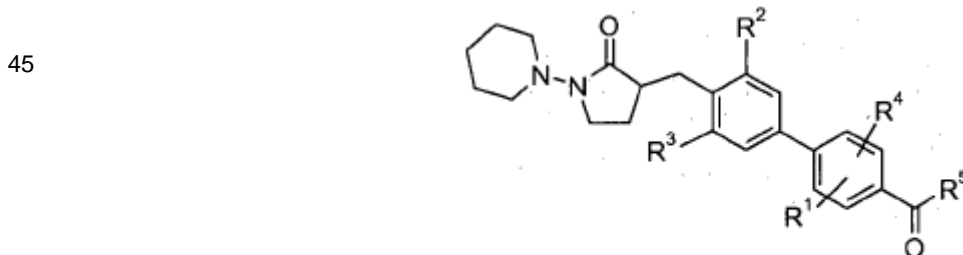
La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional US N° 60/745.565 presentada el 25 de Abril de 2006.

5 La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 ("11-β-HSD1"), y a composiciones farmacéuticas de los mismos, y estos compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de un cuerpo de un ser humano o animal, y a nuevos intermedios útiles en la preparación de los inhibidores. Los presentes compuestos muestran una inhibición potente y selectiva de la 11-β-HSD1 y, como tales, son  
10 útiles en el tratamiento de trastornos sensibles a la modulación de la 11-β-HSD1, tales como diabetes, síndrome metabólico, trastornos cognitivos y similares.

Los glucocorticoides que actúan en el hígado, tejido adiposo y músculo, son importantes reguladores de la glucosa, los lípidos y el metabolismo de las proteínas. El exceso crónico de glucocorticoides está asociado con la resistencia a la insulina, obesidad visceral, hipertensión y dislipidemia, que representan también las características clásicas del síndrome metabólico. La 11-β-HSD1 cataliza la conversión de cortisona inactiva a cortisol activo y ha estado implicada  
15 en el desarrollo del síndrome metabólico. La evidencia en roedores y seres humanos vincula la 11-β-HSD1 con el síndrome metabólico. La evidencia sugiere que un fármaco que inhibe específicamente la 11-β-HSD1 en pacientes diabéticos tipo 2 reducirá la glucosa en sangre mediante la reducción de la gluconeogénesis hepática, reducirá la obesidad central, mejorará los fenotipos de lipoproteína aterogénica, reducirá la presión arterial y reducirá la resistencia a la insulina. Se potenciarán los efectos de la insulina sobre el músculo, y puede aumentarse también la secreción de  
20 insulina por las células beta de los islotes. La evidencia a partir de estudios en animales y seres humanos indica también que un exceso de glucocorticoides altera la función cognitiva. Resultados recientes indican que la inactivación de la 11-β-HSD1 mejora la función de la memoria, tanto en seres humanos como en ratones. El inhibidor de la 11-β-HSD carbenoxolona ha demostrado que mejora la función cognitiva en ancianos sanos y en pacientes diabéticos tipo 2, y la inactivación del gen 11-β-HSD1 previno el deterioro inducido por el envejecimiento en ratones. Recientemente se  
25 ha demostrado que una inhibición selectiva de la 11-β-HSD 1 con un agente farmacéutico mejora la retención de la memoria en ratones.

En los últimos años, han aparecido una serie de publicaciones que informan acerca de agentes que inhiben la 11-β-HSD1. Véase la solicitud internacional WO2004/056744 que divulga adamantil acetamidas como inhibidores de la 11-β-HSD, la solicitud internacional WO2005/108360 que divulga derivados de pirrolidin-2-ona y piperidin-2-ona como  
30 inhibidores de la 11-β-HSD, y la solicitud internacional WO2005/108361 que divulga derivados de adamantil pirrolidin-2-ona como inhibidores de la 11-β-HSD. El documento WO 2006/049952, que tiene fecha de prioridad de 29 de Octubre de 2004 y fecha de publicación de 11 de Mayo de 2006, hace referencia a derivados de cicloalquil lactama como inhibidores de la 11-β-HSD. A pesar del número de tratamientos para las enfermedades que implican la 11-β-HSD1, las terapias actuales adolecen de uno o más inconvenientes, entre los que se incluye una eficacia incompleta o deficiente, efectos secundarios inaceptables y contraindicaciones para ciertas poblaciones de pacientes. De esta manera, sigue existiendo la necesidad de un tratamiento mejorado que use agentes farmacéuticos alternativos o mejorados que  
35 inhiban la 11-β-HSD1 y traten las enfermedades que podrían beneficiarse con la inhibición de la 11-β-HSD1. La presente invención proporciona dicha una contribución a la técnica en base al hallazgo de que una novedosa clase de compuestos tiene una actividad inhibidora potente y selectiva sobre la 11-β-HSD1. La presente invención es distinta en las estructuras particulares y sus actividades. Existe una continua necesidad de nuevos procedimientos de tratamiento para la diabetes, el síndrome metabólico y los trastornos cognitivos, y un objeto de la presente invención es satisfacer estas y otras necesidades.

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



(I)

50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

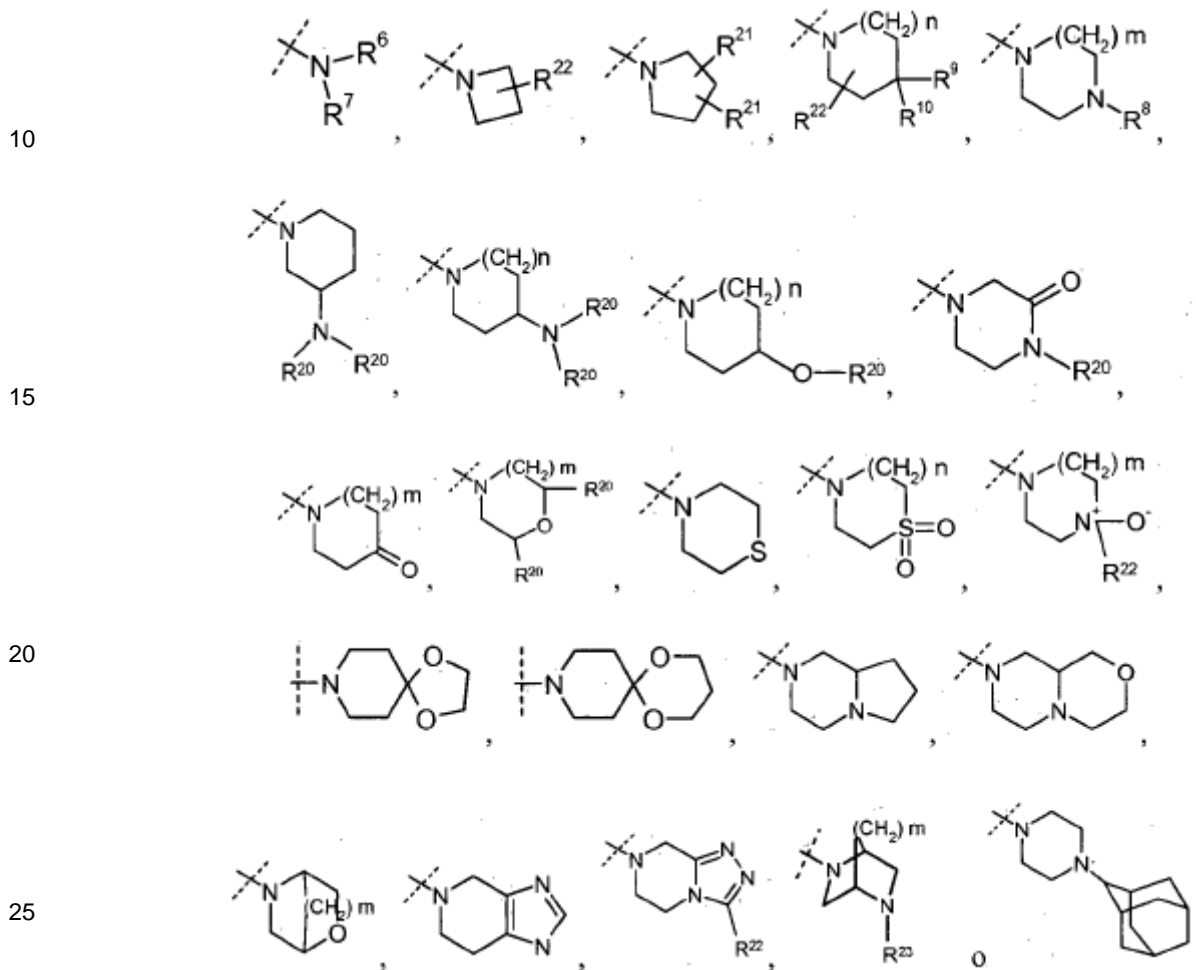
R<sup>1</sup> es -H o -halógeno;

R<sup>2</sup> es -H, -halógeno, -CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -O-CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

5 R<sup>3</sup> es -H, -halógeno, -CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -O-CH (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R<sup>4</sup> es -H o -halógeno;

R<sup>5</sup> es



en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R<sup>5</sup> en la fórmula I;

en las que n es 0, 1 ó 2, y en las que cuando n es 0, entonces "(CH<sub>2</sub>) n" es un enlace; en las que m es 1 ó 2;

R<sup>6</sup> es

30 -H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

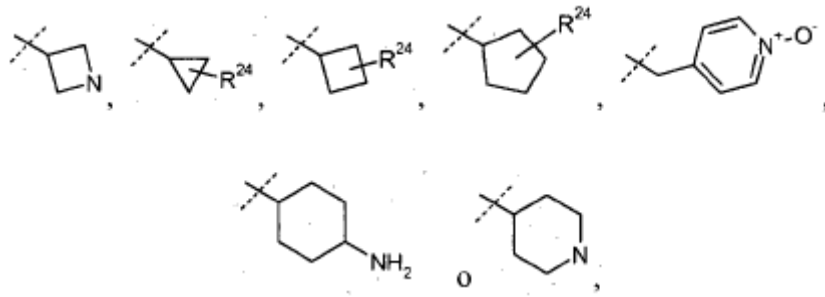
-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-O-R<sup>20</sup>, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-pirrolidinilo, fenilo, -HET<sup>1</sup>,

-HET<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -CH<sub>2</sub>-HET<sup>1</sup>, -CH<sub>2</sub>-HET<sup>2</sup>,

-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N(R<sup>20</sup>)(R<sup>20</sup>), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N<sup>+</sup>(O<sup>-</sup>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

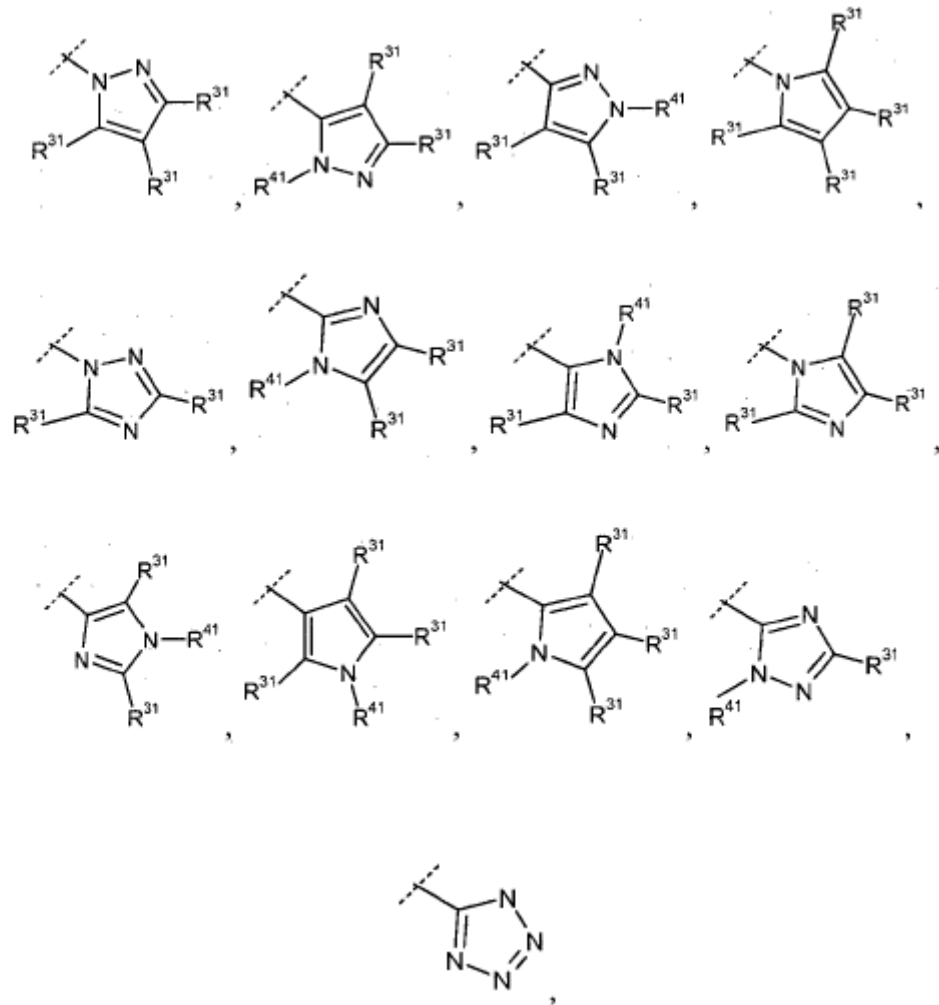
-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-C(O)N(R<sup>41</sup>)(R<sup>41</sup>), -CH(C(O)OH)(CH<sub>2</sub>OR<sup>20</sup>);

35 -CH(C(O)OH)(CH<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)(R<sup>20</sup>)), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-C(O)O-R<sup>20</sup>,



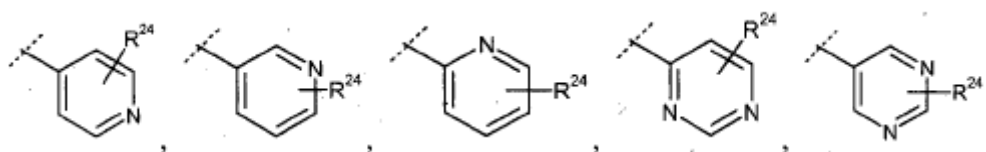
en las que la línea discontinua indica el punto de unión a la posición indicada por  $R^b$ ;

HET<sup>1</sup> es

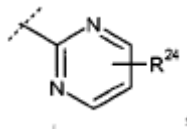


en las que la línea discontinua indica el punto de unión a la posición indicada por HET<sup>1</sup>;

HET<sup>2</sup> es



o



5

en las que la línea discontinua indica el punto de unión a la posición indicada por HET<sup>2</sup>;

R<sup>7</sup> es;

- H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o
- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-O-R<sup>20</sup>.

10

R<sup>8</sup> es

- H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),
- C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),
- C(O)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-O-R<sup>20</sup>, -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

15

- S(O<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),
- S(O<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o
- C(O)-N(R<sup>20</sup>)(R<sup>20</sup>);

R<sup>9</sup> es

- H, -halógeno, -OH, -CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o
- O-CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

20

R<sup>10</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -halógeno,

R<sup>20</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

25

R<sup>21</sup> es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R<sup>22</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R<sup>23</sup> es, independientemente en cada aparición, -H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

30

R<sup>24</sup> es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R<sup>31</sup> es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y

R<sup>41</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -CH<sub>3</sub>.

35

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

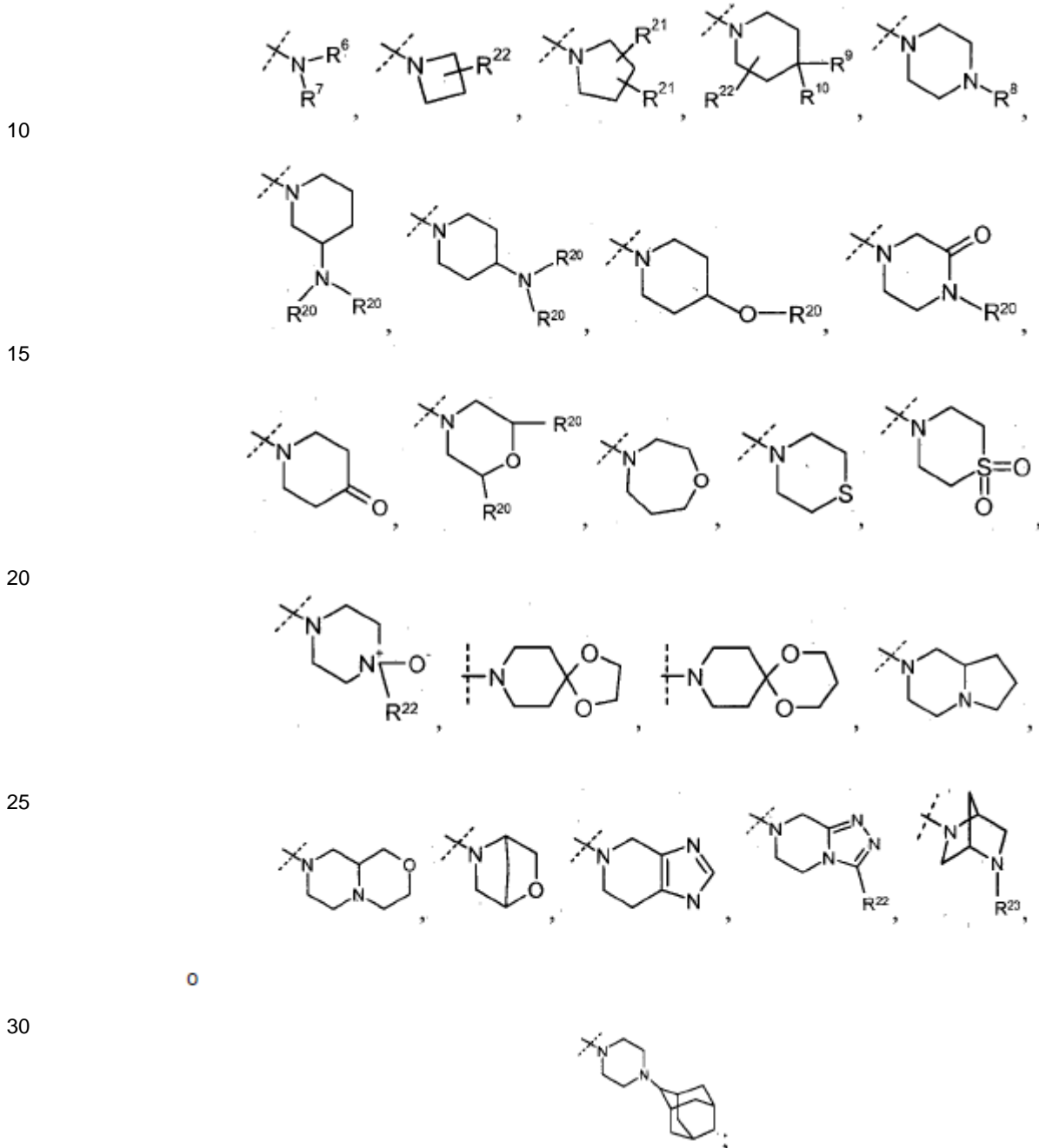
40

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, tal como se ha descrito en detalle anteriormente. Aunque todos los compuestos de la presente invención son útiles, algunos de los compuestos son particularmente interesantes y son preferentes. Los listados siguientes exponen diversos grupos de compuestos preferentes.

5 En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> es -H; R<sup>2</sup> es -halógeno, R<sup>3</sup> es -halógeno, R<sup>4</sup> es -H o -halógeno;

R<sup>5</sup> es



en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R<sup>5</sup> en la fórmula I;

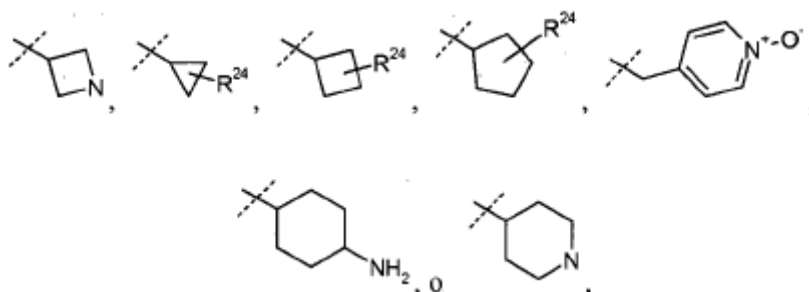
35 R<sup>6</sup> es

-H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-O-R<sup>20</sup>, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-piperidino,

-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N(R<sup>20</sup>)(R<sup>20</sup>), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N<sup>+</sup>(O<sup>-</sup>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-C(O)N(R<sup>41</sup>)(R<sup>41</sup>), -CH(C(O)OH)(CH<sub>2</sub>OR<sup>20</sup>),  
 -CH(C(O)OH)(CH<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)(R<sup>20</sup>)), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-C(O)O-R<sup>20</sup>,

5



10

en las que la línea discontinua indica el punto de unión a la posición indicada por R<sup>6</sup>;

R<sup>7</sup> es

-H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o  
 -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-O-R<sup>20</sup>;

15

R<sup>8</sup> es

-H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),  
 -C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),  
 -C(O)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-O-R<sup>20</sup>, -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -S(O<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),  
 -S(O<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o  
 -C(O)-N(R<sup>20</sup>)(R<sup>20</sup>);

20

R<sup>9</sup> es

-H, -OH, -halógeno, -CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o  
 -O-CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

25

R<sup>10</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -halógeno;

R<sup>20</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R<sup>21</sup> es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno o alquilo -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

30

R<sup>22</sup> es, independientemente en cada aparición, -H, o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R<sup>23</sup> es, independientemente en cada aparición, -H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

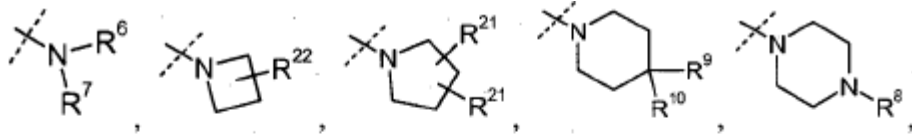
35

R<sup>24</sup> es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

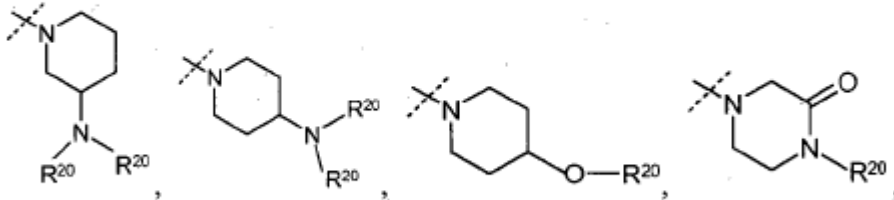
R<sup>41</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -CH<sub>3</sub>.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> es -H, R<sup>2</sup> es -flúor, -cloro o -bromo, R<sup>3</sup> es -flúor, -cloro o -bromo, R<sup>4</sup> es -H o -halógeno;

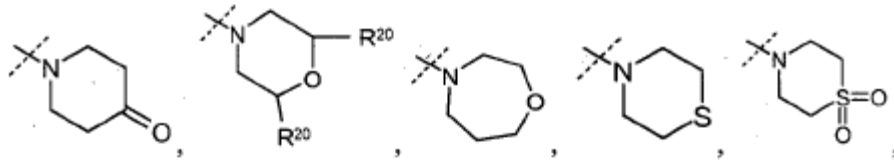
R<sup>5</sup> es



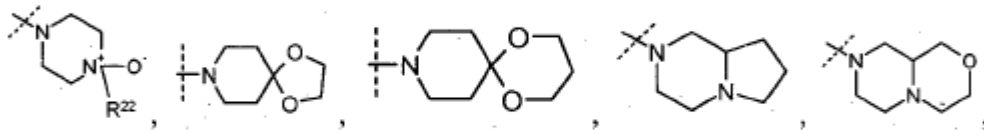
5



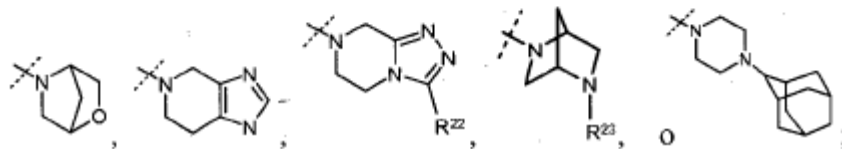
10



15



20



en la que la línea discontinua representa el punto de unión con la posición R<sup>5</sup> en la fórmula I;

R<sup>6</sup> es

-H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

25

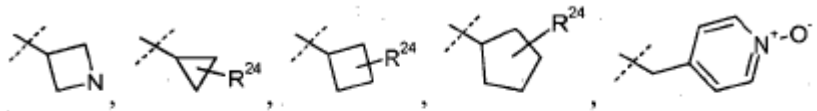
-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-O-R<sup>20</sup>, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-pirrolidinilo,

-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N(R<sup>20</sup>)(R<sup>20</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N<sup>+</sup>(O<sup>-</sup>)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

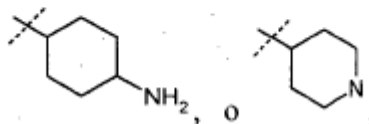
-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-C(O)N(R<sup>41</sup>)(R<sup>41</sup>), -CH(C(O)OH)(CH<sub>2</sub>OR<sup>20</sup>),

-CH(C(O)OH)(CH<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)(R<sup>20</sup>)). -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-C(O)O-R<sup>20</sup>.

30



35





en las que la línea discontinua indica el punto de unión a la posición indicada por R<sup>6</sup>;

R<sup>7</sup> es

- H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o
- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-O-R<sup>20</sup>.

5 R<sup>8</sup> es

- H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),
- C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),
- C(O)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-O-R<sup>20</sup>, -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -S(O<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),

10 -S(O<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o  
-C(O)-N(R<sup>20</sup>)(R<sup>20</sup>),

R<sup>9</sup> es

- H, -halógeno, -OH, -CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o
- O-CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

15 R<sup>10</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -halógeno;

R<sup>20</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R<sup>21</sup> es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

20 R<sup>22</sup> es, independientemente en cada aparición -H o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R<sup>23</sup> es, independientemente en cada aparición, -H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

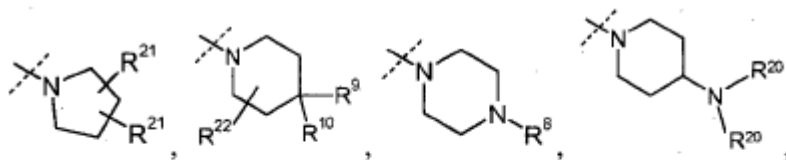
R<sup>24</sup> es, independientemente en cada aparición, -H; y

25 R<sup>41</sup> es, independientemente en cada aparición, -H.

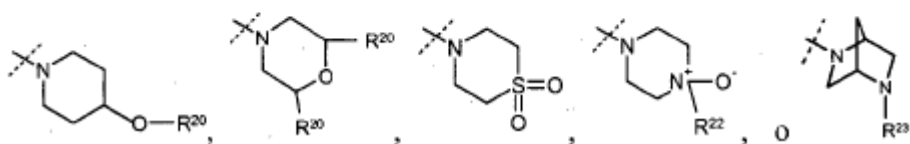
En otra realización, la invención proporciona un compuesto representado estructuralmente por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>1</sup> es -H, R<sup>2</sup> es -flúor, -cloro o -bromo, R<sup>3</sup> es -flúor, -cloro o -bromo, R<sup>4</sup> es -H;

R<sup>5</sup> es

30



35



en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R<sup>5</sup> en la fórmula I;

R<sup>8</sup> es

- H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),
- C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),
- C(O)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-O-R<sup>20</sup>, -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -S(O<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>);
- S(O<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); o
- C(O)-N(R<sup>20</sup>)(R<sup>20</sup>);

R<sup>9</sup> es

- H, -halógeno, -OH, -CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o
- O-CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R<sup>10</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -halógeno;

R<sup>20</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

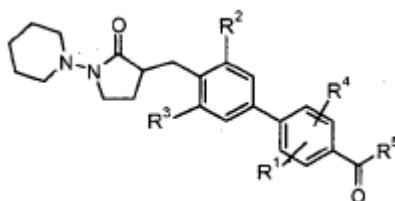
R<sup>21</sup> es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R<sup>22</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

R<sup>23</sup> es, independientemente en cada aparición, -H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

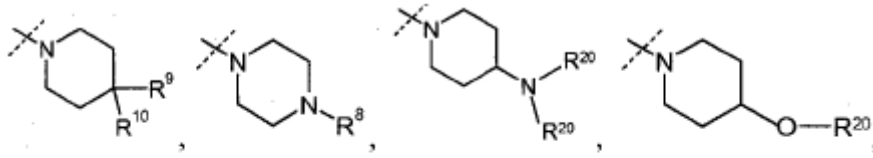
Se proporcionan otras realizaciones de la invención en las que cada una de las realizaciones descritas anteriormente en la presente memoria se reduce adicionalmente tal como se describe en las preferencias siguientes. Específicamente, cada una de las preferencias a continuación se combina independientemente con cada una de las realizaciones anteriores, y la combinación particular proporciona otra realización en la que la variable indicada en la preferencia se reduce según la preferencia.

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

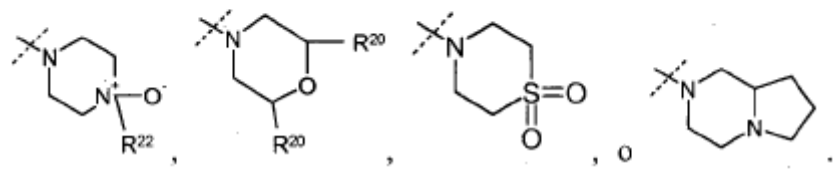


en la que R<sup>1</sup> es -flúor, -cloro, -bromo. Preferentemente R<sup>1</sup> es -H. Preferentemente, R<sup>2</sup> es -halógeno, -CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -O-CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R<sup>2</sup> es -halógeno. Preferentemente, R<sup>2</sup> es -CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R<sup>2</sup> es -O-CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R<sup>2</sup> es -cloro, -flúor o -bromo. Preferentemente R<sup>2</sup> es cloro. Preferentemente, R<sup>3</sup> es -halógeno, -CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -O-CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R<sup>3</sup> es -halógeno. Preferentemente, R<sup>3</sup> es -CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R<sup>3</sup> es -O-CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R<sup>3</sup> es -cloro, -flúor o -bromo. Preferentemente R<sup>3</sup> es cloro. Preferentemente, R<sup>3</sup> es -flúor. Preferentemente, R<sup>2</sup> es -cloro, -flúor o -bromo, y R<sup>3</sup> es -cloro, -flúor o -bromo. Preferentemente, R<sup>4</sup> es -H. Preferentemente R<sup>4</sup> es -halógeno. Preferentemente, R<sup>4</sup> es -flúor o cloro. Preferentemente, R<sup>1</sup> es -H, R<sup>2</sup> es cloro, R<sup>3</sup> es cloro y R<sup>4</sup> es -H.

Preferentemente, R<sup>5</sup> es

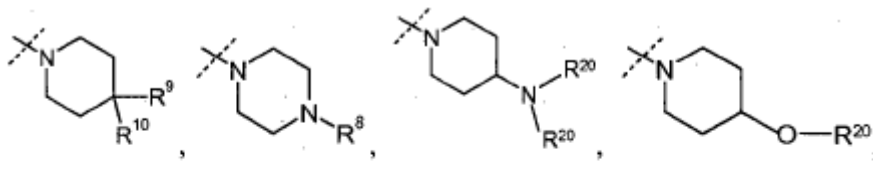


5

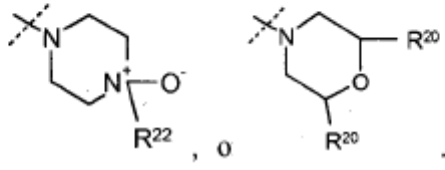


Preferentemente, R<sup>5</sup> es

10

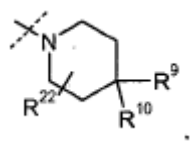


15



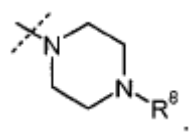
Preferentemente, R<sup>5</sup> es

20



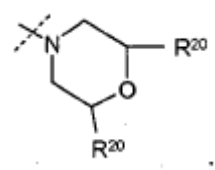
Preferentemente, R<sup>5</sup> es

25



Preferentemente, R<sup>5</sup> es

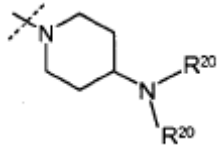
30



Preferentemente, R<sup>5</sup> es

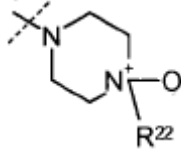
35

5



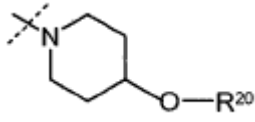
Preferentemente, R<sup>5</sup> es

10



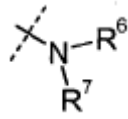
Preferentemente, R<sup>5</sup> es

15



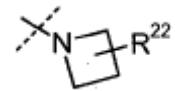
Preferentemente, R<sup>5</sup> es

20



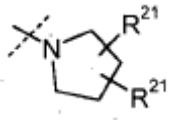
Preferentemente, R<sup>5</sup> es

25



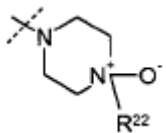
Preferentemente, R<sup>5</sup> es

30

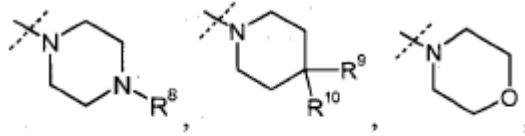


Preferentemente, R<sup>5</sup> es

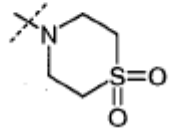
30



Preferentemente, R<sup>5</sup> es



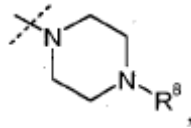
5



en las que R<sup>8</sup> es -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

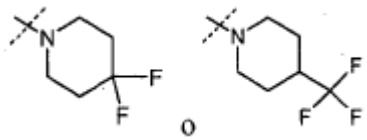
10

R<sup>9</sup> es -H, -halógeno, -CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos; y R<sup>10</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -halógeno. Preferentemente, R<sup>5</sup> es



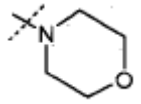
en la que R<sup>8</sup> es -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente, R<sup>5</sup> es

15



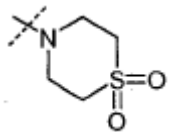
Preferentemente, R<sup>5</sup> es

20



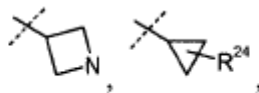
Preferentemente R<sup>5</sup> es

25

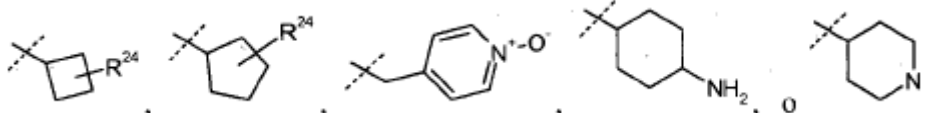


Preferentemente, R<sup>6</sup> es -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-O-R<sup>20</sup>, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-pirrolidinilo, fenilo, -HET<sup>1</sup>, -HET<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -CH<sub>2</sub>-HET<sup>1</sup>, -CH<sub>2</sub>-HET<sup>2</sup>, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N(R<sup>20</sup>)(R<sup>20</sup>), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N<sup>+</sup>(O)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-C(O)N(R<sup>41</sup>)(R<sup>41</sup>), -CH(C(O)OH)(CH<sub>2</sub>OR<sup>20</sup>), -CH(C(O)OH)(CH<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)(R<sup>20</sup>)), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-C(O)O-R<sup>20</sup>,

30

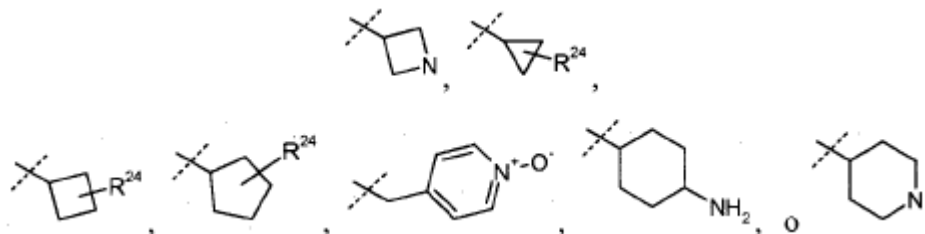


35



Preferentemente,  $R^6$  es -alquilo ( $C_1-C_3$ ) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquilo ( $C_1-C_3$ )-O- $R^{20}$ , -alquilo ( $C_1-C_3$ )-pirrolidinilo, -alquilo ( $C_1-C_3$ )-N( $R^{20}$ )( $R^{20}$ ), -alquilo ( $C_1-C_3$ )-N<sup>+</sup>(O)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -alquilo ( $C_1-C_3$ )-C(O)N( $R^{41}$ )( $R^{41}$ ), -CH(C(O)OH)(CH<sub>2</sub>OR<sup>20</sup>), -CH(C(O)OH)(CH<sub>2</sub>N( $R^{20}$ )( $R^{20}$ )), -alquilo ( $C_1-C_3$ )-C(O)O- $R^{20}$ ,

5



10

Preferentemente  $R^7$  es -H. Preferentemente,  $R^7$  es -alquilo ( $C_1-C_3$ ) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente,  $R^7$  es -alquilo ( $C_2-C_3$ )-O- $R^{20}$ .

15

Preferentemente  $R^8$  es -H. Preferentemente,  $R^8$  es -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquilo ( $C_2-C_3$ )-O- $R^{20}$ , -C(O)-alquilo ( $C_1-C_4$ ), -C(O)O-alquilo ( $C_1-C_4$ ), o -C(O)-N( $R^{20}$ )( $R^{20}$ ). Preferentemente,  $R^8$  es -alquilo ( $C_1-C_4$ ) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente,  $R^8$  es -alquilo ( $C_2-C_3$ )-O- $R^{20}$ , -C(O)-alquilo ( $C_1-C_4$ ), -C(O)O-alquilo ( $C_1-C_4$ ) o -C(O)-N( $R^{20}$ )( $R^{20}$ ). Preferentemente,  $R^8$  es -alquilo ( $C_2-C_3$ )-O- $R^{20}$ . Preferentemente,  $R^8$  es -C(O)-alquilo ( $C_1-C_4$ ). Preferentemente,  $R^8$  es -C(O)O-alquilo ( $C_1-C_4$ ). Preferentemente,  $R^8$  es -C(O)-N( $R^{20}$ )( $R^{20}$ ).

20

Preferentemente  $R^9$  es -H. Preferentemente  $R^9$  es -halógeno. Preferentemente,  $R^9$  es -CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -O-CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente  $R^9$  es -CF<sub>3</sub>. Preferentemente  $R^{10}$  es -H. Preferentemente  $R^{10}$  es -halógeno. Preferentemente  $R^9$  es -H y  $R^{10}$  es -H. Preferentemente  $R^9$  es -halógeno y  $R^{10}$  es -halógeno.

25

Una realización preferente de la invención son compuestos de la fórmula (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-1-il-pirrolidin-2-ona y (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-1-il-pirrolidin-2-ona. Una realización adicional de la invención son las nuevas preparaciones intermedias descritas en la presente memoria que son útiles para preparar inhibidores de la 11- $\beta$ -HSD1 según la fórmula I y las realizaciones descritas en la presente memoria. Una realización adicional de la invención son las nuevas preparaciones intermedias descritas en la presente memoria que son útiles para preparar (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-1-il-pirrolidin-2-ona y (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-1-il-pirrolidin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30

Frecuentemente, los pacientes con diabetes tipo 2 desarrollan "resistencia a la insulina", que resulta en homeostasis de la glucosa anormal e hiperglucemia que conduce a una mayor morbilidad y mortalidad prematura. La homeostasis de la glucosa anormal se asocia con obesidad, hipertensión y alteraciones en el metabolismo de lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas. Los diabéticos tipo 2 tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares, por ejemplo, aterosclerosis, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, hipertensión, nefropatía, neuropatía y retinopatía. Por lo tanto, el control terapéutico de la homeostasis de la glucosa, el metabolismo de los lípidos, la obesidad y la hipertensión es importante en la gestión y el tratamiento de la diabetes mellitus. Muchos pacientes que tienen resistencia a la insulina, pero no han desarrollado diabetes tipo 2 tienen también riesgo de desarrollar "síndrome X" o "síndrome metabólico". El síndrome metabólico se caracteriza por resistencia a la insulina junto con obesidad abdominal, hiperinsulinemia, presión sanguínea alta, niveles bajos de HDL, niveles altos de VLDL, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria e insuficiencia renal crónica. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar las complicaciones cardiovasculares indicadas anteriormente independientemente de si desarrollan o no diabetes mellitus manifiesta.

45

Debido a su inhibición de la 11- $\beta$ -HSD1, los presentes compuestos son útiles en el tratamiento de una amplia gama de afecciones y trastornos en los que la inhibición de la 11- $\beta$ -HSD1 es beneficiosa. Estos trastornos y afecciones se definen en la presente memoria como "trastornos diabéticos" y "trastornos del síndrome metabólico". Una persona con conocimientos en la materia es capaz de identificar los "trastornos diabéticos" y "trastornos del síndrome metabólico" por la implicación de la actividad 11- $\beta$ -HSD1 bien en la patofisiología del trastorno o bien en la respuesta homeostática al trastorno. De esta manera, los compuestos pueden encontrar uso por ejemplo para prevenir, tratar, o aliviar enfermedades o afecciones o síntomas o secuelas asociados de los "trastornos diabéticos" y los "trastornos del síndrome metabólico".

50

Los "trastornos diabéticos" y los "trastornos del síndrome metabólico" incluyen, pero no se limitan a, diabetes, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, hiperglucemia, hiperinsulinemia, pérdida de la función de las células beta, función mejorada de las células beta mediante la restauración de la respuesta de la primera fase, hiperglucemia prandial, prevención de apoptosis, alteración de la glucosa en ayunas (IFG), síndrome metabólico, hipoglucemia,

hiper/hipocalemia, normalización de los niveles de glucagón, relación LDL/HDL mejorada, reducción de ingesta entre comidas, trastornos de la alimentación, pérdida de peso, síndrome de ovario poliquístico (PCOS), obesidad como una consecuencia de la diabetes, diabetes autoinmune latente en adultos (LADA), insulinitis, trasplante de islotes, diabetes pediátrica, diabetes gestacional, complicaciones diabéticas tardías, micro/macroalbuminuria, nefropatía, retinopatía, neuropatía, úlceras del pie diabético, motilidad intestinal reducida debido a la administración de glucagón, síndrome del intestino corto, antidiarreico, aumento de la secreción gástrica, disminución del flujo sanguíneo, disfunción eréctil, glaucoma, estrés postquirúrgico, mejora de lesión tisular de órganos causada por reperfusión del flujo sanguíneo después de isquemia, daño cardíaco isquémico, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, arritmia, muerte prematura, anti-apoptosis, cicatrización de heridas, alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), síndromes de resistencia a la insulina, síndrome metabólico, síndrome X, hiperlipidemia, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteinemia, hipercolesterolemia, arteriosclerosis incluyendo aterosclerosis, glucagonomas, pancreatitis aguda, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, hipertrofia cardíaca, trastornos gastrointestinales, obesidad, diabetes como consecuencia de obesidad, dislipidemia diabética, etc. De esta manera, la presente invención proporciona también un procedimiento de tratamiento de "trastornos diabéticos" y "trastornos del síndrome metabólico", mientras reduce y/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 11- $\beta$ -HSD1; para su uso en la inhibición de la actividad 11- $\beta$ -HSD1 mediada por la respuesta celular en un mamífero; para su uso en la reducción del nivel glucémico en un mamífero; para su uso en el tratamiento de una enfermedad derivada de la una actividad 11- $\beta$ -HSD1 excesiva; para su uso en el tratamiento de trastornos diabéticos y otros síndromes metabólicos en un mamífero; y para su uso en el tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, accidente cerebrovascular, neuropatía y cicatrización de heridas. De esta manera, los procedimientos de la presente invención abarcan 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 fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad 11- $\beta$ -HSD1; para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad 11- $\beta$  - HSD1 mediada por la respuesta celular en un mamífero; para la fabricación de un medicamento para reducir el nivel glucémico en un mamífero; para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad derivada de una actividad 11- $\beta$ -HSD1 excesiva; para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos diabéticos y otros síndromes metabólicos en un mamífero; y para la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, accidente cerebrovascular, neuropatía y cicatrización inapropiada de heridas.

La presente invención proporciona además un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar afecciones resultantes de una actividad 11- $\beta$ -HSD1 excesiva en un mamífero; un procedimiento de inhibición de la actividad 11- $\beta$ -HSD1 en un mamífero; un procedimiento de inhibición de la actividad 11- $\beta$ -HSD1 mediada por respuesta celular en un mamífero; un procedimiento de reducción del nivel glucémico en un mamífero; un procedimiento de tratamiento de trastornos diabéticos y otros síndromes metabólicos en un mamífero; un procedimiento para prevenir o tratar diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, accidente cerebrovascular, neuropatía y cicatrización inapropiada de heridas; dichos procedimientos comprenden administrar a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento una cantidad inhibidora de la actividad 11- $\beta$ -HSD1 de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable 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.

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 11- $\beta$ -HSD1; adaptada para su uso en la inhibición de la actividad 11- $\beta$ -HSD1 mediada por respuestas celulares; 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 síndromes metabólicos en un mamífero; y adaptada para su uso en la prevención o el tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, enfermedad cardíaca isquémica, accidente cerebrovascular, neuropatía y cicatrización de heridas.

En un aspecto adicional de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con una o más sustancias activas adicionales en cualquier proporción adecuada. Dichas sustancias activas adicionales pueden ser seleccionadas, por ejemplo, de entre antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes antihipertensivos, 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 la obesidad. La lista siguiente expone diversos grupos de combinaciones. Se entenderá que cada uno de los agentes nombrados puede combinarse con otros agentes

nombrados para crear combinaciones adicionales.

De esta manera, en una realización adicional de la invención, los presentes compuestos pueden ser administrados en combinación con uno o más antidiabéticos.

5 Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen insulina, análogos y derivados de insulina, tales como los divulgados en el documento EP 792 290 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo insulina humana N<sup>eB29</sup>-tetradecanoil des (B30), el documento EP 214 826 y el documento EP 705 275 (Novo Nordisk A/S), por ejemplo insulina humana Asp<sup>B28</sup>, el documento US 5.504.188 (Eli Lilly), por ejemplo, insulina humana Lys<sup>B28</sup> ProB<sup>29</sup>, el documento EP 368 187 (Aventis), por ejemplo Lantus<sup>®</sup>, derivados de GLP-1y GLP-2, tales como los divulgados en el documento WO 98/08871 (Novo Nordisk A/S), así como agentes hipoglucémicos oralmente activos.

10 Los agentes hipoglucémicos oralmente activos comprenden preferentemente imidazolinias, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidinedionas, tiazolidinedionas, sensibilizadores de insulina, secretagogos de insulina, tales como glimepirida, inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células  $\beta$ , por ejemplo, abridores de canales de potasio tales como los divulgados en los documentos WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk A/S), o mitiglinida, o un bloqueador de canal de potasio, tal como BTS-  
15 67582, nateglinida, antagonistas de glucagón tales como los divulgados en los documentos WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo Nordisk A/S y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), antagonistas de GLP-1, inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV), PTPasa (proteína tirosina fosfatasa), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenolisis, moduladores de captación de glucosa, activadores de glucoquinasa (GK) tales como los divulgados en los documentos WO 00/58293, WO 01/44216, WO 01/83465, WO  
20 01/83478, WO 01/85706, WO 01/85707, y WO 02/08209 (Hoffman-La Roche) o los divulgados en los documentos WO 03/00262, WO 03/00267 y WO 03/15774 (AstraZeneca), inhibidores de GSK-3 (glucógeno sintasa quinasa-3), compuestos que modifican el metabolismo de los lípidos, tales como agentes antilipidémicos tales como inhibidores de HMG CoA (estatinas), compuestos que reducen la ingesta de alimentos, ligandos PPAR (receptor activado por el proliferador de peroxisomas) incluyendo los subtipos PPAR-alfa, PPAR-gamma y PPAR-delta, y agonistas RXR (receptor X retinoide), tales como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.

25 En otra realización, los presentes compuestos se administran en combinación con insulina o un análogo o derivado de insulina, tal como insulina humana N<sup>eB29</sup>-tetradecanoil des (B30), insulina humana Asp<sup>B28</sup>, insulina humana Lys<sup>B28</sup> Pro<sup>B29</sup>, Lantus<sup>®</sup>, o una preparación mixta que comprende una o más de las mismas.

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

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

35 En todavía otra realización de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un sensibilizador de insulina tiazolidindiona, por ejemplo, troglitazona, ciglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, darglitazona, englitazona, CS-O11/CI-1037 o T 174 o los compuestos divulgados en los documentos WO 97/41097, WO 97/41119, WO 97/41120, WO 00/41121 y WO 98/45292 (Dr. Reddy's Research Foundation).

40 En todavía otra realización de la invención, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con un sensibilizador 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 (NN 622 o (-) DRF 2725)(Dr. Reddy's Research Foundation) 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  
45 (Novo Nordisk A/S).

En una realización adicional de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa, por ejemplo, voglibosa, emiglitato, miglitol o acarbosa.

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

En todavía otra realización de la invención, los presentes compuestos pueden administrarse en combinación con nateglinida.



En todavía otra realización de la invención, los presentes compuestos se administran en combinación con un agente antilipídico o un agente antihiperlipidémico por ejemplo colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozil, lovastatina, pravastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, probucol, dextrotiroxina, fenofibrato o atorvastatina.

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

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

10

Los términos generales usados en la descripción de los compuestos descritos en la presente memoria tienen sus significados habituales.

Tal como se usan en la presente memoria, los términos "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)", "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" o "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" se refieren a grupos alifáticos saturados de cadena lineal o de cadena ramificada del número indicado de átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo y similares. El término "alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> unido a través de un oxígeno e incluye fracciones 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 (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)" se refiere a un anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 átomos de carbono, típicamente, de 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

15

20

Las expresiones "opcionalmente sustituido" o "sustituyentes opcionales", tal como se usan en la presente memoria, significan que los grupos en cuestión están o bien no sustituidos o bien 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. Además, cuando se usan las expresiones "independientemente", "son independientemente" y "seleccionados independientemente de entre" significan que los grupos en cuestión pueden ser iguales o diferentes. Algunos de los términos definidos en la presente memoria pueden aparecer más de una vez en las fórmulas estructurales, y dicha aparición de cada término se definirá independientemente de las otras.

25

Se entenderá que las cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres y primates, incluyendo seres humanos, son ejemplos de pacientes dentro del alcance del significado del término "paciente". Los pacientes preferentes incluyen seres humanos. El término "paciente" incluye ganado. El ganado incluye animales criados para la producción de alimentos. Los rumiantes o animales "rumiadores" tales como vacas, toros, arces, ciervos, ovejas, búfalos, bisontes, cabras, antílopes, son ejemplos de ganado. Otros ejemplos de ganado incluyen cerdos y aves (aves de corral) tales como pollos, patos, pavos y gansos. Preferentemente, el paciente a tratar es un mamífero, en particular un ser humano.

30

Los términos "tratamiento", "tratando" y "tratar", tal como se usan en la presente memoria, incluyen sus significados generalmente aceptados, es decir, la gestión y el cuidado de un paciente con el fin de prevenir, reducir el riesgo de incurrir o desarrollar una afección o enfermedad determinada, prohibir, restringir, aliviar, atenuar, reducir, detener, demorar o revertir la progresión o severidad, y controlar y/o tratar características existentes de una enfermedad, trastorno o afección patológica, descritos en la presente memoria, incluyendo el alivio de los síntomas o complicaciones, o la cura o eliminación de la enfermedad, trastorno o afección. El presente procedimiento incluye un tratamiento terapéutico médico y/o un tratamiento profiláctico, según sea apropiado.

35

40

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad del compuesto de la presente invención que es capaz de aliviar los síntomas de diversas afecciones patológicas descritas en la presente invención. Por supuesto, la dosis específica de un compuesto administrado según la presente invención vendrá determinada por las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración, el estado de salud del paciente y la condición patológica a tratar.

45

"Composición" significa una composición farmacéutica y pretende abarcar un producto farmacéutico que comprende el ingrediente o ingredientes activos que incluyen compuestos de Fórmula I y el ingrediente o ingredientes inertes que componen el vehículo. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

50

La expresión "disolvente adecuado" se refiere a cualquier disolvente, o mezcla de disolventes, inertes a la reacción en curso que solubiliza suficientemente los reactivos para obtener un medio dentro del cual llevar a cabo la reacción deseada.

La expresión "forma de dosificación unitaria" significa unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones

unitarias para sujetos humanos y otros animales no humanos, en la que cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un vehículo farmacéutico apropiado.

5 Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros quirales y pueden existir en una diversidad de configuraciones estereoisoméricas. Como consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención pueden presentarse como racematos, como enantiómeros individuales o mezclas de enantiómeros, así como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. La totalidad de dichos racematos, enantiómeros, diastereómeros y mezclas se encuentran dentro del alcance de la presente invención, ya sea como mezclas puras, parcialmente purificadas o no purificadas. Para los ejemplos proporcionados en la presente memoria, cuando hay 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 está designada en el nombre o en la representación estructural de la molécula. Las realizaciones de la invención incluyen los Ejemplos proporcionados en la presente memoria, y aunque el Ejemplo proporcionado puede ser una forma quiral o conformacional, o una de sus sales, realizaciones adicionales de la invención incluyen todas las otras formas estereoisoméricas o conformacionales de los ejemplos descritos, así como sus sales farmacéuticamente aceptables. Estas realizaciones incluyen cualquier enantiómero, diastereómero y/o conformero aislado de estas estructuras, así como cualquier mezcla que contenga más de una forma.

20 Además, cuando hay presente un doble enlace o un sistema anillo total o parcialmente saturado o más de un centro de asimetría o un enlace con capacidad de rotación restringida en la molécula, pueden formarse diastereómeros. Se pretende que cualquier diastereómero, como diastereómero separado, puro o parcialmente purificado o sus mezclas estén incluidos 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.

25 La expresión "enriquecimiento enantiomérico", tal como se usa en la presente memoria, 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 ecuación siguiente:

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

30 en la que  $E^1$  es la cantidad del primer enantiómero y  $E^2$  es la cantidad del segundo enantiómero. De esta manera, si la relación inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como están presentes en una mezcla racémica, y se consigue un enriquecimiento enantiomérico suficiente para producir una relación final de 70:30, el ee con respecto al primer enantiómero es del 40%. Sin embargo, si la relación final es 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es del 80%. Es preferente un ee mayor que el 90%, es más preferente un ee mayor que el 95% y es especialmente preferente un ee mayor que el 99%. Una persona con conocimientos ordinarios en la materia determina fácilmente el enriquecimiento enantiomérico usando técnicas y procedimientos estándares, tales como cromatografía gaseosa o líquida de alta resolución con una columna quiral. La elección de la columna quiral apropiada, el eluyente y las condiciones necesarias para efectuar la separación del par de enantiómeros se encuentra dentro del conocimiento de una persona con conocimientos ordinarios en la materia. Además, los estereoisómeros y enantiómeros específicos de los compuestos de Fórmula I pueden ser preparados por una persona con conocimientos ordinarios en la materia usando técnicas y procedimientos conocidos, tales como los divulgados por J. Jacques, et al., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, y E.L. Eliel y S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", (Wiley-Interscience 1994), y la solicitud de patente europea N° EP-A-838448, publicada el 29 de abril de 1998. Los ejemplos de resoluciones incluyen técnicas de recristalización o cromatografía quiral.

40 Los compuestos de Fórmula I pueden ser preparados por una persona con conocimientos ordinarios en la materia siguiendo una diversidad de procedimientos, algunos de los cuales se ilustran en los procedimientos y los esquemas expuestos a continuación. El orden particular de las etapas requeridas para producir los compuestos de Fórmula I depende del compuesto particular a sintetizar, del compuesto de partida y de la labilidad relativa de las fracciones sustituidas. Los reactivos o materiales de partida se encuentran fácilmente disponibles para una persona con conocimientos ordinarios en la materia, y en la medida que no se encuentren disponibles en el mercado, son sintetizados fácilmente por una persona con conocimientos ordinarios en la materia siguiendo procedimientos estándares empleados normalmente en la técnica, junto con los diversos procedimientos y esquemas expuestos a continuación.

55 Los Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos siguientes se proporcionan para elucidar mejor la práctica

de la presente invención y no deberían interpretarse, bajo ningún concepto, como limitativos del alcance de la misma. Aquellas personas con conocimientos en la materia reconocerán que pueden realizarse diversas modificaciones sin alejarse del espíritu y el alcance de la invención. Todas las publicaciones indicadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de aquellas personas con conocimientos en la materia a la cual pertenece esta invención.

5 El tiempo óptimo para realizar las reacciones de los Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos puede determinarse supervisando el progreso de la reacción mediante técnicas cromatográficas convencionales. Además, es preferente 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 que el disolvente empleado sea inerte a la  
10 reacción en curso y solubilice lo suficiente los reactivos para efectuar la reacción deseada. Preferentemente, los compuestos se aíslan y purifican antes de su uso en reacciones posteriores. Algunos compuestos pueden cristalizarse a partir de la solución de reacción durante su formación y, a continuación, se recolectan por filtración, o el disolvente de la reacción puede eliminarse mediante extracción, evaporación o decantación. Los intermediarios y productos finales de Fórmula I pueden purificarse adicionalmente, si se desea, mediante técnicas comunes tales como recristalización o cromatografía sobre soportes sólidos, tales como gel de sílice o alúmina.

15 La persona con conocimientos en la materia apreciará que no todos los sustituyentes son compatibles con las condiciones de reacción. Estos compuestos pueden ser protegidos o modificados en un punto conveniente de la síntesis mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Los términos y abreviaturas usados en los presentes Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos tienen sus significados normales, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, tal como se usa en la presente memoria, los  
20 términos siguientes tienen los significados indicados: "MPa" se refiere a mega pascales; "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento; "R<sub>t</sub>" se refiere al factor de retención; "R<sub>t</sub>" se refiere a tiempo de retención; "δ" se refiere a partes por millón campo abajo respecto a tetrametilsilano; "MS" se refiere a espectrometría de masas, Masa Observada indica [M+H] a menos que se indique lo contrario. "MS(APCI)" se refiere a espectrometría de masas de ionización química a presión atmosférica, "UV" se refiere a espectrometría ultravioleta, "<sup>1</sup>H RMN" se refiere a espectrometría de resonancia magnética nuclear de protón.  
25 "LCMS" se refiere a cromatografía líquida-espectrometría de masas, "GC/MS" se refiere a cromatografía de gases/espectrometría de masas. "IR" se refiere a espectrometría de infrarrojos, y los máximos de absorción enumerados para los espectros IR son sólo aquellos de interés y no todos los máximos observados. "RT" se refiere a temperatura ambiente.

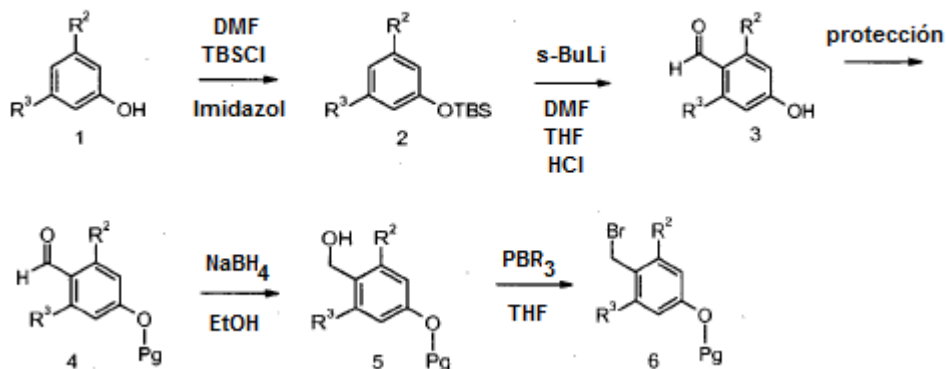
30 "THF" se refiere a tetrahidrofurano, "LAH" se refiere a hidruro de litio y aluminio, "LDA" se refiere a diisopropilamida de litio, "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido, "DMF" se refiere a dimetilformamida, "EtOAc" se refiere a acetato de etilo, "Pd-C" se refiere a paladio sobre carbono, "DCM" se refiere a diclorometano, "DMAP" se refiere a dimetilaminopiridina, "LiHMDS" se refiere a hexametildisilazano de litio, "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético, "EDAC" se refiere a clorhidrato de N-etil-N-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, "HOBT" se refiere a 1-hidroxi benzotriazol, "Bn-9-BBN" se refiere a bencil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano, "Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>" se refiere a [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II),  
35 "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 tert-butil-dimetil-silaniloximetil, "NBS" se refiere a N-bromosuccinimida, "TsOH" se refiere a ácido p-toluenosulfónico, "DCE" se refiere a dicloroetano, "DAST" se refiere a trifluoruro de (diethylamino)azufre, "EA/H" se refiere a una mezcla de acetato de etilo/hexanos, "Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>" se refiere a bis(dibencilidenoacetona)paladio, "BINAP" se refiere a 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, "NMP" se refiere a N-metilpirrolidina, "TMSCN" se refiere a cianuro de trimetilsililo, "TBAF" se refiere a fluoruro de tetrabutilamonio, "Tf<sub>2</sub>O" se refiere a anhídrido trifluorometanosulfónico, "TBSO" se refiere a tert-butil-dimetil-silaniloxi, "OTf" se refiere a trifluorometanosulfonato, MeTi(Oi-Pr)<sub>3</sub> se refiere a triisopropóxido de metiltitanio, "BBr<sub>3</sub>" se refiere a tribromuro de boro, "PBr<sub>3</sub>" se refiere a tribromuro de fósforo, "Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>" se refiere a tetraquis (trifenilfosfina) paladio (O), "OAc" se refiere a acetato, "DME" se refiere a dimetiletano, "Et<sub>2</sub>O" se refiere a éter dietílico, "(PH<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd" se refiere a tetraquis (trifenilfosfina) paladio (O), "DMFDMA" se refiere a N,N-dimetilformamida dimetil acetal, "Et<sub>3</sub>N" se refiere a trietilamina, "tBu" se refiere a t-butilo, "DIPEA" se refiere a diisopropiletilamina, "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 tert-butil-dimetil-silaniloxi.  
40  
45  
50

Los ejemplos proporcionados en la presente memoria son ilustrativos de la invención reivindicada en la presente memoria y no pretenden limitar, de ninguna manera, el alcance de la invención reivindicada. Las preparaciones y los ejemplos se nombran usando AutoNom 2,2 en ChemDraw Ultra o AutoNom 2000 en MDL ISIS/Draw versión 2.5 SPL de MDL Information Systems, Inc., o son proporcionados por Chemical Abstracts Services.  
55

Se usa un espectrómetro Varian INOVA 400 MHz para obtener el espectro <sup>1</sup>H RMN en el disolvente indicado. Se usa un instrumento Agilent HP 1100 equipado con un espectrómetro de masas (Agilent MSD SL) para obtener LCMS. Se

usa Waters Xterra C18 (2,1 X 50 mm, 3,5 micrómetros) como fase estacionaria y un procedimiento estándar es un gradiente del 5-100% de acetonitrilo/metanol (50:50) con formiato de amonio al 0,2% durante 3,5 minutos, a continuación, se mantienen a 100 % de B durante 0,5 minutos a una temperatura de columna de 50°C y una velocidad de flujo de 1,0 ml/min. Otro procedimiento estándar es un gradiente de 5-100% de acetonitrilo/metanol (50:50) con formiato de amonio al 0,2% durante 7,0 minutos, a continuación se mantiene a 100% de B durante 1,0 minutos a una temperatura de columna de 50°C y una velocidad de flujo de 1,0 ml/min. Un análisis MS adicional mediante Agilent MSD (máquina de bucle) es un Análisis de Inyección de Flujo estándar (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 30 segundos de tiempo de ejecución.

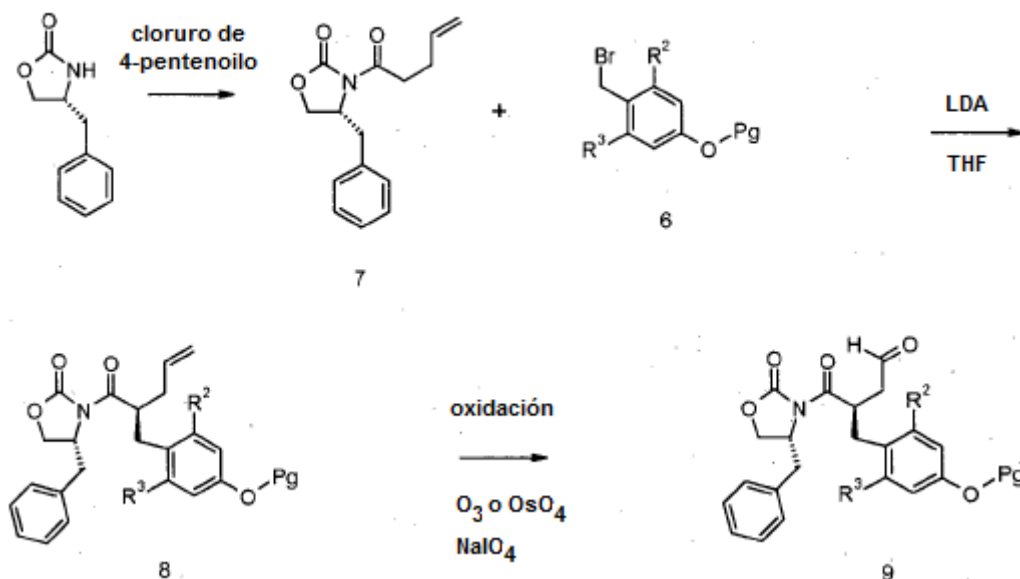
## Esquema A



En el Esquema A, un fenol (1) opcionalmente sustituido es protegido (por ejemplo, con TBSCl) para formar el compuesto 2 y, a continuación, 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) para proporcionar el compuesto éter 4. Pg puede ser  $-\text{CH}_3$  o  $-\text{CH}_2$ -fenilo y Lg puede ser mesilato o halo. Preferentemente, el compuesto Lg-Pg es  $\text{I}-\text{CH}_3$  o  $\text{Br}-\text{CH}_2$ -fenilo. El aldehído se reduce para formar el alcohol (5) y, a continuación se convierte en el compuesto 6. Preferentemente, el compuesto 5 es halogenado con  $\text{PBr}_3$  para proporcionar el compuesto 2-bromo-metilo.

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

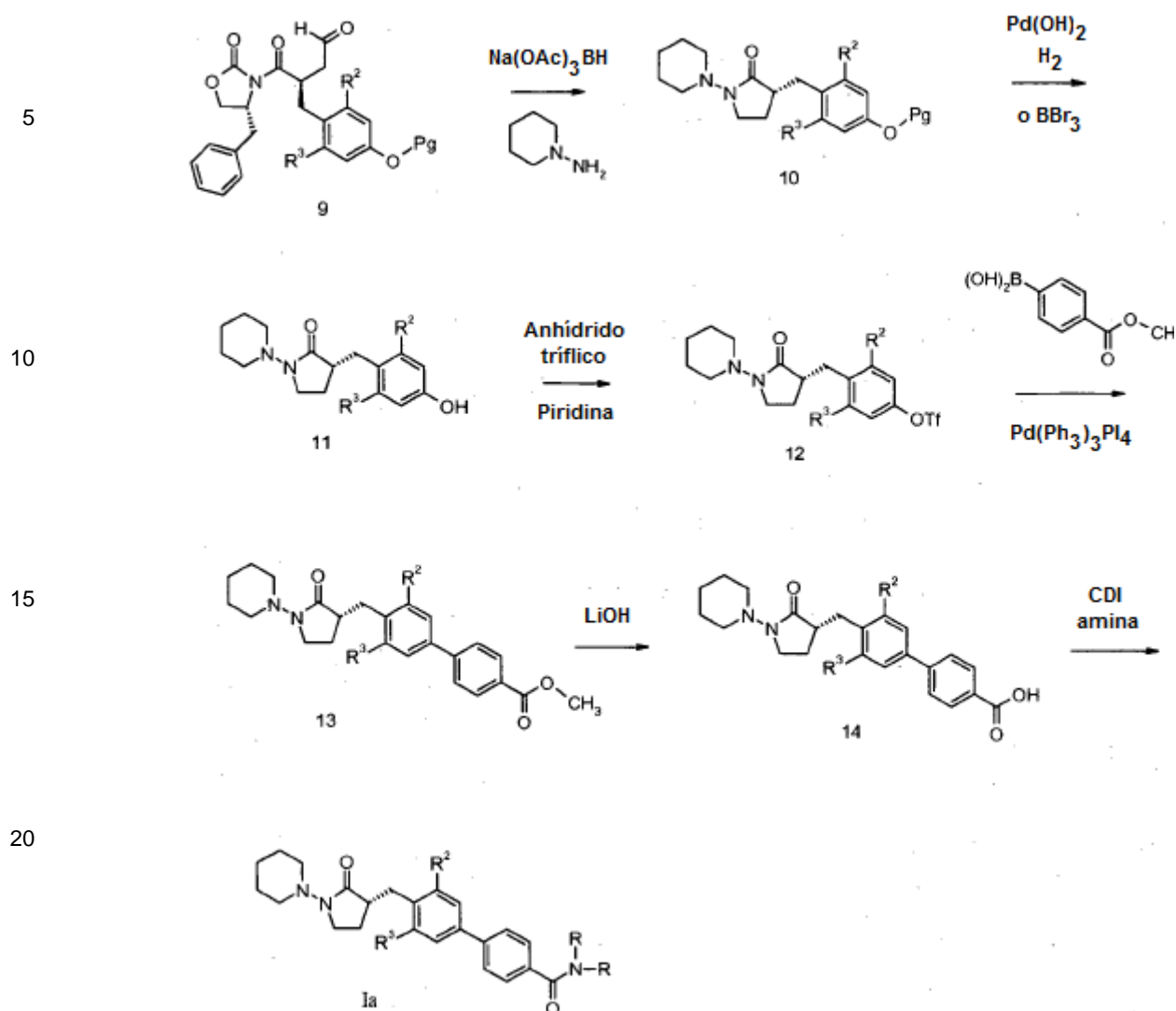
## Esquema B



El Esquema B muestra la síntesis estereoespecífica para formar el compuesto intermedio 9. El compuesto 7 se forma mediante acilación de (R)-4-bencil-oxazolidin-2-ona disponible comercialmente con cloruro de 4-pentenoilo. A continuación, se alquila con un compuesto 6 opcionalmente sustituido (véase el Esquema A) para proporcionar el compuesto 8. El compuesto 8 se oxida para formar el compuesto 9 intermedio aldehído usando ozono y trifenilfosfina o  $\text{NaIO}_4$ .

tetróxido de osmio y un oxidante, tal como metaperiodato de sodio.

### Esquema C



El Esquema C muestra la formación del compuesto de fórmula 1a a partir del compuesto intermedio 9.

#### Preparación 1

##### 2,6-dicloro-4-hidroxi-benzaldehído

Disolver 3,5 diclorofenol (1 kg, 6,13 mol) en 3 l de dimetilformamida (DMF) y enfriar a 0°C. Añadir imidazol (918,74 g, 6,75 moles), seguido de cloruro de tertbutildimetilsililo (1.017,13 g, 6,75 moles). Calentar la mezcla a temperatura ambiente y agitar durante 15 minutos. Verter en agua (6 l) y extraer con éter (4 l). Lavar la capa orgánica con agua 2 veces, solución acuosa de cloruro de litio al 10% y, a continuación, con solución salina, antes de secar sobre sulfato de sodio. Filtrar y concentrar bajo vacío para obtener tert-butil-(3,5-dicloro-fenoxi)-dimetil-silano (1.700 g) como un aceite.

Disolver tert-butil-(3,5-dicloro-fenoxi)-dimetil-silano (425 g, 1,5 mol) en 4 l de tetrahidrofurano seco y enfriar a -68°C. Añadir lentamente 1,1 equivalentes de sec-butil litio (103,1 g, 1,61 mol) a -68°C (~1,75 horas). Después de completada la adición, agitar la reacción a -70°C durante 30 minutos. Añadir dimetilformamida (168,5 g, 2,3 moles) y agitar la reacción a -70°C durante 1 hora. Añadir ácido clorhídrico 1 M en agua (3,5 l) y permitir que la reacción se caliente a temperatura ambiente.

Verter la mezcla de reacción en éter (5 l), lavar con agua y, a continuación, con solución salina. Secar sobre sulfato de sodio y concentrar bajo vacío a un sólido de color naranja. Triturar con diclorometano frío y filtrar para recuperar 250 g (80%) como un sólido de color amarillo pálido.

**Preparación 2**

## 2,6-dicloro-4-metoxi-benzaldehído

5 Combinar 2,6-dicloro-4-hidroxi-benzaldehído (120 g, 628,24 mmol) y carbonato de potasio (173,65 g, 1.256,5 mmol) en 900 ml de dimetilformamida y tratar con yodometano (107 g, 753,9 mmol). Agitar la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Separar los sólidos mediante filtración y verter en 6 l de agua. Filtrar los sólidos, lavar varias veces con agua, secar con aire y disolver en acetato de etilo. Lavar con agua, seguido de solución salina y, a continuación, secar sobre sulfato de sodio. Filtrar y concentrar bajo vacío a ~100 ml de volumen, momento en el que los sólidos comienzan a quebrarse. Filtrar y, a continuación, concentrar el filtrado para proporcionar una segunda cosecha. Lavar con hexano, combinar todos los sólidos y secar bajo vacío para obtener 112,3 g de un sólido blancuzco:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,41 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

**Preparación 3**

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

15 Tratar una mezcla de 2,6-dicloro-4-hidroxi-benzaldehído (250 g, 1,3 moles) y carbonato de potasio (361,8 g, 2,62 mol) en 2 l de dimetilformamida con bromuro de bencilo (268,64 g, 1,57 moles). Agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Separar por filtración los sólidos y verter en 12 l de agua. Separar los sólidos por filtración, lavar varias veces con agua, secar con aire y disolver en acetato de etilo. Secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar bajo vacío hasta ~1,5 l. Dejar reposar una noche y, a continuación, filtrar. Lavar el sólido con una cantidad mínima de hexano y secar bajo vacío. Concentrar el filtrado bajo vacío y triturar con hexano para obtener una segunda cosecha de producto que, cuando se combina con la primera cosecha, es igual a 245 g de cristales de color blanco. Repetir este procedimiento para obtener una tercera cosecha de 80 g como un polvo de color tostado claro (rendimiento global 88%):  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,26 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 7,28 (s, 2H), 5,25 (s, 2H).

**Preparación 4**

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

25 Suspender 2,6-dicloro-4-metoxi-benzaldehído (112 g, 546 mmol) en 1.500 ml de etanol y enfriar en un baño de hielo a 7°C. Añadir borohidruro de sodio (20,67, 546 mmol) en porciones para obtener una solución. Retirar el baño de hielo y agitar durante 2 horas. Añadir cuidadosamente una mezcla de reacción a una solución de cloruro de amonio saturado (~ 4 l) y agitar hasta que se inactive totalmente. Extraer con diclorometano (3 x 1 l) y secar los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio. Filtrar y concentrar bajo vacío para obtener 113 g de un sólido de color tostado claro:  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,86 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,07 (s, 1H).

**Preparación 5**

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

30 Preparar el compuesto del título esencialmente como se ha preparado mediante el procedimiento de la Preparación 4.  $\text{RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,38 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,05 (t, 1H), 4,59 (d, 2H).

**Preparación 6**

## 35 2-bromometil-1,3-dicloro-5-metoxi-benceno

Disolver (2,6-dicloro-4-metoxi-fenil)-metanol (113 g, 545,76 mmol) en 1.200 ml de THF seco y enfriar a 0° bajo atmósfera de nitrógeno. Añadir  $\text{PBr}_3$  (59,1 g, 218,3 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno y agitar a 0°C durante 30 minutos. Verter en  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y extraer con EtOAc. Secar y concentrar bajo vacío para obtener 129,4 g de producto como un sólido de color blancuzco.  $\text{RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,88 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

**Preparación 7**

## 40 2-bromometil-1,3-dicloro-5-benciloxi-benceno

Preparar el compuesto del título esencialmente tal como se ha preparado mediante el procedimiento de la Preparación 6 con un rendimiento del 89%. ES MS (m/z): 347 (M + 1).

**Preparación 8**

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

Enjuagar con nitrógeno un matraz de 12 l, de fondo redondo, de 3 bocas, equipado con un agitador mecánico, entrada de sonda temperatura interna  $\text{N}_2$ , y un embudo de adición de 1 l durante 20 minutos y, a continuación, añadir (R)-4-

bencil-2-oxazolidinona (250 g, 1,41 moles). Diluir con tetrahidrofurano (THF) (1,8 l) y enfriar en un baño de hielo seco/acetona hasta que la temperatura interna sea de -74°C. Transferir una solución de hexanos 1,6 M de n-butil-litio (970 ml, 1,552 mol) al embudo de adición mediante una cánula, y añadir a la solución de oxazolidinona a una velocidad tal que la temperatura interna no alcance una temperatura superior a -65°C. Una vez completada la adición, permitir que la reacción se agite en el baño de refrigeración durante 30 minutos. Transferir cloruro de 4-pentenoilo (175 ml, 1,585 moles) al embudo de adición y añadir, gota a gota, a la solución aniónica durante un periodo de 25 minutos. Agitar la reacción durante 45 minutos en el baño de refrigeración. Retirar el baño de refrigeración y agitar la reacción durante 18 horas conforme llega lentamente a temperatura ambiente. Diluir la mezcla con ácido clorhídrico acuoso 1N (1,5 l) y éter dietílico (1 l). Separar las capas y lavar la fase orgánica con agua (2X 1 l), a continuación, solución salina (1 l). Extraer los lavados acuosos combinados con éter (1 l). Secar las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar a 390 g de un aceite de color canela claro. Purificar este material mediante cromatografía en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo para obtener 345 g (94,5%) de un aceite de color amarillo claro.

### Preparación 9

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

Agitar una mezcla de (R)-4-bencil-3-pent-4-enoil-oxazolidin-2-ona (345 g, 1,33 moles) y THF (1,8 l) en un matraz de 12 l, de fondo redondo, de 3 bocas, con una entrada de sonda de temperatura interna/nitrógeno y embudo de adición, bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriar a -75°C. Transferir LiHMDS 1 M (1,6 l) al embudo de adición y añadir a una velocidad tal que la temperatura interna no alcance una temperatura superior a -60°C. Después de completada la adición, permitir que la reacción se agite a -25°C durante 30 minutos y, a continuación, enfriar a aproximadamente -60°C. En este momento, añadir en porciones 2-bromometil-1,3-dicloro-5-benciloxi-benceno sólido durante 5 minutos. Después de completada la adición, transferir el recipiente de reacción a un baño de acetona a -10°C y mantener la temperatura de reacción interna por debajo de 10°C durante 1 hora. Enfriar la mezcla a 0°C y, a continuación, inactivar con 2 l de ácido clorhídrico acuoso 1N. Transferir la mezcla a un embudo de separación de 22 l y diluir con 2,5 l de agua y 2 l de éter. Separar las capas y extraer la capa acuosa con éter. Secar la fase orgánica combinada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar a 800 g de un aceite espeso. Purificar mediante cromatografía en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo para obtener 597 g, (86%) de un aceite incoloro.

### Preparación 10

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

Enfriar una mezcla de (R)-4-bencil-3-[(S)-2-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona (100 g, 190,68 mmol) y diclorometano (800 ml) a -74°C. Burbujear ozono, producido mediante un generador de ozono A-113 a una tasa del 75%, a través de la reacción por medio de aire portador a una tasa de 5 CFM hasta que la solución adquiere un color azul (aproximadamente 3 horas). Añadir trifenilfosfina (60 g, 228,8 mmol) como una solución en 200 ml de diclorometano y permitir que la reacción se agite mientras alcanza la temperatura ambiente durante la noche. Concentrar la solución bajo vacío y purificar mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente del 20-50% de acetato de etilo en hexanos para obtener 82,1 g (82%) del producto como una espuma blanca: MS (m/z): 526 (M+).

Procedimiento alternativo para la fabricación de (R)-4-((R)-4-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-4-oxo-butiraldehído:

Tratar 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 2,5% de tetróxido de osmio en t-butanol (46 mg, 0,18 mmol). Añadir periodato de sodio (1,17 g, 5,5 mmol) y agitar la reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Inactivar la reacción con agua y extraer con acetato de etilo. Lavar la fase orgánica con una solución acuosa de tiosulfato de sodio 1N y, a continuación, con solución salina. Secar la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar bajo vacío. Purificar el material en bruto mediante cromatografía en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo para eluir el producto puro. Concentrar las fracciones que contienen el producto bajo vacío para obtener 0,46 g (48%) del producto deseado. EM (m/z): 526 (M+).

### Preparación 11

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

Agitar una mezcla de (R)-4-bencil-3-pent-4-enoil-oxazolidin-2-ona (5,0 g, 19,3 mmol) y tetrahidrofurano (75 ml) en un matraz de 250 ml, de fondo redondo, a -75°C. Transferir LDA 2M (14,5 ml) al matraz mediante una jeringa y añadir a una tasa tal que la temperatura interna no supere -60°C. Después de completada la adición, permitir que la reacción se agite a -25°C durante 30 minutos y, a continuación, enfriar a aproximadamente -60°C. En este momento, añadir una solución de 2-bromometil-1,3-dicloro-5-metoxi-benceno (7,76 g, 28,96 mmol) en THF (25 ml). Después de completada la adición, el recipiente de reacción se deja calentar lentamente hasta 0°C, y la temperatura interna de la reacción se

mantiene a 0°C durante 4 horas. Inactivar la reacción con 30 ml de ácido clorhídrico 1N acuoso. Transferir la mezcla a un embudo de separación de 500 ml y diluir con 100 ml de agua y 100 ml de éter. Separar las capas y extraer la capa acuosa con éter. Secar la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrar y concentrar para obtener un aceite espeso. Purificar mediante cromatografía en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo para obtener 6,65 g, (76%) de un aceite de color amarillo pálido.

#### Preparación 12

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

Tratar una mezcla de (R)-4-bencil-3-[(S)-2-(4-metoxi-2,6-dicloro-bencil)-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona (6,65 g, 14,87 mmol), tetrahidrofurano (140 ml) y agua (45 ml) con 2,5% de tetróxido de osmio en t-butanol (378 ml, 1,487 mmol). Añadir periodato de sodio (9,55 g, 44,63 mmoles) y agitar la reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Inactivar la reacción con agua y extraer con acetato de etilo. Lavar la fase orgánica con una solución acuosa de tiosulfato de sodio 1N y, a continuación, con solución salina. Secar la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar bajo vacío. Purificar el material en bruto mediante cromatografía en gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo para eluir el producto puro. Concentrar las fracciones que contienen el producto bajo vacío para obtener 3,35 g (49%) del producto deseado. EM (m/z): 451 (M+).

#### Preparación 16

Clorhidrato de (R)-3-(2,6-dicloro-4-metoxi-bencil)-1-piperidin-1-il-pirrolidin-2-ona

Añadir a una solución de (R)-4-((R)-4-bencil-3-[2-(4-metoxi-2,6-dicloro-bencil)-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona (0,90 g, 2 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente 1-amino piperidina (0,40 g, 4 mmol) y ácido acético (0,2 ml). Agitar la reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos y añadir triacetoxiborohidruro de sodio (1,69 g, 8 mmol) y continuar agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. Dividir la mezcla entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Separar la capa orgánica, lavar tres veces con agua (15 ml cada vez) y, a continuación, con solución salina (15 ml). Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo vacío. Purificar el residuo mediante cromatografía en gel de sílice con 2:3 de etilo/hexano para obtener la base libre del compuesto del título y, a continuación, tratar con HCl 1 M en éter para obtener 0,34 g (43%): EM (m/z): 357 (M+).

#### Preparación 17

(R)-3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-1-piperidin-1-il-pirrolidin-2-ona

Enfriar una solución de clorhidrato de 3-(2,6-dicloro-4-metoxi-bencil)-1-piperidin-1-il-pirrolidin-2-ona (0,27 g) en dicloroetano (10 ml) a -20°C y añadir una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (2,5 ml). Agitar la reacción a -20°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 12 horas. Dividir la mezcla con diclorometano (20 ml) y bicarbonato de sodio saturado (15 ml). Separar la capa orgánica. Después de secar la capa orgánica sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo vacío para obtener 0,18 g (76%) del compuesto del título. EM (m/z): 343 (M+).

#### Preparación 13

Éster de 3,5-dicloro-4-(2-oxo-1-piperidin-1-il-pirrolidin-3-ilmetil)-fenil de ácido (R)-trifluoro-metanosulfónico

Tratar una solución a 0°C de (R)-3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-1-piperidin-1-il-pirrolidin-2-ona (1,02 g, 2,98 mmol) y piridina (2,4 g, 30 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) con anhídrido trifluorometanosulfónico (2,69 g, 9,54 mmol) durante 1 hora. Diluir la reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y lavar con HCl 1N y agua. Secar la capa orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), eliminar el disolvente y purificar el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice para obtener 0,65 g (46%) del producto del título. EM (m/z): 475 (M+).

#### Preparación 14

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

Llevar una mezcla de éster de 3,5-dicloro-4-(2-oxo-1-piperidin-1-il-pirrolidin-3-ilmetil)-fenilo de ácido (R)-trifluoro-metanosulfónico (0,236 g, 0,5 mmol), ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (0,134 g, 0,75 mmol), carbonato de sodio (0,158 g, 1,5 mmol) en THF (20 ml) y agua (5 ml) a 60°C. A la mezcla a 60°C, añadir Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,029 g, 0,025 mmol), a continuación, elevar la temperatura de reacción a 80°C y agitar durante 3 horas. Enfriar la reacción, diluir con acetato de etilo, y lavar con agua y solución salina. Secar la capa orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), eliminar el disolvente bajo vacío para obtener producto bruto, y purificar en una columna de gel de sílice con un gradiente de 25% a 50% de acetato de etilo en hexanos para obtener 0,22 g (95%) del producto del título. EM (m/z): 461 (M+).



**Preparación 15**

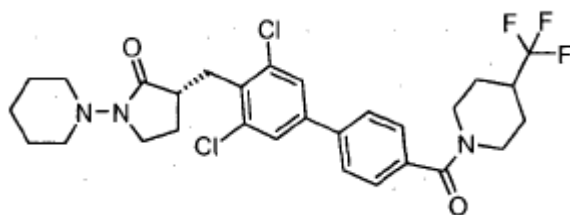
Ácido (R)-3',5'-dicloro-4'-(2-oxo-1-piperidin-1-il-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico

Tratar una solución de éster metílico de ácido (R)-3',5'-dicloro-4'-(2-oxo-1-piperidin-1-il-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico (0,21 g) en THF (10 ml) con NaOH 5 N (1 ml) y agitar a 60°C durante 12 horas. Dividir la mezcla entre acetato de etilo y agua. Secar la capa orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y eliminar el disolvente bajo vacío para obtener 0,19 g (93%) del compuesto del título. EM (m/z): 447 (M+).

**Ejemplo 1**

(R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-1-il-pirrolidin-2-ona

10

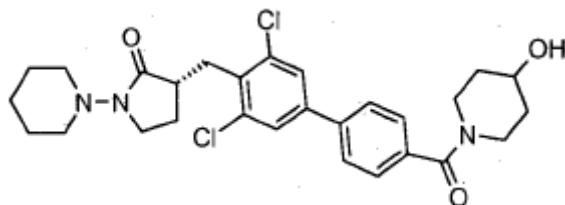


Tratar una solución de ácido (R)-3',5'-dicloro-4'-(2-oxo-1-piperidin-1-il-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico (0,090 g, 0,2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) con 1,1'-carbonyldiimidazol (0,065 g, 0,4 mmoles) y agitar durante 1 hora a temperatura ambiente. Tratar la reacción con clorhidrato de 4-trifluorometilpiperidina (0,057 g, 0,3 mmol) y diisopropiletamina (0,039 g, 0,3 mmoles) y agitar durante 12 horas a temperatura ambiente. Purificar en columna de gel de sílice con gradiente de 25% a 75% de acetato de etilo en hexanos para obtener 0,065 g (55%) del compuesto del título. EM (m/z): 582 (M+).

**Ejemplo 2**

(R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-1-il-pirrolidin-2-ona

25



Tratar una solución de ácido (R)-3',5'-dicloro-4'-(2-oxo-1-piperidin-1-il-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico (0,102 g, 0,228 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) con 1,1'-carbonyldiimidazol (0,074 g, 0,457 mmoles) y agitar durante 1 hora a temperatura ambiente. Tratar la reacción con 4-hidroxipiperidina (0,065 g, 0,34 mmol) y diisopropiletamina (0,044 g, 0,34 mmoles) y agitar durante 12 horas a temperatura ambiente. Purificar la mezcla en una columna de gel de sílice con 100% de acetato de etilo y 10% de metanol en diclorometano para obtener 0,107 g (89%) del compuesto del título. EM (m/z): 530 (M+).

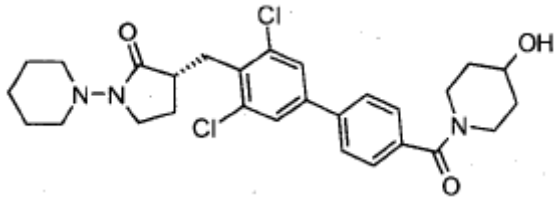
En la sección siguiente, se describen ensayos enzimáticos y funcionales que son útiles para evaluar los compuestos de la invención.

**Ensayo enzimático 11β-HSD tipo 1**

La actividad 11 β-HSD de tipo 1 humana se mide mediante el ensayo de producción de NADPH mediante un ensayo de fluorescencia. Los compuestos sólidos se disuelven en DMSO a una concentración de 10 mM. A continuación, veinte microlitros de cada uno se transfieren a una columna de una placa Nunc de polipropileno de 96 pocillos donde se diluyen adicionalmente 50 veces seguido por una valoración doble posterior, diez veces a través de la placa con DMSO adicional usando un sistema Génesis 200 Tecan automatizado. A continuación, las placas se transfieren a un sistema Tecan Freedom 200 con un cabezal Tecan Temo de 96 pocillos adjunto y un lector de placas Ultra 384. Los reactivos se suministran en placas Nunc de polipropileno de 96 pocillos y se dispensan individualmente en placas de ensayo Molecular Devices High Efficiency de 96 pocillos de color negro (40 μl/capacidad de pocillo) de la manera siguiente: 9 μL/pocillo de sustrato (2,22 mM NADP, Cortisol 55,5 μM, Tris 10 mM, 0,25% de Prionex, 0,1% de Triton X100), 3 μl/pocillo de agua a los pocillos compuestos o 3 μl para pocillos de control y estándar, 6 μl/pocillo de enzima 11 β-HSD humana recombinante de tipo 1, 2 μL/pocillo de diluciones del compuesto. Para el cálculo final del porcentaje

de inhibición, se añaden una serie de pocillos que representan el ensayo mínimo y máximo: un conjunto que contiene sustrato con 667  $\mu\text{M}$  carbenoxolona (fondo), y otro conjunto que contiene sustrato y enzima sin compuesto (señal máxima). La concentración final de DMSO es del 0,5% para todos los compuestos, controles y estándares. A continuación, el brazo robótico del Tecan coloca las placas en un agitador durante 15 segundos antes de ser cubiertas y apiladas durante un período de incubación de tres horas a temperatura ambiente. Tras la terminación de esta incubación, el brazo robótico Tecan retira individualmente cada placa de la apiladora y las coloca en posición para la adición de 5  $\mu\text{l}$ /pocillo de una solución de carbenoxolona 250  $\mu\text{M}$  para detener la reacción enzimática. A continuación, las placas se agitan una vez más durante 15 segundos y, a continuación, se colocan en un lector de microplacas Ultra 384 (355EX/460EM) para la detección de fluorescencia de NADPH.

Los datos para los compuestos ejemplares en el ensayo de 11 $\beta$ -HSD1 se muestran a continuación:

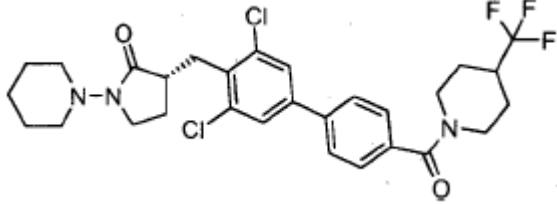
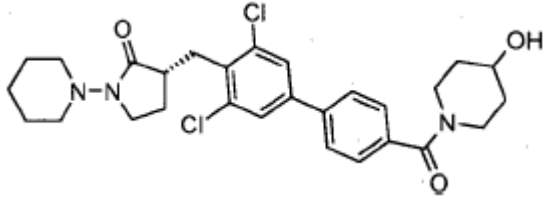
Ejemplo	Estructura	IC <sub>50</sub> (nM) de 11 $\beta$ -HSD1 humana
2		357

Los compuestos de la invención pueden ser ensayados también para determinar la selectividad contra 11- $\beta$ HSD2 en un ensayo similar al descrito para 11- $\beta$ HSD1, pero usando la enzima 11- $\beta$ HSD2. El ensayo usando la enzima 11- $\beta$ HSD2 puede llevarse a cabo mediante los procedimientos descritos en la presente memoria y complementados con procedimientos conocidos en la técnica.

#### Ensayo de células del músculo liso aórtico humano

Las células primarias de músculo liso aórtico humano (AoSMC) se cultivan en medio de crecimiento de 5% de FBS a un número de pases de 6, a continuación, se sedimentan mediante centrifugación y se suspenden de nuevo a una densidad de  $9 \times 10^4$  células/ml en medio de ensayo con 0,5% de FBS que contiene 12 ng/ml de hTNF $\alpha$  para inducir la expresión de 11 $\beta$ -HSD1. Las células se siembran en placas de ensayo de cultivo de tejidos de 96 pocillos a 100  $\mu\text{l}$ /pocillo ( $9 \times 10^3$  células/pocillo) y se incuban durante 48 horas a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. Tras la inducción, las células se incuban durante 4 horas a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub> en medio de ensayo que contiene los compuestos de ensayo y, a continuación, se tratan con 10  $\mu\text{l}$ /pocillo de cortisona 10  $\mu\text{M}$  solubilizada en medio de ensayo, y se incuban durante 16 horas a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. El medio de cada pocillo se transfiere a una placa para un análisis posterior de cortisol usando un inmunoensayo competitivo con resolución temporal de resonancia de fluorescencia. En solución, un conjugado alofocianina (APC)-cortisol y analito de cortisol libre compiten para la unión a un complejo anticuerpo anti-cortisol de ratón/Europio(EU)-IgG. Los niveles más altos de cortisol libre resultan en una disminución de la transferencia de energía desde el Europio-IgG al complejo APC-cortisol que resulta en una menor fluorescencia de APC. Las intensidades de fluorescencia para Europio y APC se miden usando un dispositivo LJL Analyst AD. La excitación de Europio y APC se mide usando una excitación de 360 nm y filtros de emisión de 615 nm y 650 nm, respectivamente. Los parámetros de resolución temporal para Europio son 1.000  $\mu\text{s}$  de tiempo de integración con un retraso de 200  $\mu\text{s}$ . Los parámetros de APC se establecen en un tiempo de integración de 150  $\mu\text{s}$  con un retraso de 50  $\mu\text{s}$ . Las intensidades de fluorescencia medidas para APC se modifican mediante una división por la fluorescencia de Eu (APC/Eu). A continuación, esta relación se usa para determinar la concentración desconocida de cortisol mediante interpolación usando una curva estándar de cortisol ajustada con una ecuación logística de 4 parámetros. A continuación estas concentraciones se usan para determinar la actividad del compuesto trazando un gráfico de la concentración en función del % de inhibición, realizando un ajuste con una curva de 4 parámetros y proporcionando el valor IC<sub>50</sub>.

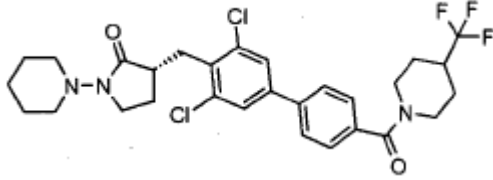
Los datos para los compuestos ejemplificados en el ensayo de células del músculo liso aórtico humano se muestran a continuación:

Ejemplo	Estructura	IC <sub>50</sub> (nM)
1		16,8
2		10,4

#### Ensayo de conversión aguda de cortisona in vivo

En general, los compuestos se dosifican por vía oral en ratones, los ratones son expuestos a 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. A continuación, el suero se aísla y se analiza para determinar los niveles de cortisona y cortisol mediante LC-MS/MS, seguido por un cálculo del cortisol medio y del porcentaje de inhibición de cada grupo de dosificación. Específicamente, se obtienen ratones C57BL/6 macho de Harlan Sprague Dawley con un peso promedio de 25 gramos. Los pesos exactos se toman a la llegada y los ratones se distribuyen aleatoriamente en grupos de peso similar. Los compuestos se preparan en 1% p-p de HEC, 0,25% p-p de polisorbato 80, 0,05% p-p de antiespumante Dow Corning #1510-US a diversas dosis en base a un peso promedio supuesto de 25 gramos. Los compuestos se dosifican por vía oral, 200  $\mu$ l por animal, seguido por una dosis subcutánea, 200  $\mu$ l por animal, de 30 mg/kg de cortisona a 1 a 24 horas después de la dosis del compuesto. A los 10 minutos después de la estimulación con cortisona, cada animal se sacrifica durante 1 minuto en una cámara de CO<sub>2</sub>, seguido de la extracción de sangre mediante punción cardíaca en tubos separadores de suero. Una vez totalmente coagulados, los tubos se centrifugan a 2.500 x g, a 4°C durante 15 minutos, el suero se transfiere a los pocillos de placas de 96 pocillos (Corning Inc, Costar # 4410, tubos de racimo, 1,2 ml, polipropileno), y las placas se congelan a -20°C hasta un análisis mediante LC-MS/MS. Para el análisis, las muestras de suero se descongelan y las proteínas se precipitan mediante la adición de acetonitrilo que contiene un estándar interno de d4-cortisol. Las muestras se mezclan con agitador vortical 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 LC-MS/MS. Los niveles de cortisona y cortisol se analizan mediante un modo de supervisión de la reacción selectiva tras una ionización ACPI positiva en un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo.

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

Ejemplo	Estructura	% de inhibición después de 16 horas (dosis de 10 (mg/kg))
1		78

Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para su preparación son bien conocidas 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, No. 1, Enero 1977. Preferentemente, los compuestos de la presente invención se formulan como composiciones farmacéuticas administradas por una diversidad de vías. Más preferentemente, dichas composiciones son para administración oral. Dichas composiciones farmacéuticas y procedimientos para la preparación de las mismas son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, et al., eds., 19ª ed., Mack Publishing Co., 1995).

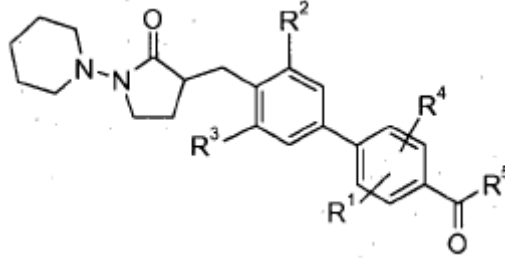
La dosificación particular de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo requerida para constituir una cantidad eficaz según la presente invención dependerá de las circunstancias particulares de las afecciones a tratar. Las consideraciones tales como la dosificación, vía de administración y la frecuencia de dosificación se deciden mejor por el médico tratante. En general, los intervalos de dosis aceptadas y eficaces para la 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 típicamente, entre 30 mg y 200 mg para los pacientes humanos. Dichas dosificaciones se administrarán a un paciente en necesidad de tratamiento de una a tres veces al día o tan frecuentemente como sea necesario para tratar eficazmente una enfermedad seleccionada de entre las descritas en la presente memoria.

Una persona con conocimientos en la técnica de preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y el modo de administración apropiados dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o afección a tratar, la etapa del trastorno o afección y otras circunstancias relevantes. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Co. (1990)). Los compuestos reivindicados en la presente memoria pueden administrarse por una diversidad de vías. Al efectuar el tratamiento de un paciente afectado con o en riesgo de desarrollar los trastornos descritos en la presente memoria, un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse en cualquier forma o modo que haga que el compuesto esté biodisponible en una cantidad eficaz, incluyendo las vías oral y parenteral. Por ejemplo, los compuestos activos pueden administrarse 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 preferente para el tratamiento de los trastornos descritos en la presente memoria. En los casos en los que la administración oral es imposible o no preferente, la composición puede hacerse disponible en una forma adecuada para la administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado estructuralmente por la fórmula:

5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R<sup>1</sup> es -H o -halógeno;

10

R<sup>2</sup> es

-H, -halógeno, -CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o

-O-CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R<sup>3</sup> es

-H, -halógeno, -CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o

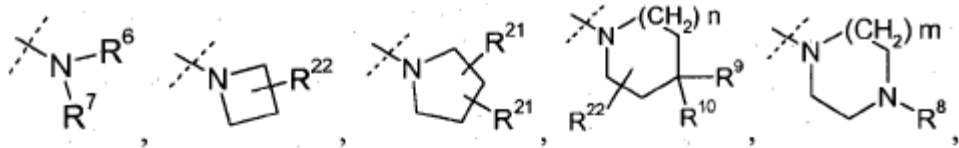
15

-O-CH (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

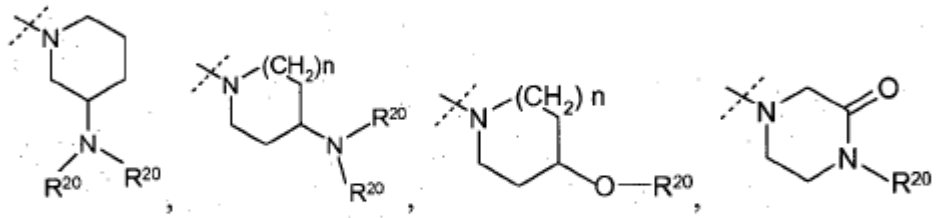
R<sup>4</sup> es -H o -halógeno;

R<sup>5</sup> es

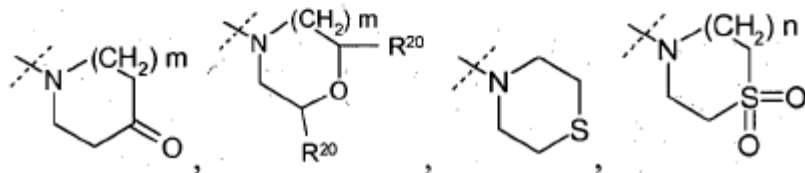
20

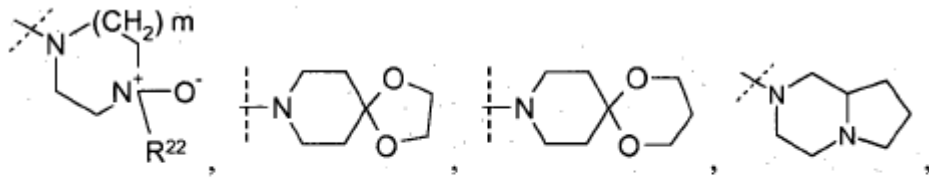


25

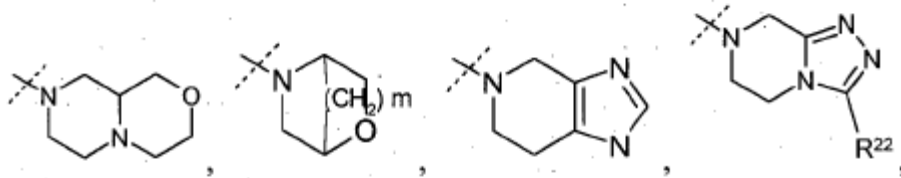


30

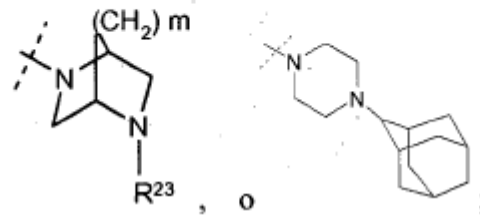




5



10



15

en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición  $R^5$ ; en las que n es 0, 1 ó 2, y en las que cuando n es 0, entonces "(CH<sub>2</sub>) n" es un enlace;

en las que m es 1 ó 2;

$R^6$  es

20

-H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-O-R<sup>20</sup>, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-pirrolidinilo, fenilo, -HET<sup>1</sup>,

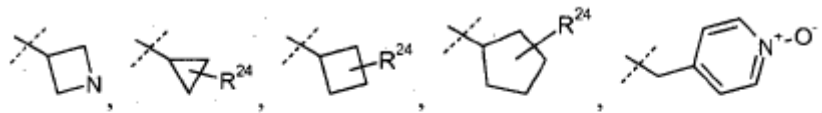
-HET<sup>2</sup>, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -CH<sub>2</sub>-HET<sup>1</sup>, -CH<sub>2</sub>-HET<sup>2</sup>,

-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N(R<sup>20</sup>)(R<sup>20</sup>), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N<sup>(O)</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

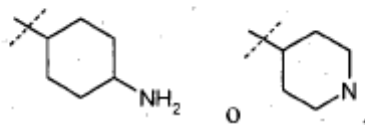
-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-C(O)N(R<sup>41</sup>)(R<sup>41</sup>), -CH(C(O)OH)(CH<sub>2</sub>OR<sup>20</sup>);

25

-CH(C(O)OH)(CH<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)(R<sup>20</sup>)), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-C(O)O-R<sup>20</sup>,



30

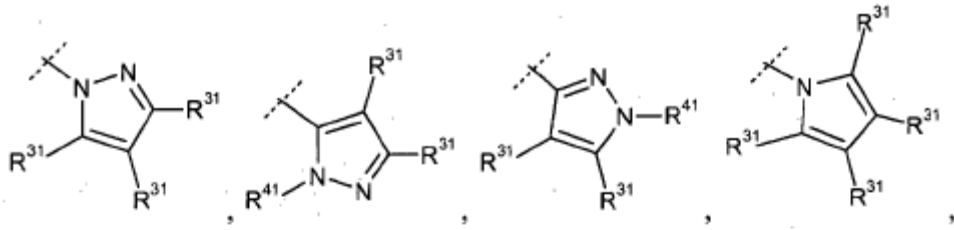


en las que la línea discontinua indica el punto de unión a la posición indicada por  $R^6$ ;

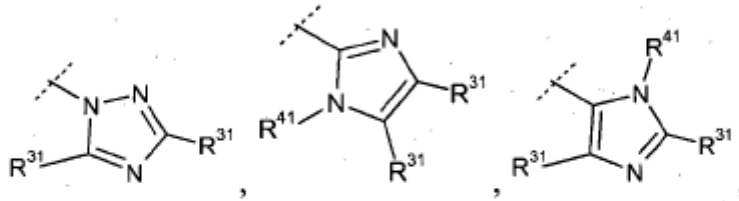
HET<sup>1</sup> es

35

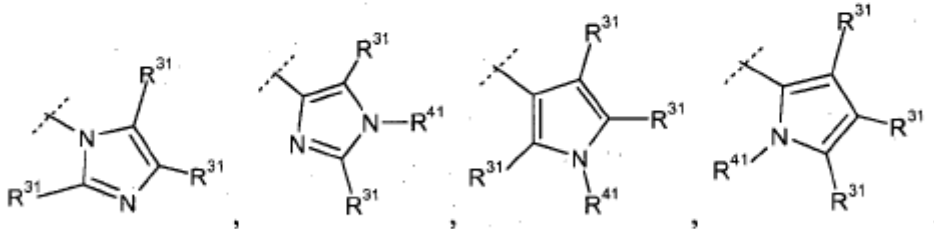
5



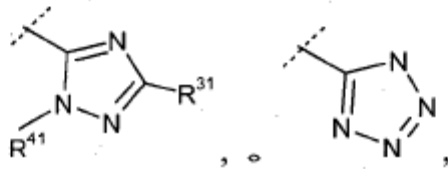
10



15



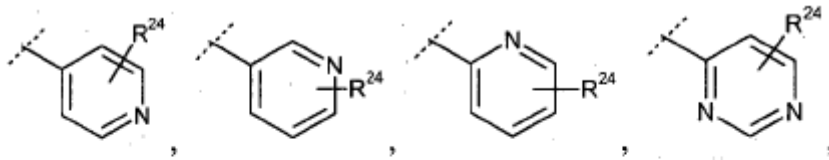
20



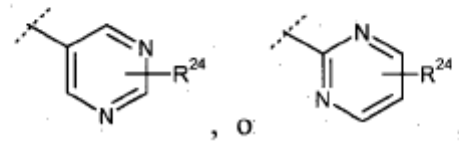
en las que la línea discontinua indica el punto de unión a la posición indicada por HET<sup>1</sup>;

HET<sup>2</sup> es

25



30



en las que la línea discontinua indica el punto de unión a la posición indicada por HET<sup>2</sup>;

R<sup>7</sup> es;

35

-H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o

-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-O-R<sup>20</sup>.

R<sup>8</sup> es

-H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

-C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

5 -C(O)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-O-R<sup>20</sup>,

-C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

-S(O<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -S(O<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -C(O)-N(R<sup>20</sup>)(R<sup>20</sup>);

R<sup>9</sup> es

10 -H, -halógeno, -OH, -CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o

-O-CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R<sup>10</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -halógeno,

R<sup>20</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

15 R<sup>21</sup> es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R<sup>22</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

20 R<sup>23</sup> es, independientemente en cada aparición, -H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>24</sup> es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R<sup>31</sup> es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y

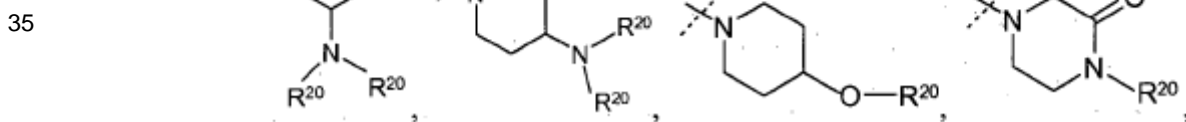
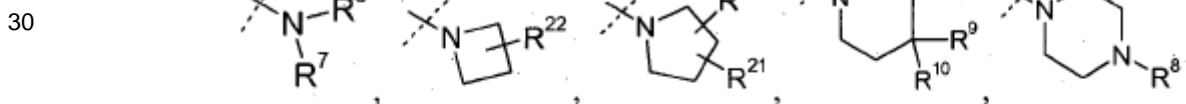
R<sup>41</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -CH<sub>3</sub>.

25 2. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R<sup>1</sup> es -H, R<sup>2</sup> es -flúor, -cloro o -bromo; R<sup>3</sup> es -flúor, -cloro o -bromo;

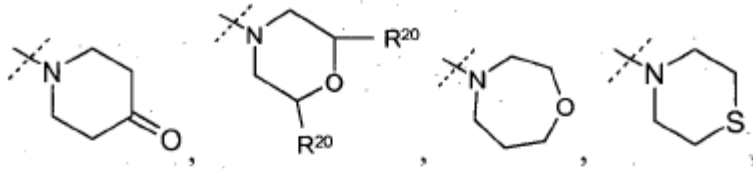
R<sup>4</sup> es -H o -halógeno;

R<sup>5</sup> es

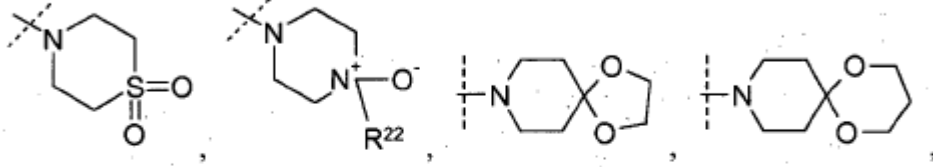




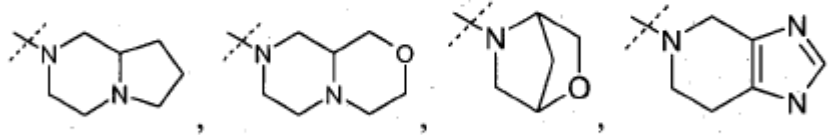
5



10



15



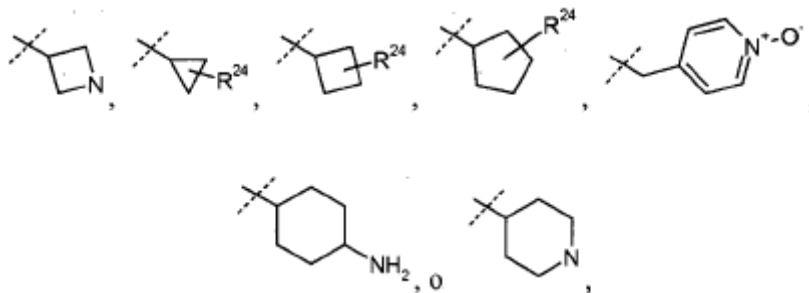
20

en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R<sup>5</sup> en la fórmula I;

R<sup>6</sup> es

- H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),
- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-O-R<sup>20</sup>, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-pirrolidinilo,
- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N(R<sup>20</sup>)(R<sup>20</sup>), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-N<sup>+</sup>(O<sup>-</sup>)(CH<sub>3</sub>),
- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-C(O)N(R<sup>41</sup>)(R<sup>41</sup>), -CH(C(O)OH)(CH<sub>2</sub>OR<sup>20</sup>),
- CH(C(O)OH)(CH<sub>2</sub>N(R<sup>20</sup>)(R<sup>20</sup>)), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-C(O)O-R<sup>20</sup>,

30



35

en las que la línea discontinua indica el punto de unión a la posición indicada por R<sup>6</sup>;

R<sup>7</sup> es

-H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o  
 -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-O-R<sup>20</sup>;

R<sup>8</sup> es

-H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),  
 -C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),  
 -C(O)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-O-R<sup>20</sup>, -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),  
 -S(O<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),  
 -S(O<sub>2</sub>) -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o  
 -C(O)-N(R<sup>20</sup>)(R<sup>21</sup>);

R<sup>9</sup> es

-H, -OH, -halógeno, -CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o  
 -O-CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R<sup>10</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -halógeno;

R<sup>20</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R<sup>21</sup> es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o alquilo -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R<sup>22</sup> es, independientemente en cada aparición, -H, o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R<sup>23</sup> es, independientemente en cada aparición, -H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

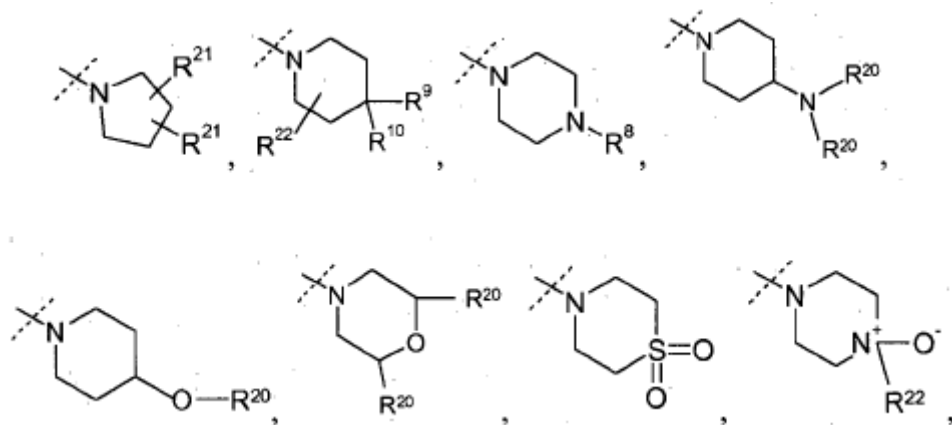
R<sup>24</sup> es, independientemente en cada aparición, -H; y

R<sup>41</sup> es, independientemente en cada aparición, -H.

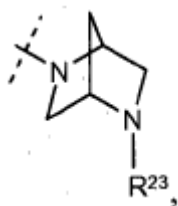
3. Compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R<sup>1</sup> es -H, R<sup>2</sup> es -flúor, -cloro o -bromo; R<sup>3</sup> es -flúor, -cloro o -bromo; R<sup>4</sup> es -H;

R<sup>5</sup> es



o



5

en las que la línea discontinua representa el punto de unión a la posición R<sup>5</sup> en la fórmula I;

R<sup>8</sup> es

-H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

-C(O)alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

10 -C(O)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-O-R<sup>20</sup>, -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos),

-S(O<sub>2</sub>)-cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>),

-S(O<sub>2</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o

-C(O)-N(R<sup>20</sup>)(R<sup>20</sup>);

15 R<sup>9</sup> es

-H, -halógeno, -OH, -CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o

-O-CH<sub>3</sub> (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R<sup>10</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -halógeno,

20 R<sup>20</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

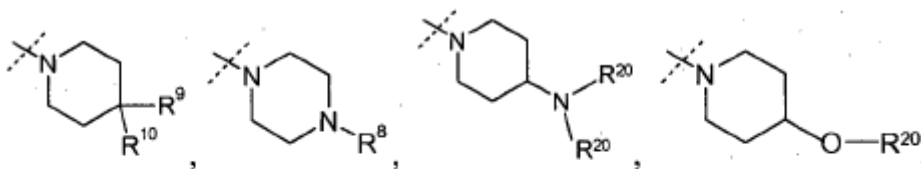
R<sup>21</sup> es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R<sup>22</sup> es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

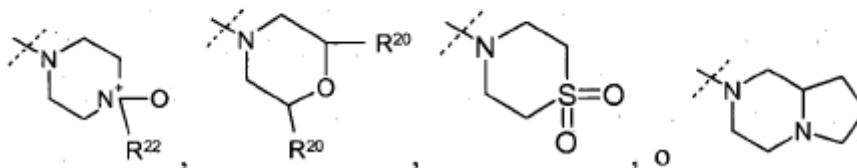
25 R<sup>23</sup> es, independientemente en cada aparición, -H, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) o -C(O)O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

4. Compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que R<sup>5</sup> es

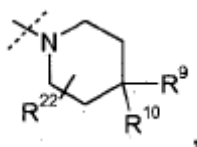
30



35



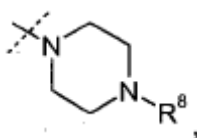
5. Compuesto según las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>5</sup> es



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

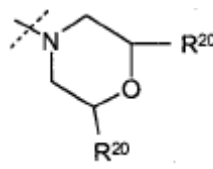
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>5</sup> es



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>5</sup> es



15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Compuesto según la reivindicación 1, que es (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-1-il-pirrolidin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

9. Compuesto según la reivindicación 1, que es (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-piperidin-1-il-pirrolidin-2-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, enfermedad isquémica del corazón, accidente cerebrovascular, neuropatía y cicatrización inapropiada de heridas.

30

13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de diabetes de tipo 2.