

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 115**

51 Int. Cl.:

C07D 207/12	(2006.01)	C07D 491/08	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01)	C07D 491/10	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 498/04	(2006.01)
C07D 403/10	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)
C07D 413/10	(2006.01)	A61K 31/4015	(2006.01)
C07D 417/10	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
C07D 487/04	(2006.01)		
C07D 487/08	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2007 E 07760877 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2013 EP 2016047**

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

30 Prioridad:

21.04.2006 US 745311 P

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

18.12.2013

73 Titular/es:

**ELI LILLY AND COMPANY
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS IN 46285, US**

72 Inventor/es:

**AICHER, THOMAS, DANIEL;
CHEN, ZHAOGEN;
HINKLIN, RONALD, JAY;
HITE, GARY, ALAN;
KRASUTSKY, ALEXEI, PAVLOVYCH;
LI, RENHUA;
MCCOWAN, JEFFERSON, RAY;
SAEED, ASHRAF;
SNYDER, NANCY, JUNE;
TOTH, JAMES, LEE;
WALLACE, OWEN, BRENDAN;
WINNEROSKI, JUNIOR, LEONARD, LARRY;
XU, YANPING y
YORK, JEREMY, SCHULENBURG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 435 115 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

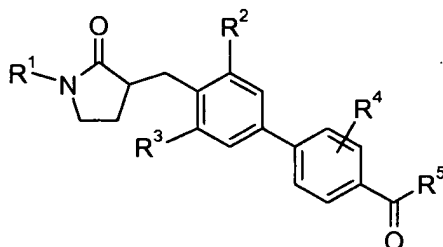
La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 60/745,321, presentada el 21 de abril de 2006.

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

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

En los últimos años han aparecido una serie de publicaciones que describen agentes que inhiben la 11-β-HSD1. Véase la solicitud internacional WO2004/056744, que divulga adamantil acetamidas como inhibidores de 11-β-HSD, la solicitud internacional WO2005/108360, que divulga derivados de pirrolidin-2-ona y piperidin-2-ona como
30 inhibidores de 11-β-HSD, y la solicitud internacional WO2005/10836 que divulga derivados de adamantil pirrolidin-2-ona como inhibidores de 11-β-HSD. El documento WO2006/049952 que tiene fecha de prioridad de 29 de octubre de 2004 y fecha de publicación de 11 de mayo de 2006 se refiere a derivados de cicloalquil lactama como inhibidores de 11-β-HSD. A pesar de la serie de tratamientos para enfermedades que implican 11-β-HSD1, las terapias actuales adolecen de una o más deficiencias, incluyendo una eficacia mala o incompleta, efectos secundarios inaceptables y contraindicaciones para ciertas poblaciones de pacientes. Así, sigue existiendo una
35 necesidad de un tratamiento mejorado que use agentes farmacéuticos alternativos o mejorados que inhiban la 11-β-HSD1 y traten las enfermedades que pudieran beneficiarse de la inhibición de la 11-β-HSD1. La presente invención proporciona dicha contribución a la técnica, basándose en el hallazgo de que una nueva clase de compuestos tiene una actividad inhibidora potente y selectiva sobre la 11-β-HSD1. La presente invención se distingue por las estructuras particulares y sus actividades. Existe una necesidad continua de nuevos procedimientos de tratamiento para la diabetes, el síndrome metabólico y los trastornos cognitivos, y es un objetivo de la presente invención satisfacer esta y otras necesidades.

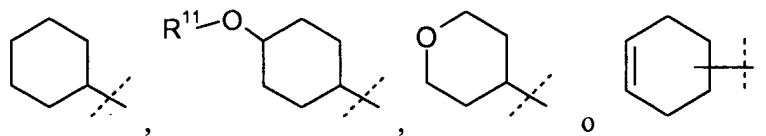
La presente invención proporciona un compuesto estructuralmente representado por la fórmula I:



(I)

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

R¹ es



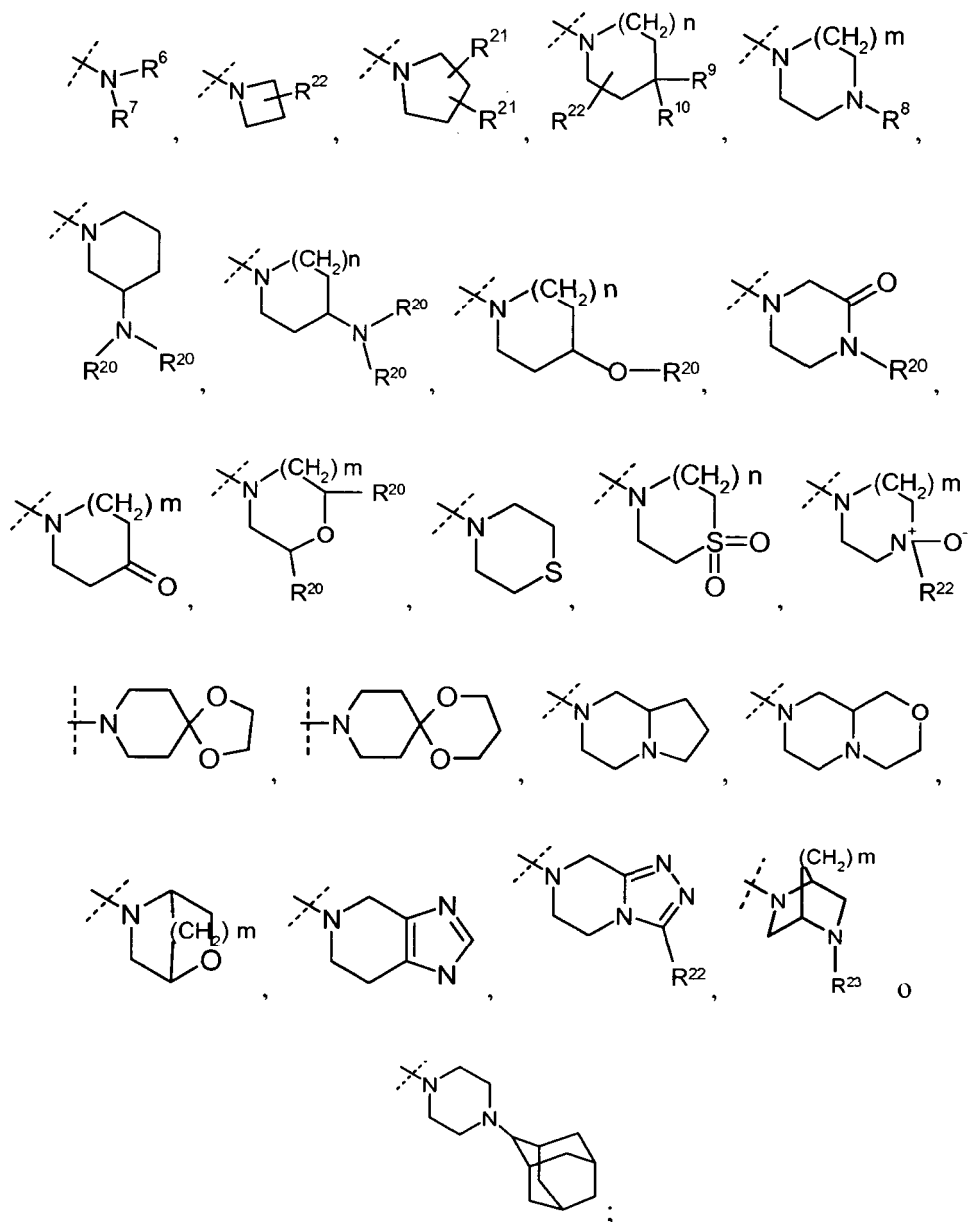
en los que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R¹ en la fórmula I;

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

5 R³ es -halógeno, -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R⁴ es -H o -halógeno;

R⁵ es



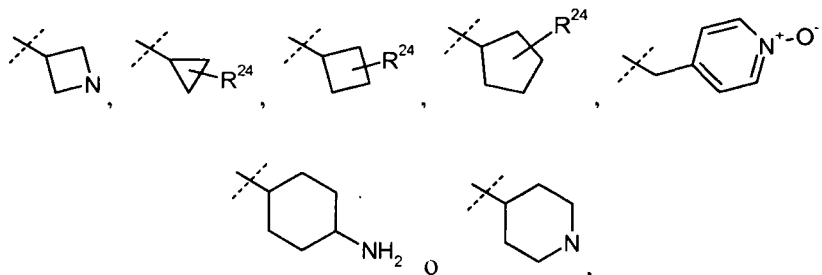
10

en los que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R⁵ en la fórmula I; en las que n es 0,

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

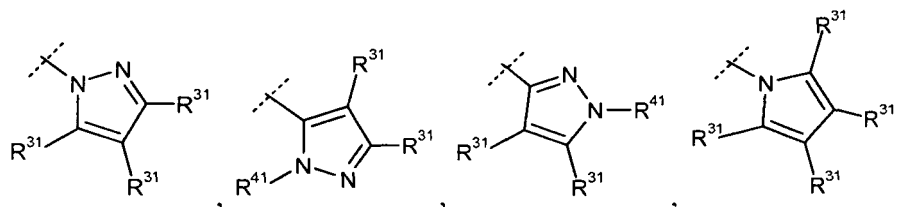
R⁶ es -H, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₁-C₃)-O-R²⁰, -alquil (C₁-C₃)-pirrolidinilo, fenilo, -HET¹, -HET², -CH₂-fenilo, -CH₂-HET¹, -CH₂-HET², -alquil (C₁-C₃)-N(R²⁰)(R²⁰), -alquil (C₁-C₃)-N⁺(O)(CH₃)₂, -alquil (C₁-C₃)-C(O)N(R⁴¹)(R⁴¹), -CH(C(O)OH)(CH₂OR²⁰), -CH(C(O)OH)(CH₂N(R²⁰)(R²⁰)), -alquil (C₁-C₃)-C(O)O-R²⁰,

5

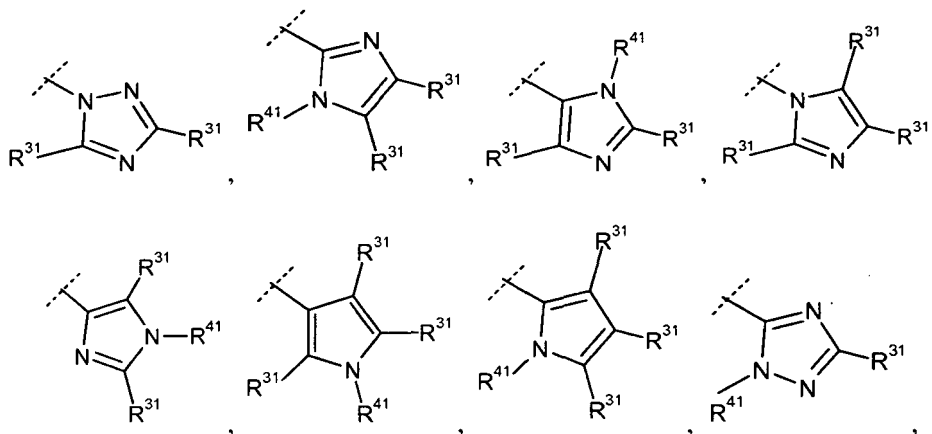


en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por R⁶;

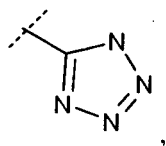
HET¹ es



10



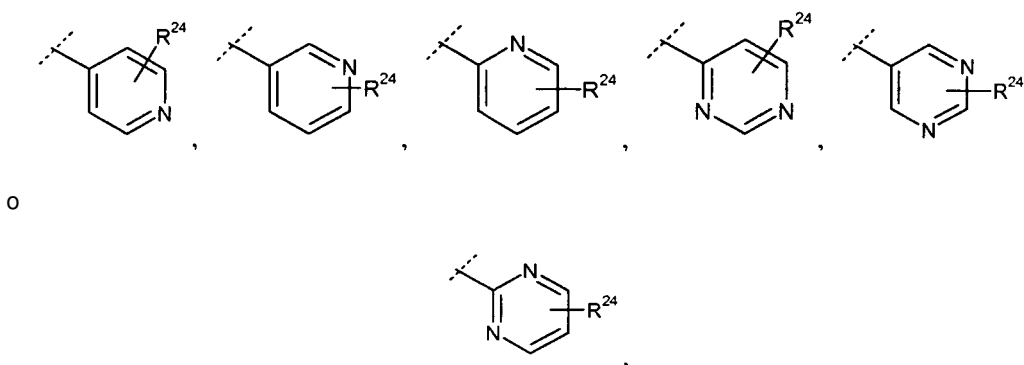
o



en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por HET¹;

15

HET² es



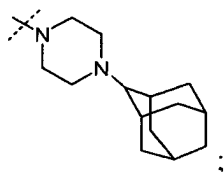
en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por HET²;

- 5 R⁷ es -H, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -alquil (C₁-C₃)-O-R²⁰;
- R⁸ es -H, -OH, -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₁-C₃)-O-R²⁰, -C(O)-alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)O-alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);
- 10 R⁹ es -H, -halógeno, -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
- R¹⁰ es, independientemente en cada aparición, -H, o -halógeno;
- R¹¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -CH₃ o -CH₂-CH₃;
- R²⁰ es, independientemente en cada aparición, -H, o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
- 15 R²¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
- R²² es, independientemente en cada aparición, -H, o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
- R²³ es, independientemente en cada aparición, -H, -alquilo (C₁-C₄), o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄);
- 20 R²⁴ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
- R³¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
- y
- 25 R⁴¹ es, independientemente en cada aparición, -H, o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

30 con la condición de que el compuesto no sea ácido {[3'-cloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-amino}-acético, ácido 4-[[3'-cloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-amino]-butírico, piperidin-4-ilamida del ácido, 3'-cloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico, o 3-[3-cloro-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona.

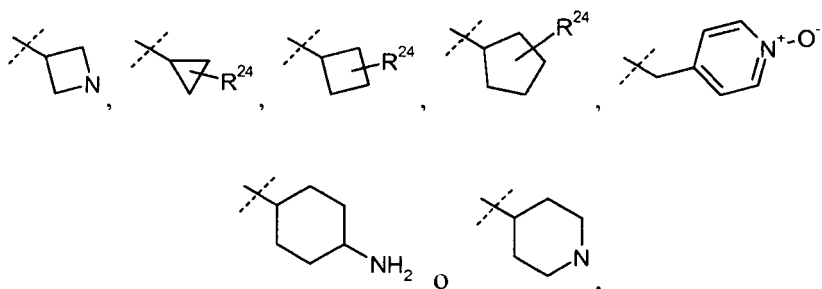
35 La presente invención proporciona compuestos de fórmula I que son útiles como inhibidores potentes y selectivos de 11-β-HSD1. La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención describe un procedimiento para el tratamiento de síndrome metabólico, y trastornos relacionados, que comprende administrar a un paciente que lo necesite 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 Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se ha descrito con detalle antes. Aunque todos los compuestos de la presente invención son útiles, algunos de los compuestos son particularmente interesantes y son preferentes. Los siguientes listados presentan varios grupos de compuestos preferentes.



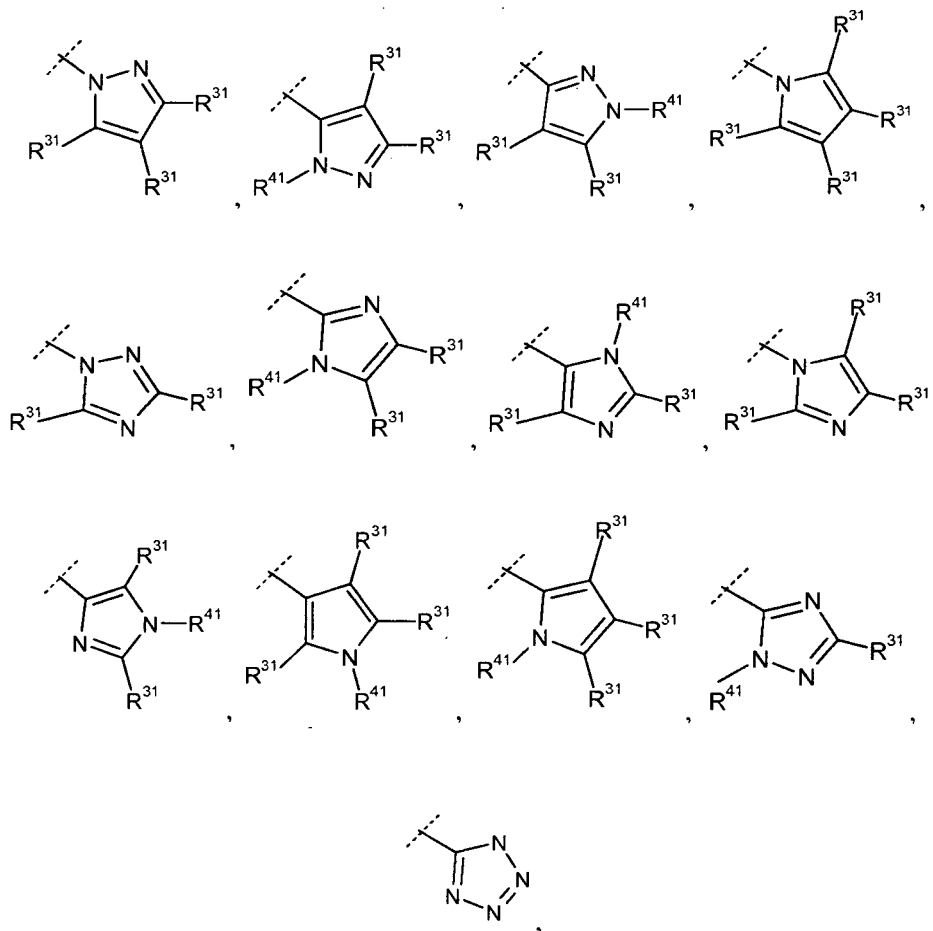
en los que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R⁵ en la fórmula I;

5 R⁶ es -H, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₁-C₃)-O-R²⁰, -alquil (C₁-C₃)-pirrolidinilo, fenilo, -HET¹, -HET², -CH₂-fenilo, -CH₂-HET¹, -CH₂-HET², -alquil (C₁-C₃)-N(R²⁰)(R²⁰), -alquil (C₁-C₃)-N⁺(O⁻)(CH₃)₂, -alquil (C₁-C₃)-C(O)N(R⁴¹)(R⁴¹), -CH(C(O)OH)(CH₂OR²⁰), -CH(C(O)OH)(CH₂N(R²⁰)(R²⁰)), -alquil (C₁-C₃)-C(O)O-R²⁰,



en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por R⁶;

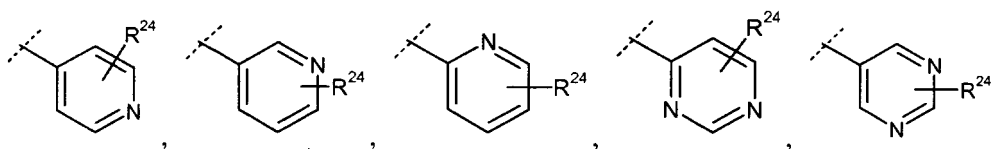
HET¹ es



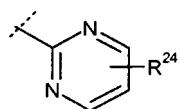
o

en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por HET¹;

HET² es



o



5 en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por HET²;

R⁷ es -H, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -alquil (C₁-C₃)-O-R²⁰;

R⁸ es -H, -OH, -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₁-C₃)-O-R²⁰, -C(O)-alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)O-alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);

10 R⁹ es -H, -halógeno, -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R¹⁰ es, independientemente en cada aparición, -H o -halógeno;

R¹¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -CH₃, o -CH₂-CH₃;

15 R²⁰ es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²² es, independientemente en cada aparición, -H, o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

20 R²³ es, independientemente en cada aparición, -H, -alquilo (C₁-C₄), o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄);

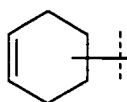
R²⁴ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R³¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

25 R⁴¹ es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos).

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

R¹ es



30

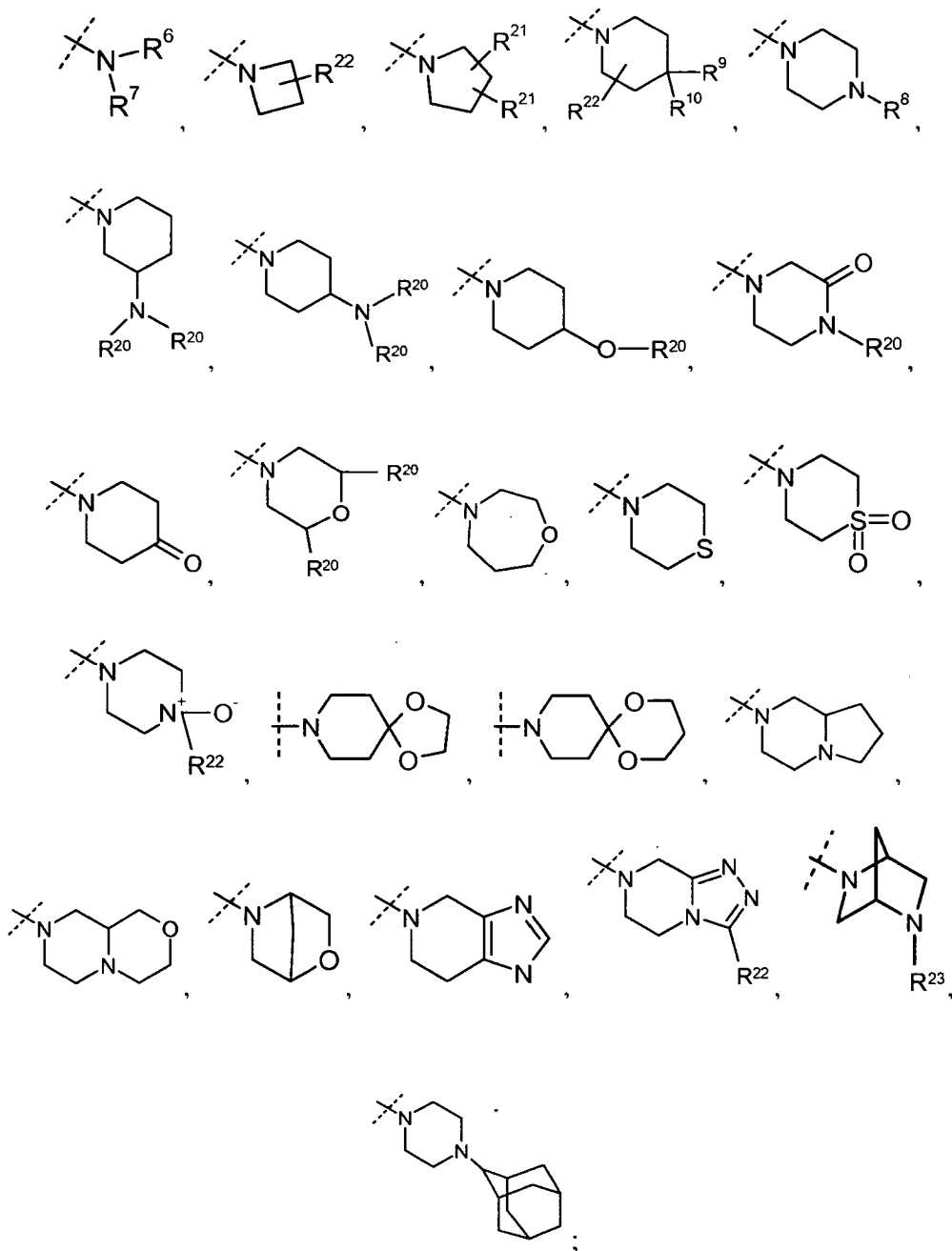
en el que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R¹ en la fórmula I;

R² es -halógeno;

R³ es -halógeno;

R⁴ es -H o -halógeno;

R⁵ es

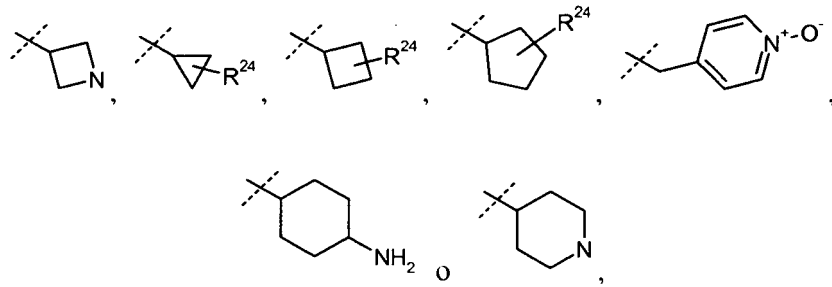


5

o

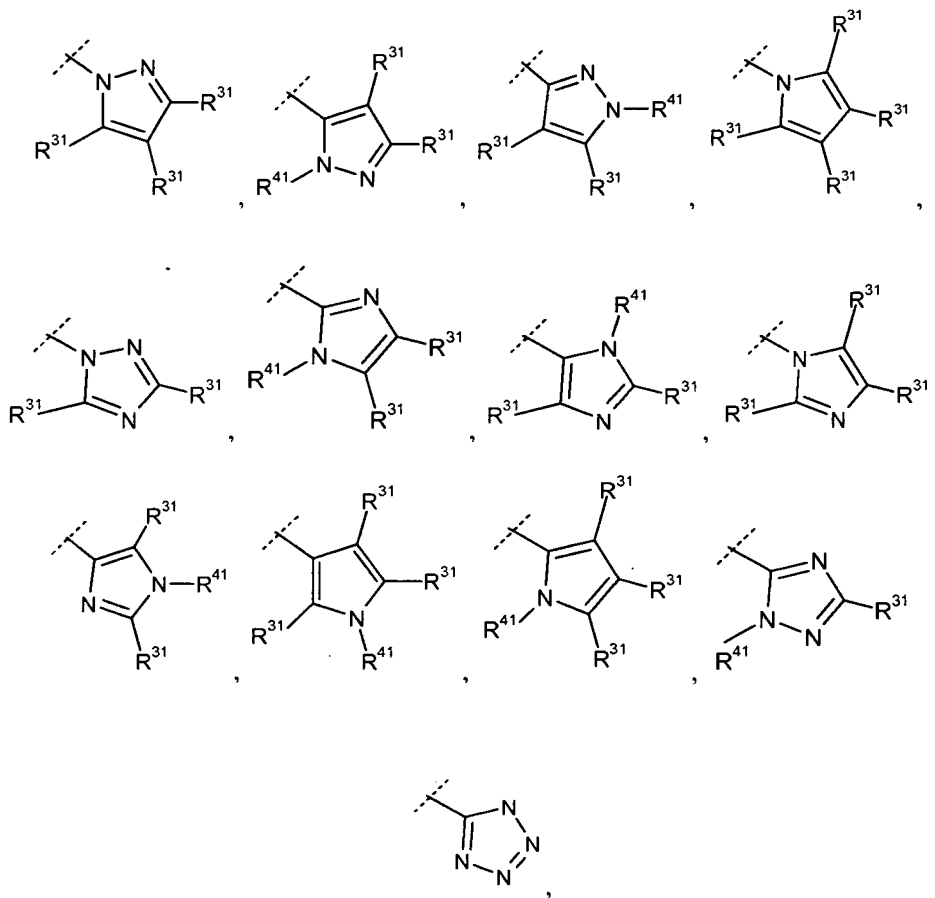
en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición de R⁵ en la fórmula;

10 R⁶ es -H, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₁-C₃)-O-R²⁰, -alquil (C₁-C₃)-pirrolidinilo, fenilo, -HET¹, -HET², -CH₂-fenilo, -CH₂-HET¹, -CH₂-HET², -alquil (C₁-C₃)-N(R²⁰)(R²⁰), -alquil (C₁-C₃)-N⁺(O)(CH₃)₂, -alquil (C₁-C₃)-C(O)N(R⁴¹)(R⁴¹), -CH(C(O)OH)(CH₂OR²⁰), -CH(C(O)OH)(CH₂N(R²⁰)(R²⁰)), -alquil (C₁-C₃)-C(O)O-R²⁰,



en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por R⁶;

HET¹ es

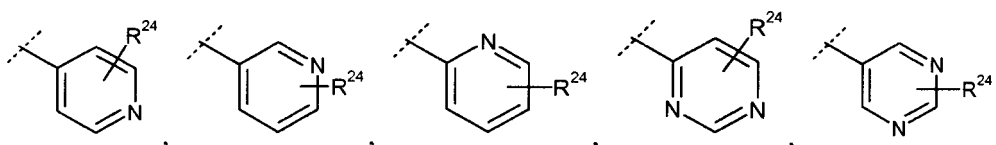


5

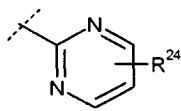
o

en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por HET¹;

10 HET² es



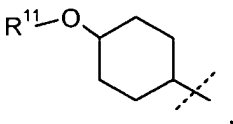
o



en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por HET²;

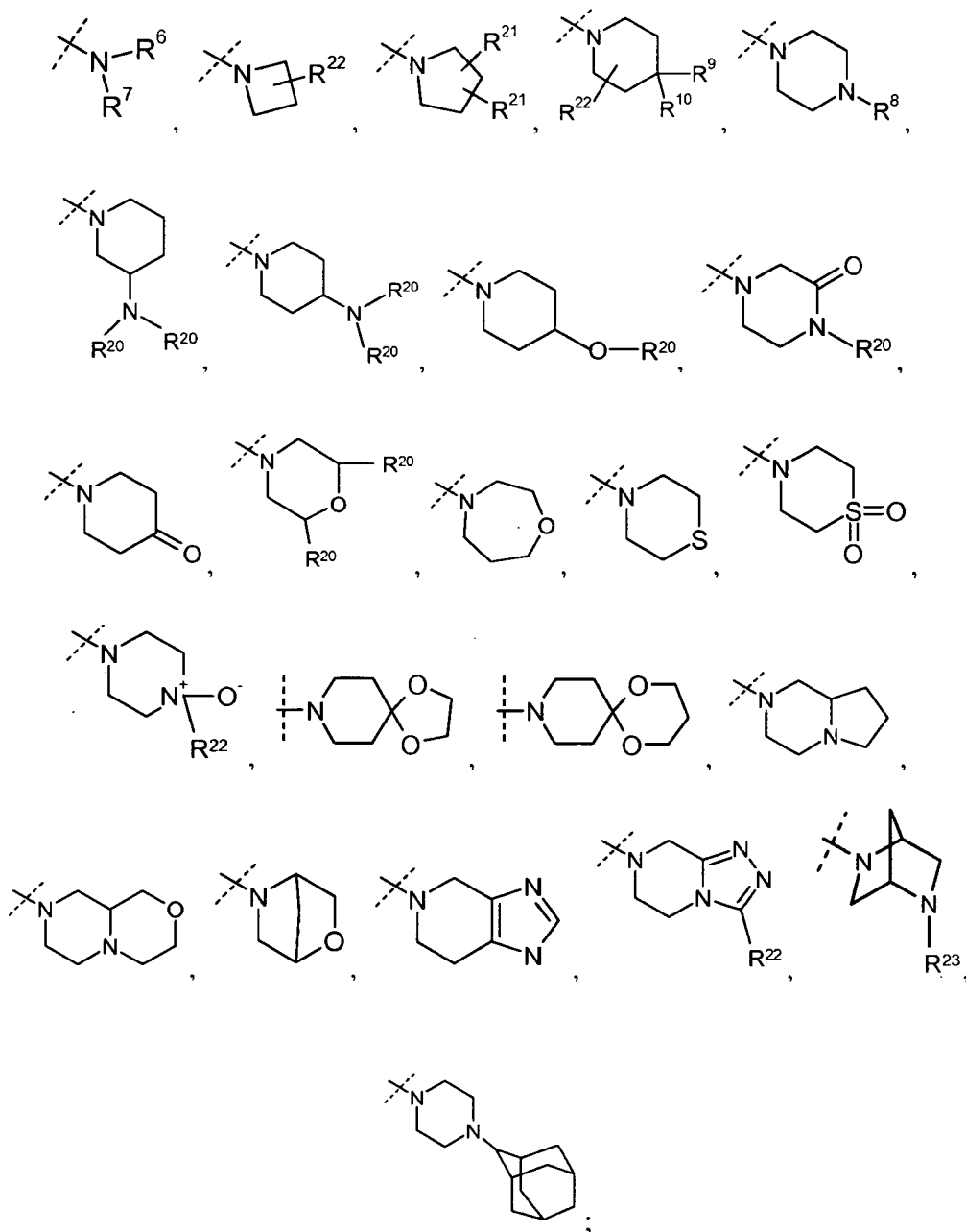
- R⁷ es -H, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -alquil (C₂-C₃)-O-R²⁰;
- 5 R⁸ es -H, -OH, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₂-C₃)-O-R²⁰, -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)O-alquilo (C₁-C₄), o -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);
- R⁹ es -H, -halógeno, -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
- R¹⁰ es, independientemente en cada aparición, -H o -halógeno;
- R¹¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -CH₃, o -CH₂-CH₃;
- 10 R²⁰ es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
- R²¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₃);
- R²² es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
- 15 R²³ es, independientemente en cada aparición, -H, -alquilo (C₁-C₃), o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄);
- R²⁴ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
- R³¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₃); y
- R⁴¹ es, independientemente en cada aparición, -H o -CH₃
- 20 En otra realización, la invención proporciona un compuesto estructuralmente representado por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ es



en el que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R¹ en la fórmula 1;

- 25 R² es -halógeno;
- R³ es -halógeno;
- R⁴ es -H o -halógeno;
- R⁵ es



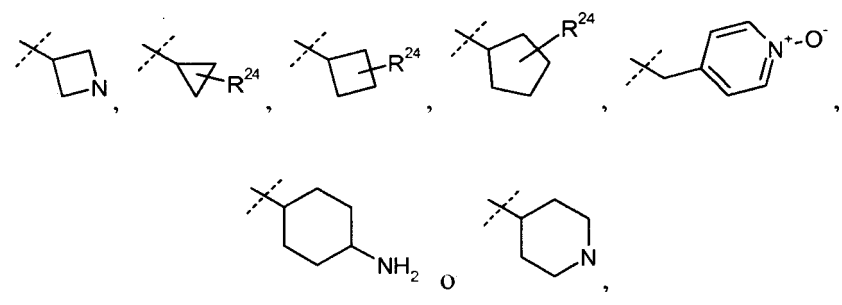
0

5

en los que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R⁵ en la fórmula I;

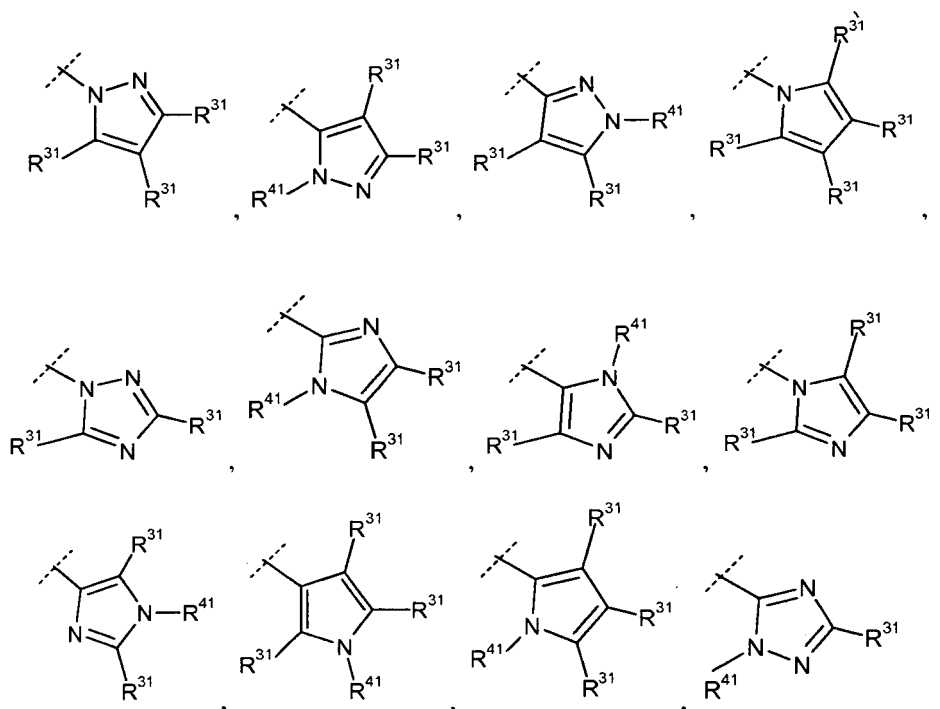
R⁶ es -H, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₁-C₃)-O-R²⁰, -alquil (C₁-C₃)-pirrolidinilo, fenilo, -HET¹, -HET², -CH₂-fenilo, -CH₂-HET¹, -CH₂-HET², -alquil (C₁-C₃)-N(R²⁰)(R²⁰), -alquil (C₁-C₃)-N⁺(O⁻)(CH₃)₂, -alquil (C₁-C₃)-C(O)N(R⁴¹)(R⁴¹), -CH(C(O)OH)(CH₂OR²⁰), -CH(C(O)OH)(CH₂N(R²⁰)(R²⁰)), -alquil (C₁-C₃)-C(O)O-R²⁰,

10

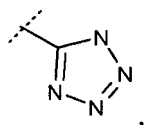


en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por R⁶;

HET¹ es

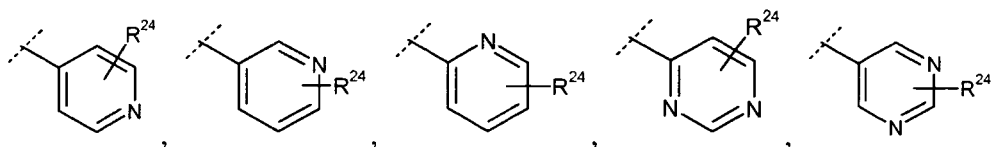


5 o

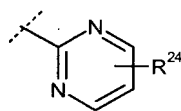


en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por HET¹;

HET² es



10 o



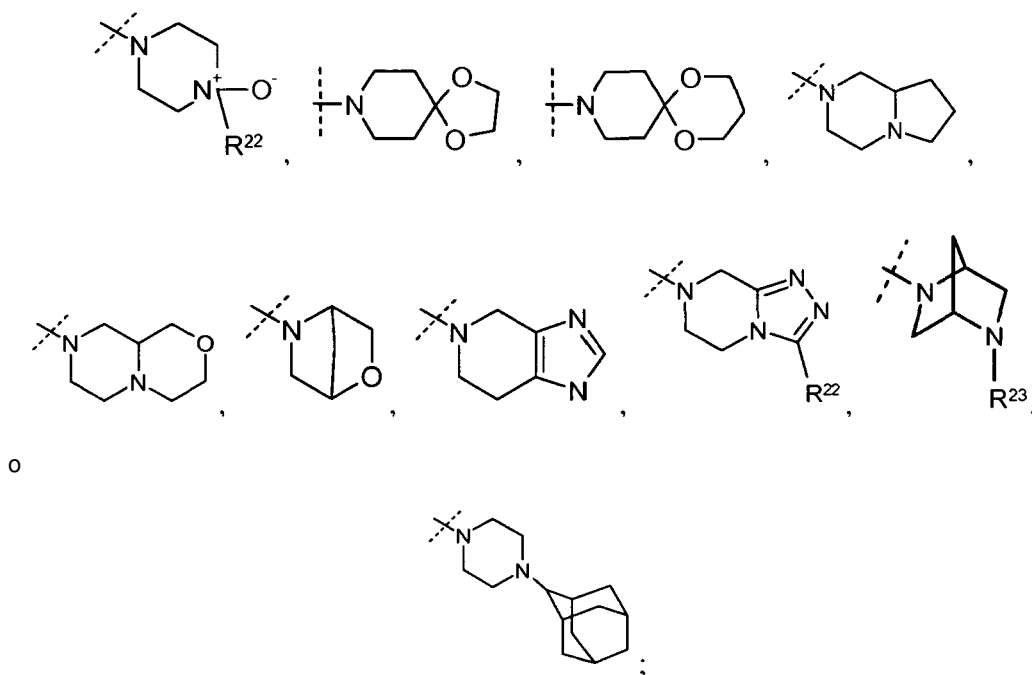
en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por HET²;

R⁷ es -H, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -alquil (C₂-C₃)-O-R²⁰;

15 R⁸ es -H, -OH, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₂-C₃)-O-R²⁰, -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)O-alquilo (C₁-C₄), o -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);

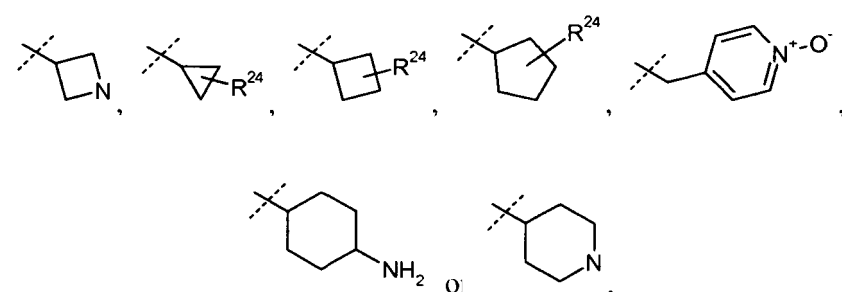
R⁹ es -H, -halógeno, -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R¹⁰ es, independientemente en cada aparición, -H o -halógeno;



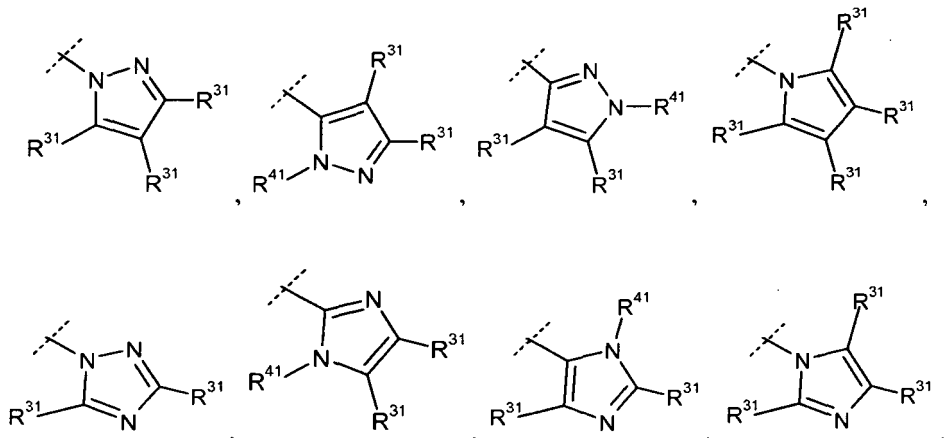
en los que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R⁵ en la fórmula I;

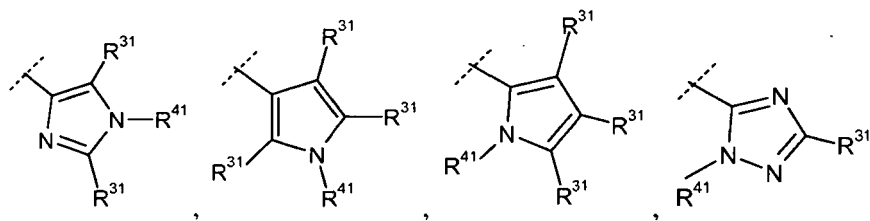
- 5 R⁶ es -H, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₁-C₃)-O-R²⁰, -alquil (C₁-C₃)-pirrolidinilo, fenilo, -HET¹, -HET², -CH₂-fenilo, -CH₂-HET¹, -CH₂-HET², -alquil (C₁-C₃)-N(R²⁰)(R²⁰), -alquil (C₁-C₃)-N⁺(O⁻)(CH₃)₂, -alquil (C₁-C₃)-C(O)N(R⁴¹)(R⁴¹), -CH(C(O)OH)(CH₂OR²⁰), -CH(C(O)OH)(CH₂N(R²⁰)(R²⁰)), -alquil (C₁-C₃)-C(O)O-R²⁰,



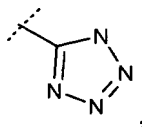
- 10 en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por R⁶;

HET¹ es



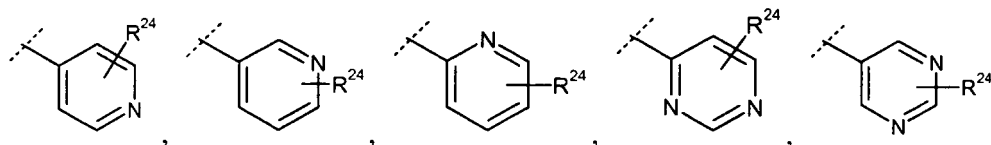


o

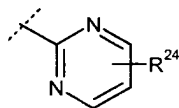


en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por HET¹;

5 HET² es



o

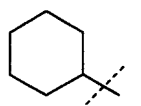


en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por HET²;

- 10 R⁷ es -H, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -alquil (C₂-C₂)-O-R²⁰;
- R⁸ es -H, -OH, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₂-C₃)-O-R²⁰, -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)O-alquilo (C₁-C₄), o -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);
- R⁹ es -H, -halógeno, -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
- 15 R¹⁰ es, independientemente en cada aparición, -H o -halógeno;
- R²⁰ es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
- R²¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₃);
- 20 R²² es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
- R²³ es, independientemente en cada aparición, -H, -alquilo (C₁-C₃), o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄);
- R²⁴ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
- R³¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₃); y
- 25 R⁴¹ es, independientemente en cada aparición, -H o -CH₃.

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

R¹ es



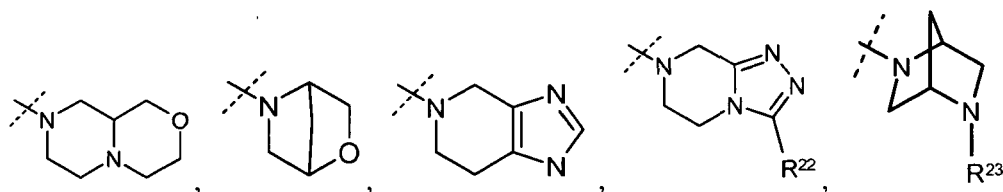
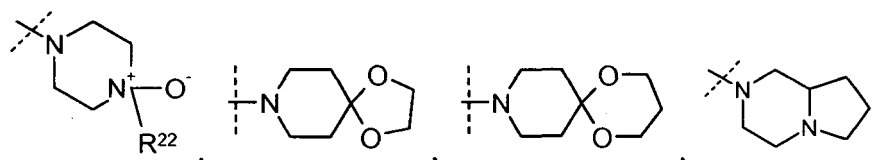
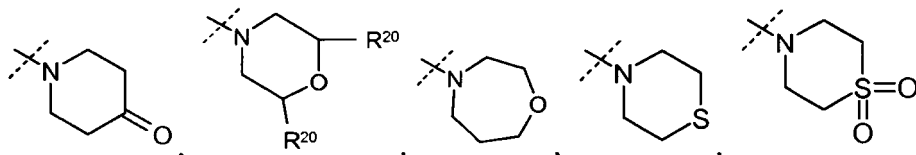
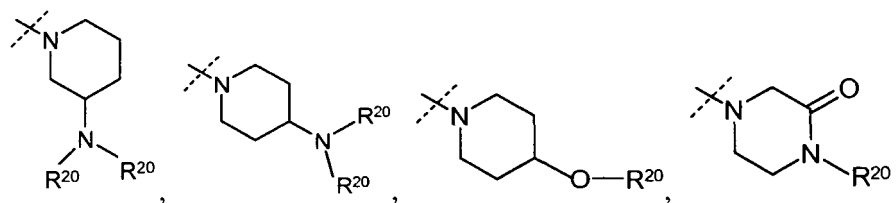
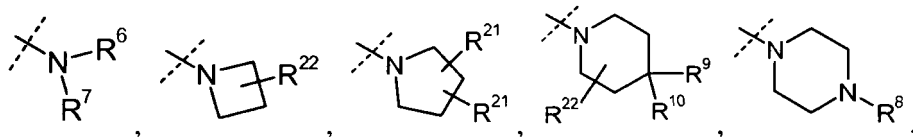
en el que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R¹ en la fórmula I;

R² es -halógeno;

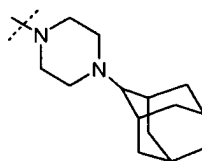
R³ es -halógeno;

5 R⁴ es -H o -halógeno;

R⁵ es



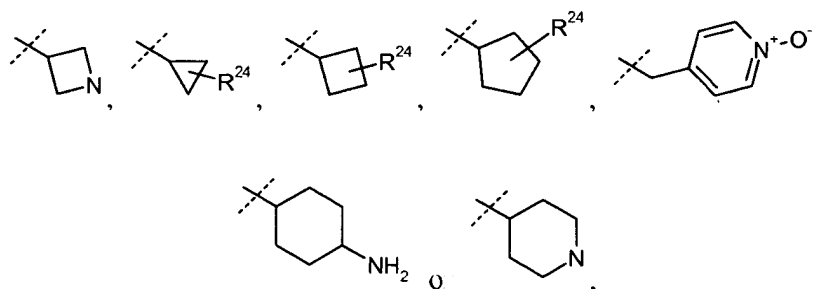
10 o



en los que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R⁵ en la fórmula I;

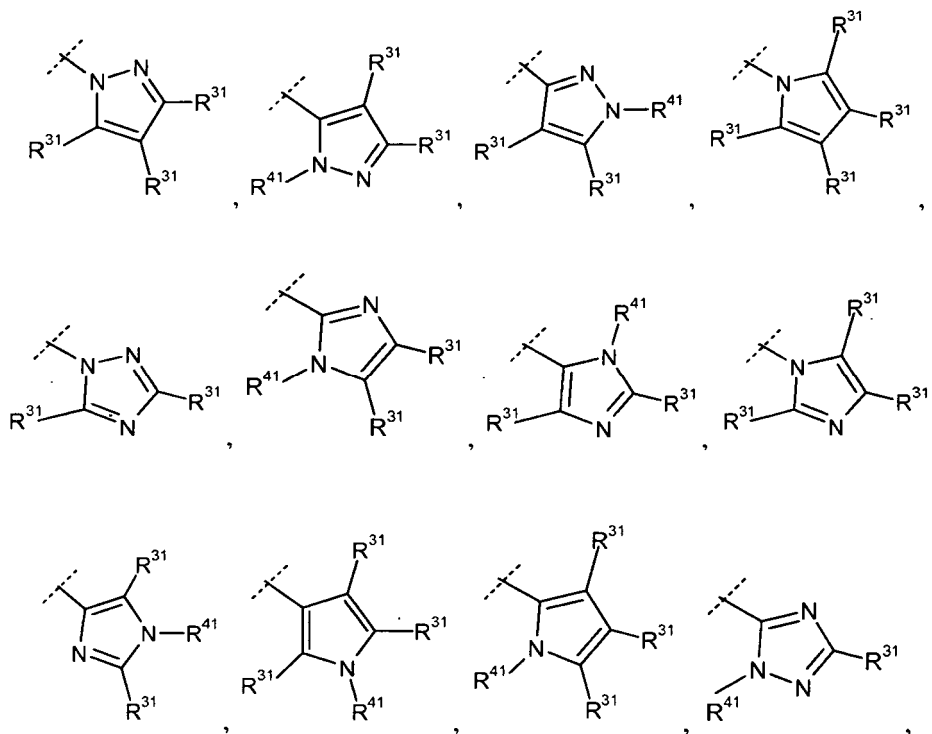
R⁶ es -H, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₁-C₃)-O-R²⁰, -alquil (C₁-C₃)-

pirrolidinilo, fenilo, -HET¹, -HET², -CH₂-fenilo, -CH₂-HET¹, -CH₂-HET², -alquil (C₁-C₃)-N(R²⁰)(R²⁰), -alquil (C₁-C₃)-N⁺(O⁻)(CH₃)₂, -alquil (C₁-C₃)-C(O)N(R⁴¹)(R⁴¹), -CH(C(O)OH)(CH₂OR²⁰), -CH(C(O)OH)(CH₂N(R²⁰)(R²⁰)), -alquil (C₁-C₃)-C(O)O-R²⁰,

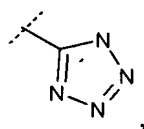


5 en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por R⁶;

HET¹ es



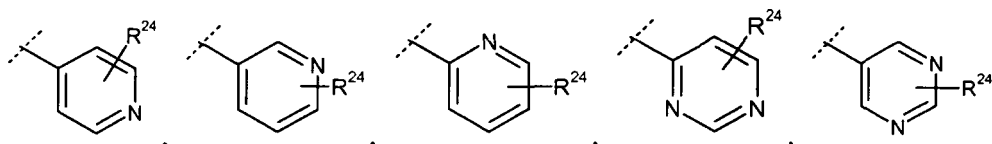
o



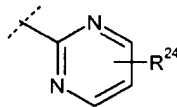
10

en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por HET¹;

HET² es



o

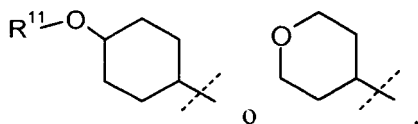


en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por HET²;

- R⁷ es -H, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -alquil (C₂-C₃)-O-R²⁰;
- 5 R⁸ es -H, -OH, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₂-C₃)-O-R²⁰, -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)O-alquilo (C₁-C₄), o -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);
- R⁹ es -H, -halógeno, -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -O-CH₂ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
- R¹⁰ es, independientemente en cada aparición, -H o -halógeno;
- 10 R²⁰ es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
- R²¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₃);
- R²² es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
- 15 R²³ es, independientemente en cada aparición, -H, -alquilo (C₁-C₃), o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄);
- R²⁴ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);
- R³¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₃); y
- R⁴¹ es, independientemente en cada aparición, -H o -CH₃.

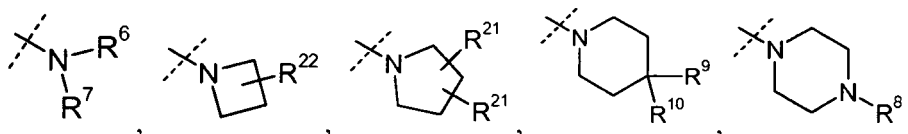
20 En otra realización, la invención proporciona un compuesto estructuralmente representado por la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

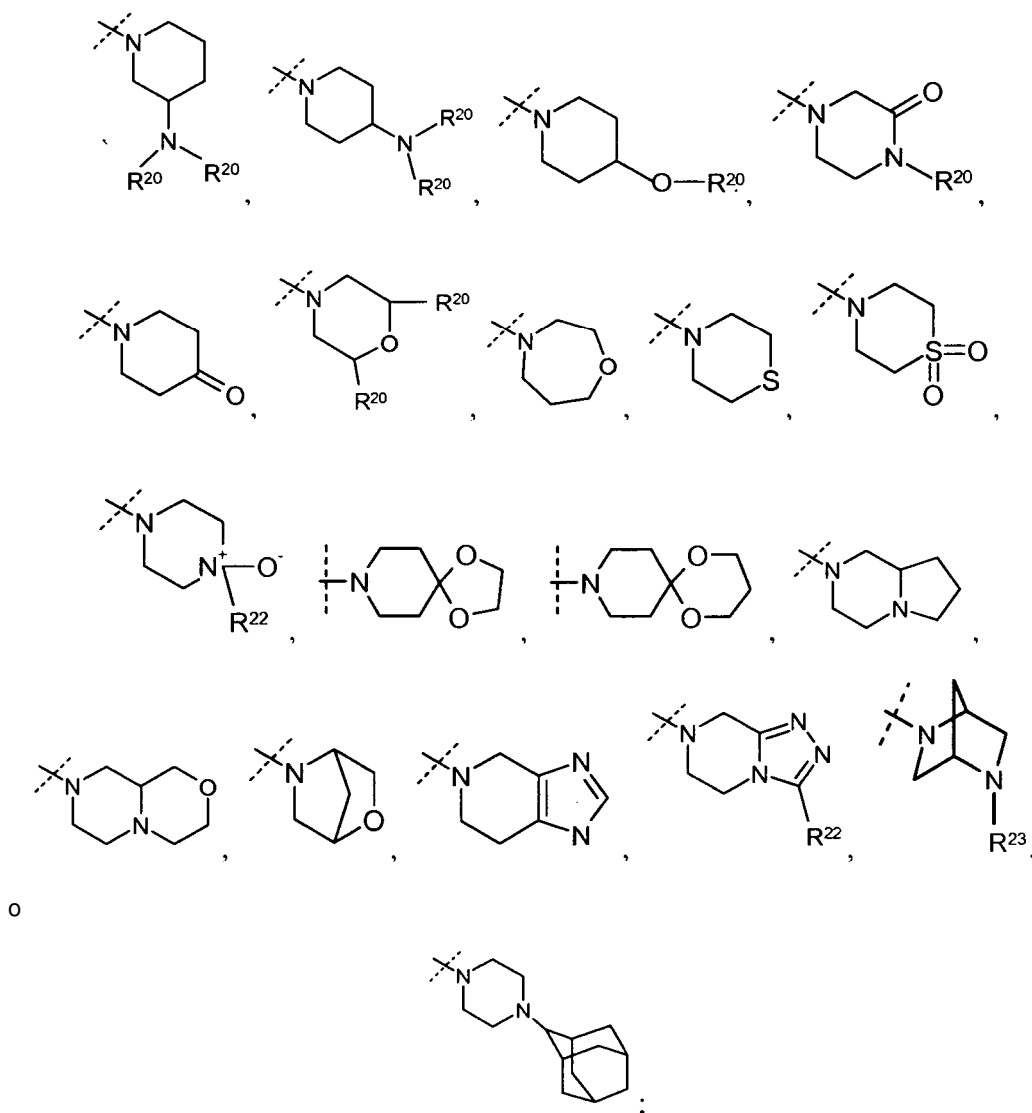
R¹ es



en los que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R¹ en la fórmula I;

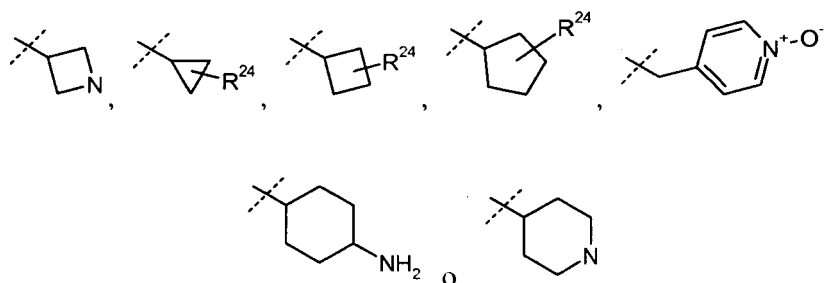
- 25 R² es -flúor, -cloro, o -bromo;
- R³ es -flúor, -cloro, o -bromo;
- R⁴ es -H o -halógeno;
- R⁵ es





5 en los que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R⁵ en la fórmula I;

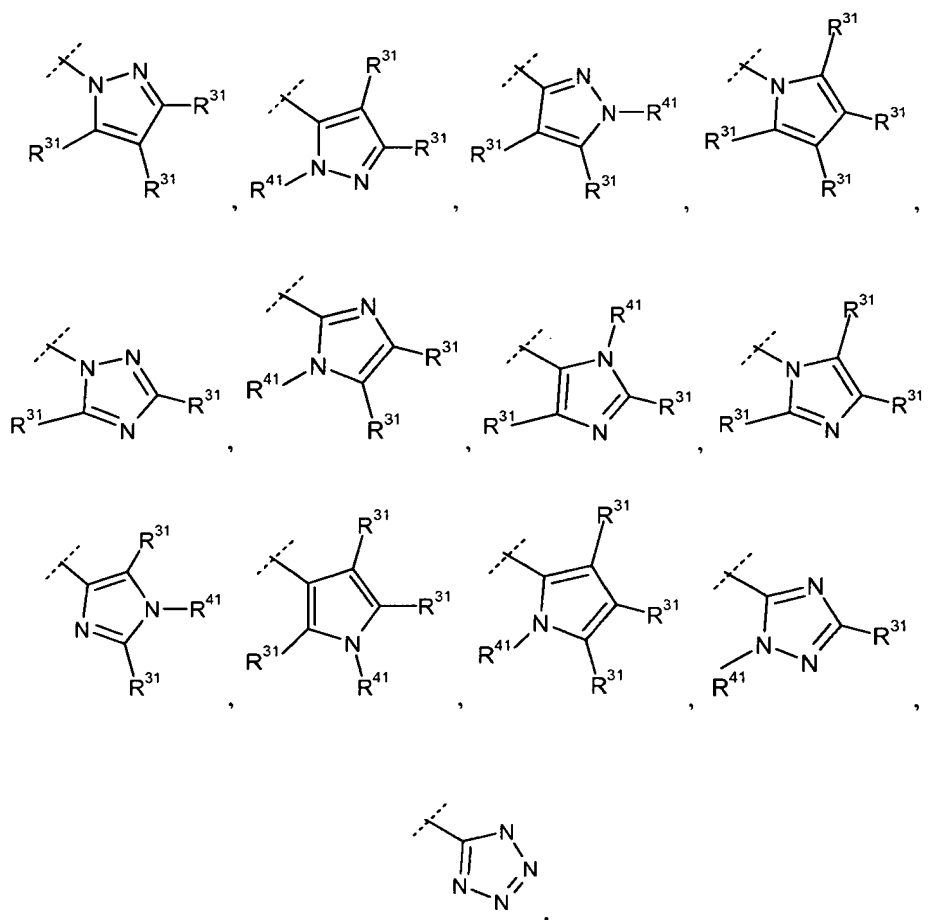
R⁶ es -H, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₁-C₃)-O-R²⁰, -alquil (C₁-C₃)-pirrolidinilo, fenilo, -HET¹, -HET², -CH₂-fenilo, -CH₂-HET¹, -CH₂-HET², -alquil (C₁-C₃)-N(R²⁰)(R²⁰), -alquil (C₁-C₃)-N⁺CO⁻(CH₃)₂, -alquil (C₁-C₃)-C(O)N(R⁴¹)(R⁴¹), -CH(C(O)OH)(CH₂OR²⁰), -CH(C(O)OH)(CH₂N(R²⁰)(R²⁰)), -alquil (C₁-C₃)-C(O)O-R²⁰,



10

en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por R⁶;

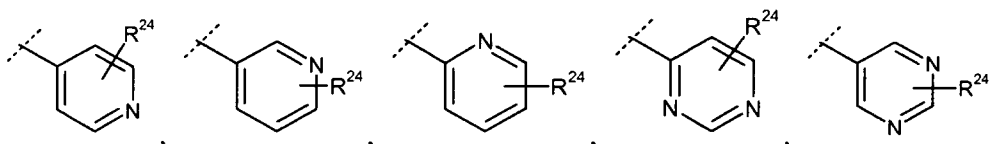
HET¹ es



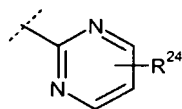
o

5 en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por HET¹;

HET² es



o



10 en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por HET²;

R⁷ es -H, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -alquil (C₂-C₃)-O-R²⁰;

R⁸ es -H, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₂-C₁)-O-R²⁰, -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O) O-alquilo (C₁-C₄), o -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);

15 R⁹ es -H, -halógeno, -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R¹⁰ es, independientemente en cada aparición, -H o -halógeno;

R¹¹ es, independientemente en cada aparición, -H o -CH₃;

R²⁰ es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₃);

5 R²² es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²³ es, independientemente en cada aparición, -H, -alquilo (C₁-C₃), o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄);

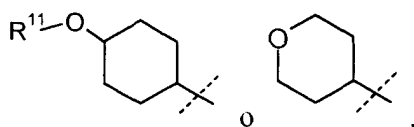
R²⁴ es, independientemente en cada aparición, -H;

R³¹ es, independientemente en cada aparición, -H; y

R⁴¹ es, independientemente en cada aparición, -H.

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

R¹ es



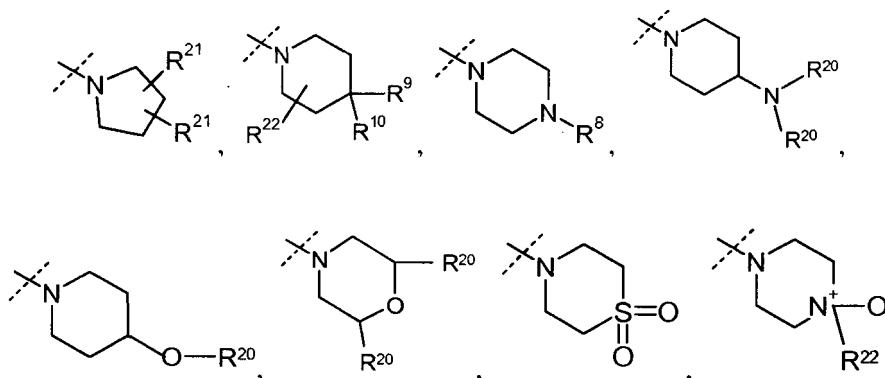
en los que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R¹ en la fórmula I;

15 R² es -flúor, -cloro, o -bromo;

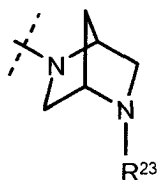
R³ es -flúor, -cloro, o -bromo;

R⁴ es -H;

R⁵ es



20 o



en los que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R⁵ en la fórmula I;

R⁸ es -H, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₂-C₃)-O-R²⁰, -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O) O-alquilo (C₁-C₄), o -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);

25 R⁹ es -H, -halógeno, -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R¹⁰ es, independientemente en cada aparición, -H o -halógeno;

R¹¹ es, independientemente en cada aparición, -H;

R²⁰ es, independientemente en cada aparición, -H, o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

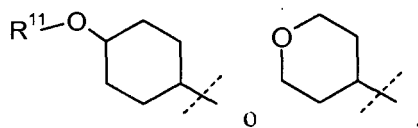
5 R²¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₃);

R²² es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

R²³ es, independientemente en cada aparición, -H, -alquilo (C₁-C₃), o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄).

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

R¹ es



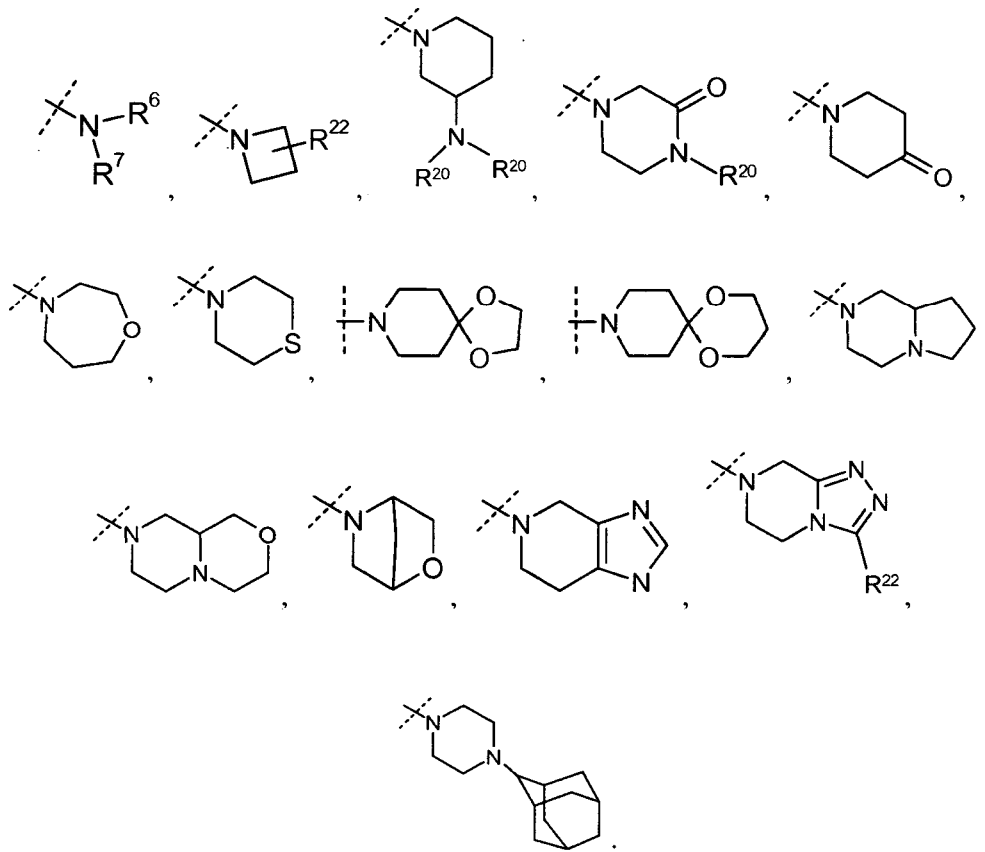
en los que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R¹ en la fórmula I;

R² es -flúor, -cloro, o -bromo;

15 R³ es -flúor, -cloro, o -bromo;

R⁴ es -H;

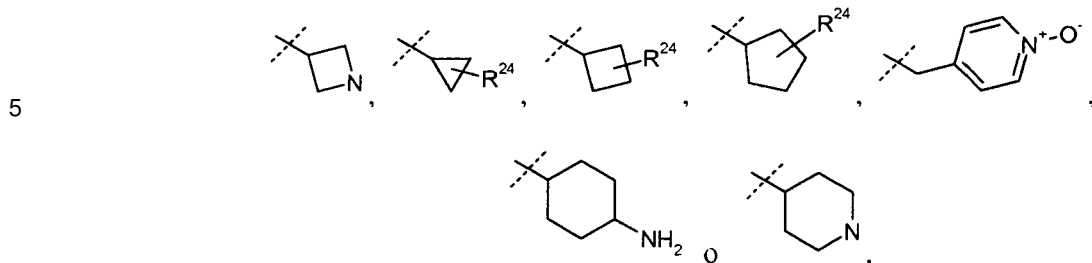
R⁵ es



20

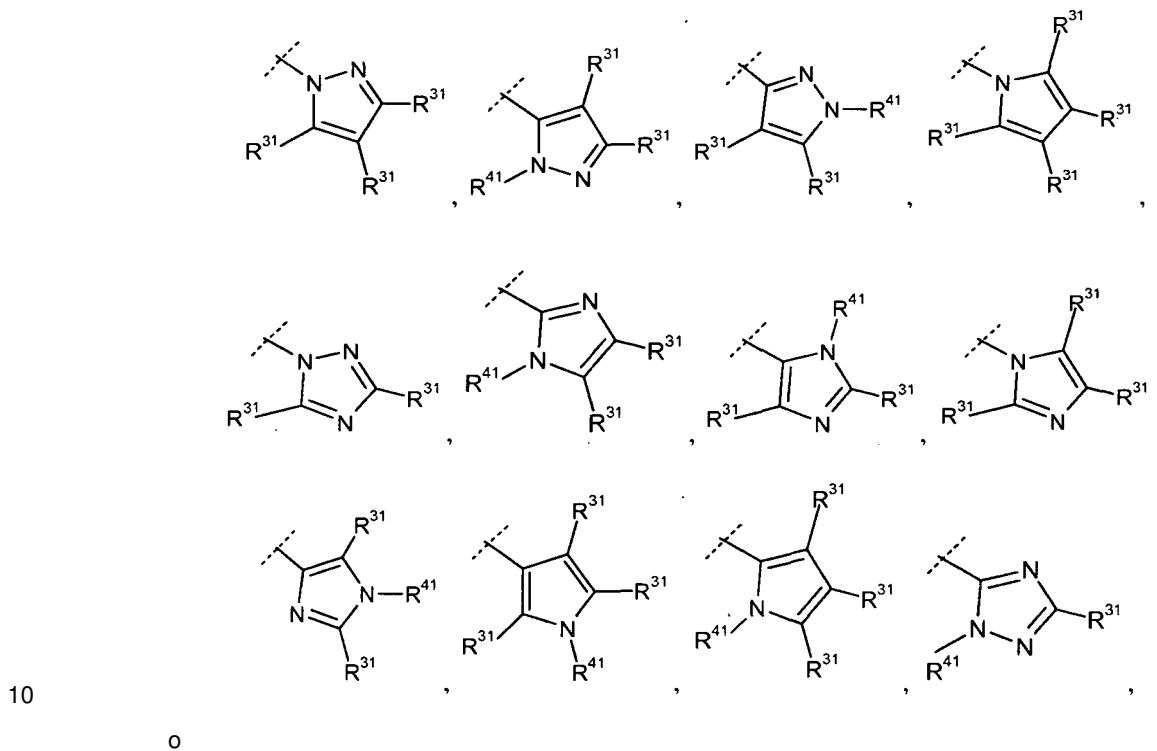
en los que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R⁵ en la fórmula I;

R⁶ es -H, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₁-C₁)-O-R²⁰, -alquil (C₁-C₃)-pirrolidinilo, fenilo, -HET¹, -HET², -CH₂-fenil, -CH₂-HET¹, -CH₂-HET², -alquil (C₁-C₃)-N(R²⁰)(R²⁰), -alquil (C₁-C₃)-N⁺(O)(CH₃)₂, -alquil (C₁-C₃)-C(O)N(R⁴¹)(R⁴¹), -CH(C(O)OH)(CH₂OR²⁰), -CH(C(O)OH)(CH₂N(R²⁰)(R²⁰)), -alquil (C₁-C₃)-C(O)O-R²⁰,

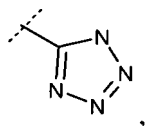


en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por R⁶;

HET¹ es

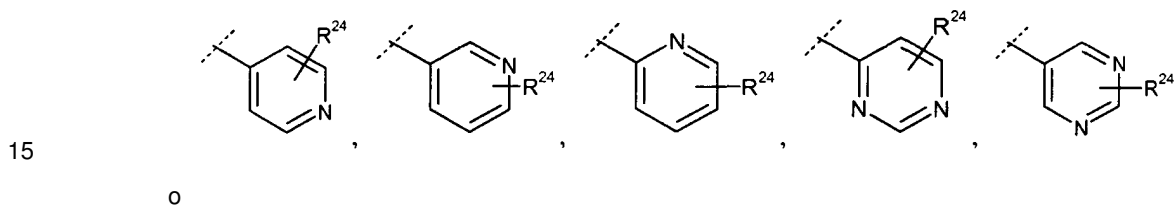


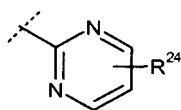
o



en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por HET¹;

HET² es





en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por HET²;

R⁷ es -H, -alquilo (C₁-C₂) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -alquil (C₂-C₃)-O-R²⁰;

R¹¹ es, independientemente en cada aparición, -H o -CH₃;

5 R²⁰ es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₃);

R²² es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

10 R²³ es, independientemente en cada aparición, -H, -alquilo (C₁-C₃), o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄);

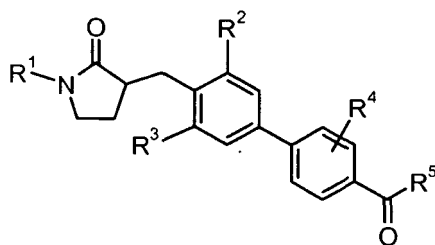
R²⁴ es, independientemente en cada aparición, -H;

R³¹ es, independientemente en cada aparición, -H; y

R⁴¹ es, independientemente en cada aparición, -H.

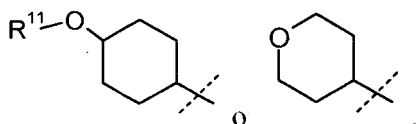
15 Se proporcionan otras realizaciones de la invención, estando limitadas adicionalmente cada una de las realizaciones descritas en el presente documento antes como se describe en las siguientes preferencias. De forma específica, cada una de las siguientes preferencias se combina de forma independiente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

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

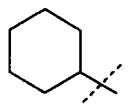


20

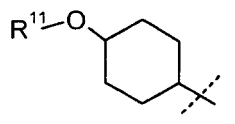
en la que R¹ es



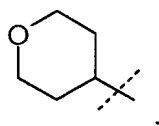
Preferentemente R¹ es



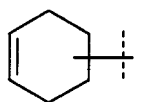
25 Preferentemente R¹ es



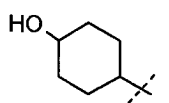
Preferentemente R¹ es



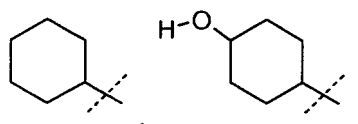
Preferentemente R¹ es



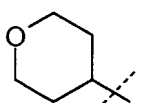
5 Preferentemente R¹ es



Preferentemente R¹ es



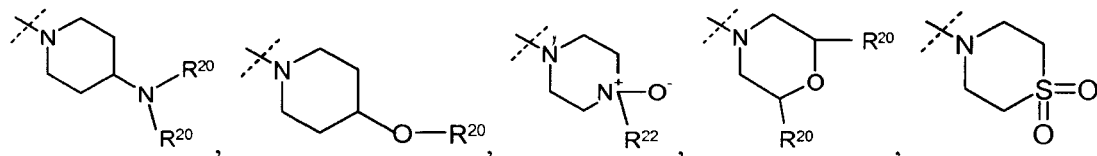
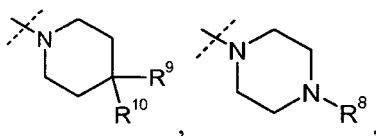
o



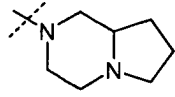
10

Preferentemente R² es -halógeno, -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente R² es -halógeno. Preferentemente R² es -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente R² es -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente R² es -cloro, -flúor, o -bromo. Preferentemente R² es -cloro. Preferentemente R³ es -halógeno, -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -O-CH₂ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente R³ es -halógeno. Preferentemente R³ es -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente R³ es -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente R³ es -cloro, -flúor, o -bromo. Preferentemente R³ es -cloro. Preferentemente R³ es -flúor. Preferentemente R² es -cloro, -flúor, o -bromo, y R³ es -cloro, -flúor, o -bromo. Preferentemente R² y R³ are cloro. Preferentemente R⁴ es -H. Preferentemente R⁴ es -halógeno. Preferentemente R⁴ es -flúor o -cloro. Preferentemente R⁵ es

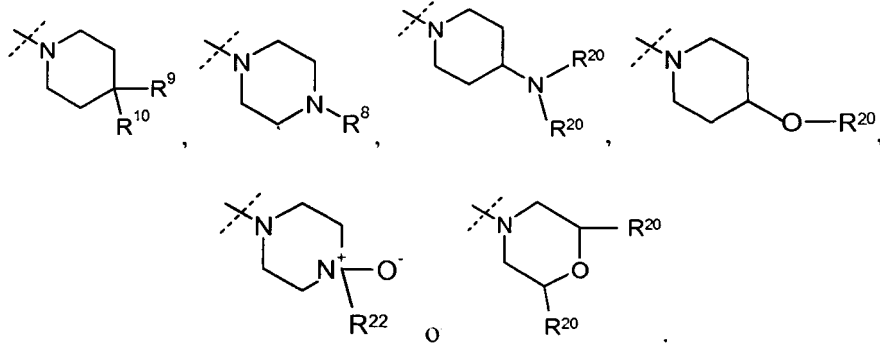
20



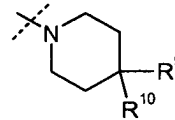
o



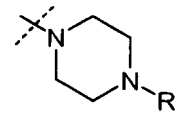
Preferentemente R⁵ es



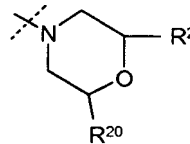
5 Preferentemente R⁵ es



Preferentemente R⁵ es

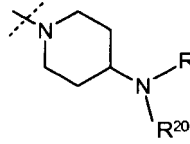


Preferentemente R⁵ es

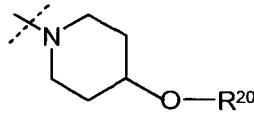


10

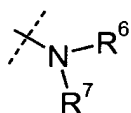
Preferentemente R⁵ es



Preferentemente R⁵ es



15 Preferentemente R⁵ es

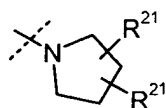


Preferentemente R⁵ es

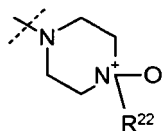


Preferentemente R⁵ es

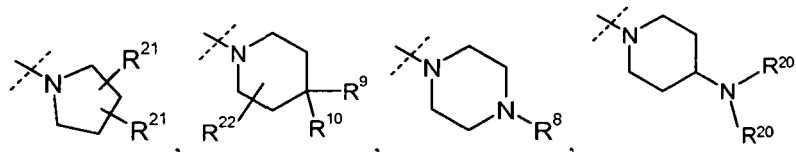
5



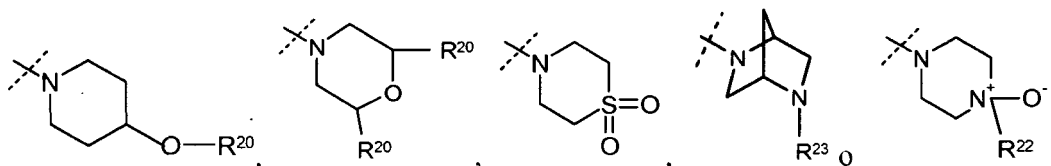
Preferentemente R⁵ es



Preferentemente R⁵ es



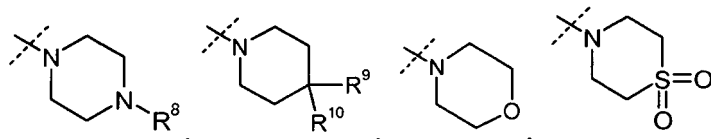
10



en los que

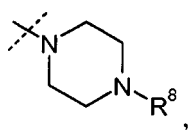
15

R⁵ es -H, -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₂-C₃)-O-R²⁰, -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O) O-alquilo (C₁-C₄), o -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰); R⁹ es -H, -halógeno, -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); R¹⁰ es, independientemente en cada aparición, -H o -halógeno; R²⁰ es, independientemente en cada aparición, -H, o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); R²¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₃); R²² es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y R²³ es, independientemente en cada aparición, -H, -alquilo (C₁-C₃), o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄). Preferentemente R⁵ es

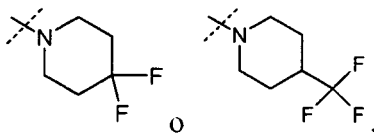


20

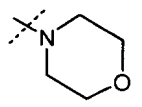
en los que R⁸ es -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); R⁹ es -H, -halógeno, -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y R¹⁰ es, independientemente en cada aparición, -H o -halógeno. Preferentemente R⁵ es



en el que R⁸ es -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente R⁵ es

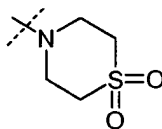


Preferentemente R⁵ es



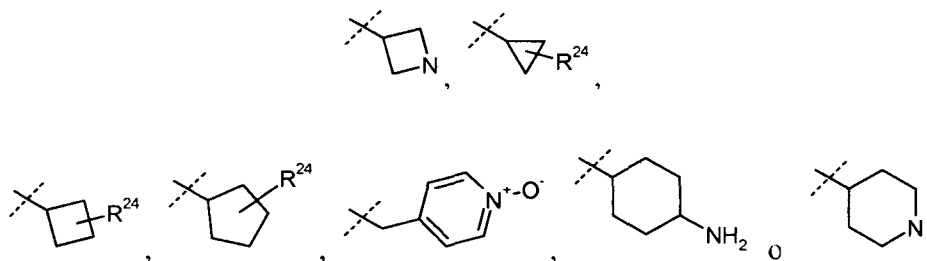
5

Preferentemente R⁵ es



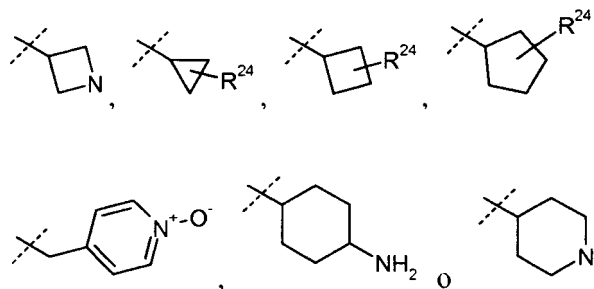
Preferentemente R⁶ es -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₁-C₃)-O-R²⁰, -alquil (C₁-C₃)-pirrolidinilo, fenilo, -HET¹, -HET², -CH₂-fenilo, -CH₂-HET¹, -CH₂-HET², -alquil (C₁-C₃)-N(R²⁰)(R²⁰), -alquil (C₁-C₃)-N⁺(O⁻)(CH₃)₂, -alquil (C₁-C₃)-C(O)N(R⁴¹)(R⁴¹), -CH(C(O)OH)(CH₂OR²⁰), -CH(C(O)OH)(CH₂N(R²⁰)(R²⁰)), -alquil (C₁-C₃)-C(O)O-R²⁰,

10



Preferentemente R⁶ es -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₁-C₃)-O-R²⁰, -alquil (C₁-C₃)-pirrolidinilo, -alquil (C₁-C₃)-N(R²⁰)(R²⁰), -alquil (C₁-C₃)-N⁺(O⁻)(CH₃)₂, -alquil (C₁-C₃)-C(O)N(R⁴¹)(R⁴¹), -CH(C(O)OH)(CH₂OR²⁰), -CH(C(O)OH)(CH₂N(R²⁰)(R²⁰)), -alquil (C₁-C₃)-C(O)O-R²⁰,

15



Preferentemente R⁷ es -H. Preferentemente R⁷ es -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente R⁷ es -alquil (C₂-C₃)-O-R²⁰.

Preferentemente R⁸ es -H. Preferentemente R⁸ es -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₂-C₃)-O-R²⁰, -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)O-alquilo (C₁-C₄), o -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰). Preferentemente R⁸ es -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente R⁸ es -alquil (C₂-C₃)-O-R²⁰, -C(O)-

20

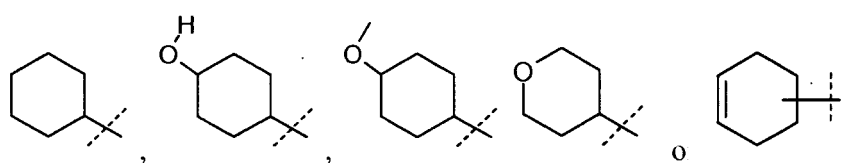
alquilo (C₁-C₄), -C(O)O-alquilo (C₁-C₄), o -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰). Preferentemente R⁸ es -alquil (C₂-C₃)-O-R²⁰. Preferentemente R⁸ es -C(O)-alquilo (C₁-C₄). Preferentemente R⁸ es -C(O)O-alquilo (C₁-C₄). Preferentemente R⁸ es -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰).

5 Preferentemente R⁹ es -H. Preferentemente R⁹ es -halógeno. Preferentemente R⁹ es -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos). Preferentemente R¹⁰ es -H. Preferentemente R¹⁰ es -halógeno. Preferentemente R⁹ es -H y R¹⁰ es -H. Preferentemente R⁹ es -halógeno y R¹⁰ es -halógeno.

Preferentemente R¹¹ es -H. Preferentemente R¹¹ es -CH₃ o -CH₂-CH₃. Preferentemente R¹¹ es -CH₃. Preferentemente R¹¹ es -CH₂-CH₃.

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

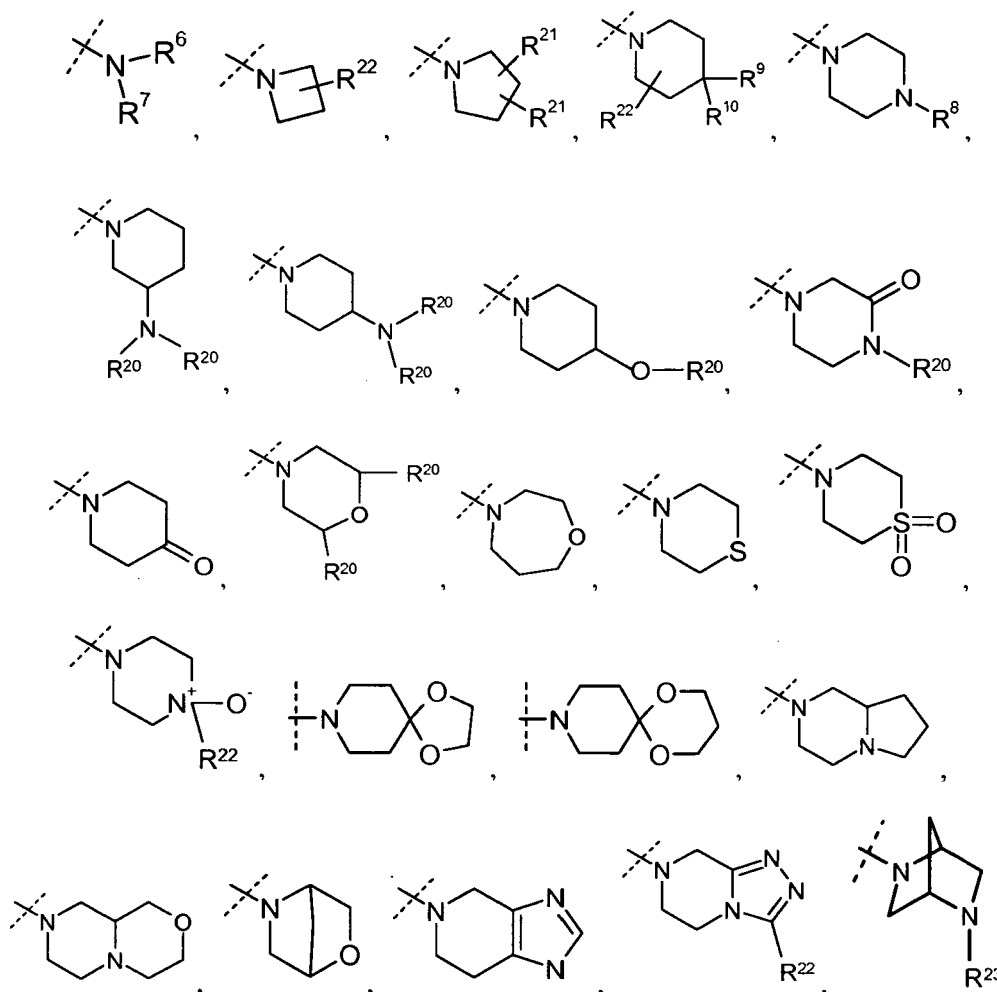
R¹ es



en los que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R¹ en la fórmula I;

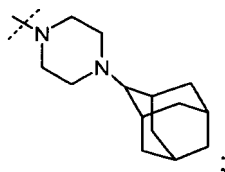
15 R² es -cloro; R³ es -cloro; R⁴ es -H o -flúor;

R⁵ es



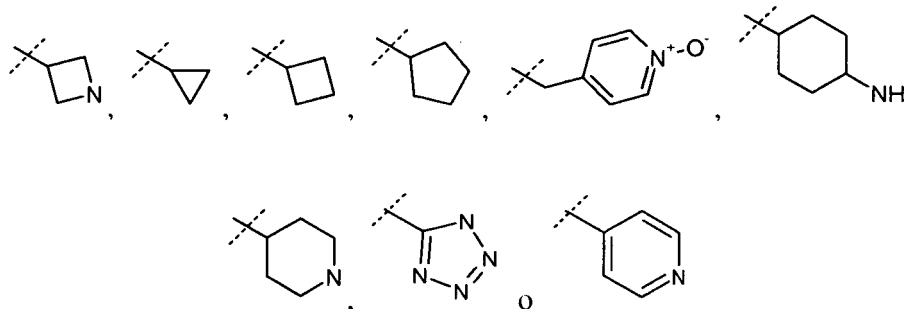
20

o



en los que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R⁵ en la fórmula I;

R⁶ es -H, -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH₂-CF₃, -C(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-pirrolidinilo, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-NH₂, -CH₂-C(O)OH,



5

en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por R⁶;

R⁷ es -H, -CH₃, o -CH₂-CH₂-O-CH₃;

R⁸ es -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-O-H, -CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₃, -C(O)CH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, o -C(O)O-CH₃;

10 R⁹ es -H, -flúor, o -CF₃;

R¹⁰ es -H o -flúor;

R¹¹ es -H o -CH₃;

R²⁰ es, independientemente en cada aparición, -H o -CH₃;

R²¹ es, independientemente en cada aparición, -H o -flúor;

15 R²² es, independientemente en cada aparición, -H, -CH₃, o -CF₃; y

R²³ es -H

Realizaciones de la invención incluyen todas las formas estereoisoméricas y formas conformacionales de los compuestos de fórmula I y las realizaciones más limitantes descritas antes.

20 Una realización preferente de la invención son compuestos de la fórmula 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-[4-(2-fluoroetil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona y (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona. Otra realización de la invención son las preparaciones de intermedios novedosos descritas en el presente documento que son útiles para preparar los inhibidores de 11-β-HSD1 de acuerdo con la fórmula I y las realizaciones descritas en el presente documento. Otra realización de la invención son las preparaciones de intermedios novedosos descritas en el presente documento que son útiles para preparar 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-[4-(2-fluoroetil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona y (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

35

hiperinsulinemia, alta presión sanguínea, bajo nivel de HDL, alto nivel de VLDL; hipertensión, aterosclerosis, cardiopatía coronaria, e insuficiencia renal crónica. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar las complicaciones cardiovasculares indicadas anteriormente, desarrollen o no diabetes mellitus manifiesta.

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

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

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

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

La presente invención proporciona además compuestos para el uso en un procedimiento de tratamiento de estados patológicos originados por una excesiva actividad de 11- β -HSD1 en un mamífero; un procedimiento para inhibir la actividad de 11- β -HSD1 en un mamífero; un procedimiento para inhibir la respuesta celular mediada por actividad de 11- β -HSD1 en un mamífero; un procedimiento para reducir el nivel glucémico en un mamífero; un procedimiento para tratar trastornos diabéticos y otros trastornos de síndrome metabólico; un procedimiento para prevenir o tratar diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca isquémica, accidente cerebrovascular, neuropatía y curación inapropiada de heridas; comprendiendo dichos procedimientos administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad inhibitoria de la actividad de 11- β -HSD1 de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de

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

5

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

10

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

15

Agentes antidiabéticos adecuados incluyen insulina, análogos y derivados de insulina, tales como los descritos en los documentos EP 792 290 (Novo Nordisk NS, por ejemplo, insulina humana N^{eB29}-tetradecanoil des (B30), los documentos EP 214 826 y EP 705 275 (Novo Nordisk NS), por ejemplo, insulina humana Asp^{B28}, US 5,504,188 (Eli Lilly), por ejemplo, insulina humana Lys^{B28} Pro^{B29}, EP 368 187 (Aventis), por ejemplo, Lantus®, GLP-1 y derivados de GLP-1, tales como los descritos en el documento WO 98/08871 (Novo Nordisk NS), así como agentes hipoglucémicos activos por vía oral.

20

Los agentes hipoglucémicos activos por vía oral comprenden, preferentemente, imidazolininas, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, oxadiazolidindionas, tiazolidindionas, detectores de insulina, secretagogos de insulina, tales como glimepirida, inhibidores de α-glucosidasa, agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las célulasβ, por ejemplo, compuestos que abren el canal de potasio, tales como los descritos en los documentos WO 97/26265, WO 99/03861 y WO 00/37474 (Novo Nordisk NS), o mitiglinida, o un bloqueador del canal de potasio, tal como BTS-67582, nateglinida, antagonistas de glucagón, tales como los descritos en los documentos WO 99/01423 y WO 00/39088 (Novo Nordisk NS y Agouron Pharmaceuticals, Inc.), antagonistas de GLP-1, inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa IV), inhibidores de PTPasa (proteína tirosina fosfatasa), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenolisis, moduladores de la captación de glucosa, activadores de glucocinasa (GK), tales como los descritos en los documentos WO 00/58293, WO 01/44216, WO 01/83465, WO 01/83478, WO 01/85706, WO 01/85707 y WO 02/08209 (Hoffman-La Roche) o los descritos en los documentos WO 03/00262, WO 03/00267 y WO 03/15774 (Astra-Zeneca), inhibidores de GSK-3 (glucógeno sintasa cinasa-3), compuestos que modifican el metabolismo de los lípidos, tales como agentes hipolipidémicos, tales como inhibidores de HMG CoA (estatinas), compuestos que reducen la ingesta de alimentos, ligandos de PPAR (receptor activado por el proliferador de peroxisoma), incluyendo los subtipos PPAR-alfa, PPAR-gamma y PPAR-delta, y agonistas de RXR (receptor retinoide X), tales como ALRT-268, LG-1268 o LG-1069.

25

30

35

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

40

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

45

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

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

50

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

55

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

WO 00/23451, WO 00/23445, WO 00/23417, WO 00/23416, WO 00/63153, WO 63196, WO 00/63209, WO 00/63190 y WO 00/63189 (Novo Nordisk NS).

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

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

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

- 10 En otra realización más de la invención, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con un agente antilipídico o agente antihiperlipídico, por ejemplo colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozilo, lovastatina, pravastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, probucol, dextrotiroxina, fenofibrato o atorvastatina.

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

- En otra realización de la invención, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con más de uno de los compuestos mencionados anteriormente, por ejemplo, junto con metformina y una sulfonilurea tal como gliburida; una sulfonilurea y acarbosa; nateglinida y metformina; repaglinida y metformina, acarbosa y metformina; una sulfonilurea, metformina y troglitazona; insulina y una sulfonilurea; insulina y metformina; insulina, metformina y una sulfonilurea; insulina y troglitazona; insulina y lovastatina; etc.
- 20

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

- 25 Tal como se usa en el presente documento, los términos "alquilo (C₁-C₃)", "alquilo (C₁-C₄)" o "alquilo (C₁-C₆)" se refieren a grupos alifáticos saturados, de cadena lineal o de cadena ramificada, del número de átomos de carbono indicado, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo y similares. El término "alcoxi (C₁-C₆)" representa un grupo alquilo C₁-C₆ unido mediante un oxígeno e incluye restos tales como, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y similares. El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. El término "cicloalquilo (C₃-C₈)" se refiere a un anillo carbocíclico, saturado o parcialmente saturado, de 3 a 8 átomos de carbono, de forma típica de 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo (C₃-C₈) incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.
- 30

- El término "opcionalmente sustituido" o "sustituyentes opcionales", tal como se usa en el presente documento, significa que los grupos en cuestión están no sustituidos o sustituidos con uno o más de los sustituyentes especificados. Cuando los grupos en cuestión están sustituidos con más de un sustituyente, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Por otro lado, cuando se usan los términos "independientemente", "son independientemente" y "seleccionados independientemente de" significa que los grupos en cuestión pueden ser iguales o diferentes. Algunos de los términos definidos en el presente documento pueden aparecer más de una vez en las fórmulas estructurales y, tras dicha aparición, cada término se definirá independientemente de los demás.
- 35

- Se entiende que los cobayos, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres y primates, incluyendo seres humanos, son ejemplos de pacientes dentro del ámbito del significado del término "paciente". Pacientes preferentes incluyen los seres humanos. El término "paciente" incluye ganado. Ganado se refiere a animales criados para la producción de alimentos. Los rumiantes o animales "masticadores" tales como vacas, toros, novillas, novillos, ovejas, búfalos, bisontes, cabras y antílopes son ejemplos de ganado. Otros ejemplos de ganado incluyen cerdos y aves (aves de corral) tales como pollos, patos, pavos y ocas. El paciente a tratar es preferentemente un mamífero, en particular un ser humano.
- 40

- 45 Los términos expresiones "tratamiento", "tratar" y "trato", tal como se usan en el presente documento, incluyen sus significados generalmente aceptados, es decir, la gestión y cuidado de un paciente con el fin de evitar, reducir el riesgo de incurrir o desarrollar una afección o enfermedad dada, prohibir, reprimir, aliviar, mejorar, ralentizar, detener, retrasar o invertir el progreso o la gravedad, y mantener bajo control y/o tratar las características existentes, de una enfermedad, trastorno, o afección patológica, descrita en el presente documento, incluyendo la mitigación o alivio de los síntomas o complicaciones, o la curación o eliminación de la enfermedad, trastorno o afección. El presente procedimiento incluye el tratamiento médico, tanto terapéutico como profiláctico, según sea apropiado.
- 50

- Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de compuesto de la presente invención que es capaz de aliviar los síntomas de las diversas afecciones patológicas descritas en el presente documento. La dosis específica de un compuesto administrado de acuerdo con la presente invención, por supuesto, estará determinada por las circunstancias particulares que rodeen el caso incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración, el estado del paciente, y la afección
- 55

patológica a tratar.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

cromatografía quiral.

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

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

El tiempo óptimo para llevar a cabo las reacciones de los Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos se puede determinar controlando el progreso de la reacción por técnicas cromatográficas convencionales. Por otro lado, se prefiere llevar a cabo las reacciones de la invención en una atmósfera inerte, tal como, por ejemplo, argón, nitrógeno. En general, la elección del disolvente no es crítica siempre y cuando el disolvente empleado sea inerte para la reacción en curso y solubilice suficientemente los reactantes para efectuar la reacción deseada. Los compuestos se aíslan preferentemente y se purifican antes de su uso en reacciones posteriores. Algunos compuestos pueden cristalizar en la solución de reacción durante su formación y recogerse después por filtración, o el disolvente de reacción puede eliminarse por extracción, evaporación o decantación. Los intermedios y productos finales de Fórmula I pueden purificarse adicionalmente, si se desea, por técnicas comunes tales como recristalización o cromatografía sobre soportes sólidos tales como gel de sílice o alúmina.

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

Las expresiones y abreviaturas usadas en los presentes Esquemas, Preparaciones, Ejemplos y Procedimientos tienen sus significados normales, a menos que se indique de otro modo. Por ejemplo, tal como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados indicados: "eq" se refiere a equivalentes; "psi" se refiere a libras por pulgada cuadrada; "min" se refiere a minutos; "h" se refiere a horas; "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alta resolución; "F_r" se refiere a factor de retención; "T_r" se refiere a tiempo de retención; "δ" se refiere a partes por millón campo abajo del tetrametilsilano; "EM" se refiere a espectrometría de masas, Masa Observada indica [M+H] a menos que se indique de otro modo. "EM(DC)" se refiere a espectrometría de masas con desorción de campo, "EM(PI)" se refiere a espectrometría de masas con pulverización iónica, "Espectro de masas (pulverización iónica)" se refiere al modo de ionización con pulverización iónica. "EM(AIF)" se refiere a espectrometría de masas con análisis de inyección de flujo; "EM(BAR)" se refiere a espectrometría de masas con bombardeo con átomos rápidos, "EM(IE)" se refiere a espectrometría de masas con ionización por impacto electrónico, "EM(PE)" se refiere a espectrometría de masas con pulverización de electrones, "EM (IE)" se refiere a espectrometría de masas con impacto electrónico con ionización por electropulverización, "EM(IEP)" se refiere a espectrometría de masas con ionización por electropulverización, "EM (IEP+)" se refiere a espectrometría de masas con ionización positiva por electropulverización, "EM (IQPA)" se refiere a espectrometría de masas con ionización química a presión atmosférica, "UV" se refiere a espectrometría ultravioleta, "RMN de ¹H" se refiere a espectrometría de resonancia magnética nuclear de protones. "CL-EM" se refiere a cromatografía líquida-espectrometría de masas, "CG/EM" se refiere a cromatografía de gases/espectrometría de masas. "IR" se refiere a espectrometría por infrarrojos, y la absorción máxima presentada para los espectros de IR es sólo aquella de interés y no todos los máximos observados. "TA" se refiere a temperatura ambiente.

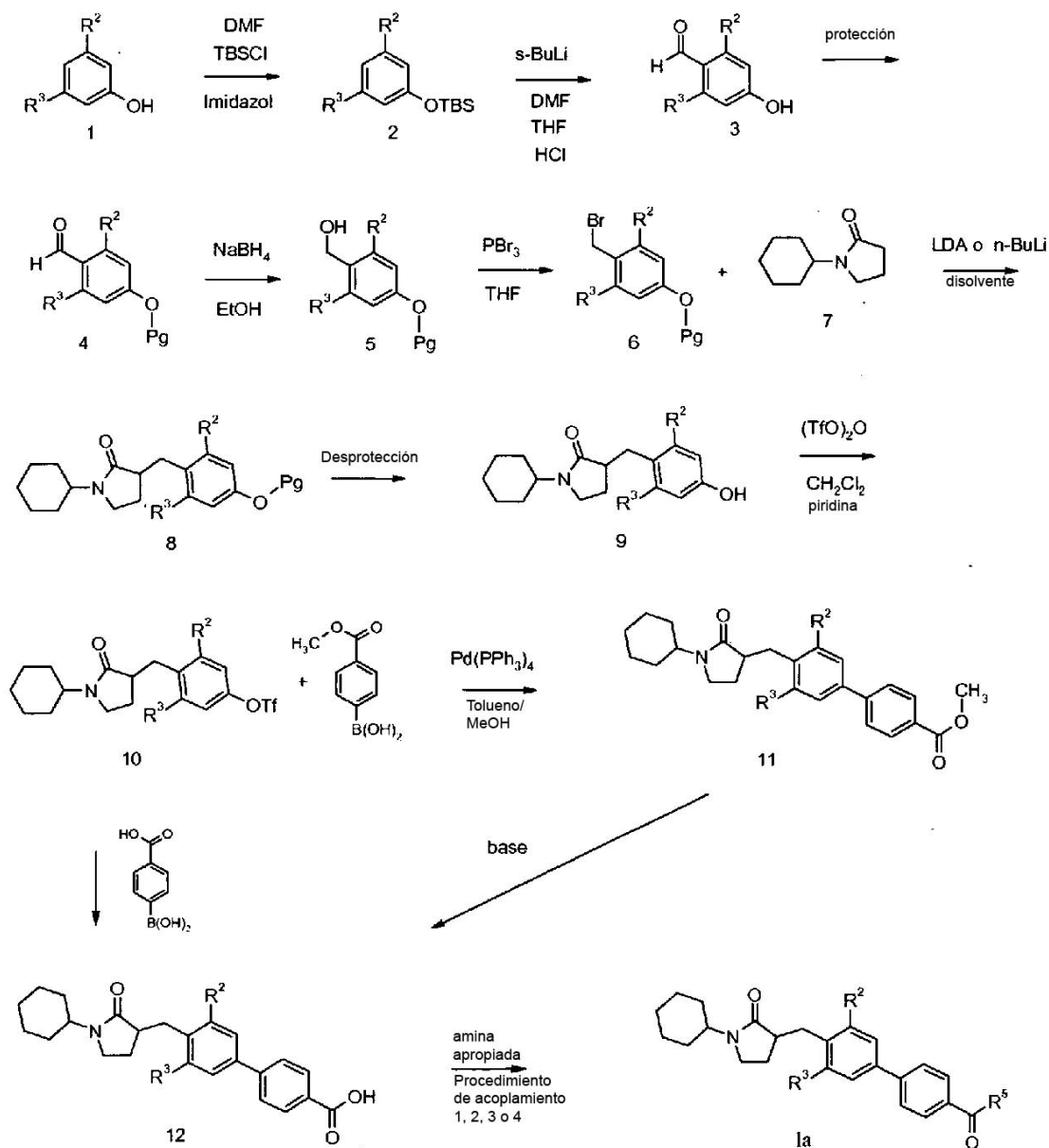
"THF" se refiere a tetrahidrofurano, "LAH" se refiere a hidruro de litio y aluminio, "LDA" se refiere a diisopropilamida de litio, "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido, "DMF" se refiere a dimetilformamida, "EtOAc" se refiere a acetato de etilo, "Pd-C" se refiere a paladio sobre carbón, "DCM" se refiere a diclorometano, "DMAP" se refiere a dimetilaminopiridina, "LiHMDS" se refiere a hexametildisilano de litio, "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético, "EDAC" se refiere a clorhidrato de *N*-etil-*N*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, "HOBT" se refiere a 1-hidroxibenzotriazol, "Bn-9-BBN" se refiere a bencil-9-borabicyclo[3,3,1]nonano, "Pd(dppf)Cl₂" se refiere a [1,1'-Bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II), "EDCI" se refiere a clorhidrato de *N*-etil-*N*-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, "DBU" se refiere a 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno-7, "TBSCl" se refiere a cloruro de *tert*-butil-dimetilsilaniloximetilo, "NBS" se refiere a *N*-bromosuccinimida, "TsOH" se refiere a ácido *p*-toluenosulfónico, "DCE" se refiere a dicloroetano, "DAST" se refiere a trifluoruro de (diethylamino)azufre, "EA/H" se refiere a una mezcla acetato de etilo/hexanos, "Pd₂(dba)₃" se refiere a bis(dibencilidenacetona)paladio, "BINAP" se refiere a 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, "NMP" se refiere a *N*-metilpirrolidina, "TMSCN" se refiere a cianuro de trimetilsililo, "TBAF" se refiere a fluoruro de tetrabutilamonio, "Tf₂O" se refiere a anhídrido trifluorometanosulfónico, "TBSO" se refiere a *tert*-butil-dimetil-silaniloxi, "OTf" se refiere a trifluorometanosulfonato, MeTi(Oi-Pr)₃ se refiere a triisopropóxido de metiltitanio, "BBr₃" se refiere a tribromuro de boro, PBr₃ se refiere a tribromuro de fósforo,

5 “Pd(PPh₃)₄” se refiere a tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), “OAc” se refiere a acetato, “DME” se refiere a dimetiletano, “Et₂O” se refiere a éter dietílico, “(Ph₃P)₄Pd” se refiere a tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), “DMFDMA” se refiere a N,N-dimetilformamida dimetil acetal, “Et₃N” se refiere a trietilamina, “tBu” se refiere a t-butilo, “DIPEA” se refiere a diisopropiletil amina, “EDC” se refiere a clorhidrato de (3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, “HOAc” se refiere a ácido acético, “boc” se refiere a t-butoxicarbonilo. En una estructura, “Ph” se refiere a fenilo, “Me” se refiere a metilo, “Et” se refiere a etilo, “Bn” se refiere a bencilo, “MeOH” se refiere a metanol, “OTf” se refiere a trifluorometanosulfonato, “TIPSO” se refiere a triisopropilsilaniloxi, “TBSO” se refiere a terc-butil-dimetil-silaniloxi.

10 Los Ejemplos proporcionados en el presente documento son ilustrativos de la invención reivindicada en el presente documento y no pretenden limitar el alcance de la invención reivindicada en modo alguno. Las preparaciones y ejemplos se nombran usando AutoNom 2,2 en ChemDraw Ultra, o AutoNom 2000 en MDL ISIS/Draw, versión 2,5 SP1 de MDL Information Systems, Inc., o se proporcionan por Chemical Abstracts Services.

15 Para obtener los espectros de RMN de ¹H en el disolvente indicado se usa un espectrómetro Varian INOVA de 400 MHz. Se usa un instrumento Agilent HP 1100 equipado con un espectrómetro de masas (Agilent MSD S I) para obtener la CLEM. Se usa una Waters Xterra C18 (2,1 X 50 mm, 3,5 micrómetros) como la fase estacionaria y un procedimiento convencional es un gradiente del 5-100 % de acetonitrilo/metanol (50:50) con formiato amónico al 0,2 % durante 3,5 minutos y después se mantiene a B al 100 % durante 0,5 minutos a una temperatura de la columna de 50 °C y a un caudal de 1,0 ml/min. Otro procedimiento convencional es un gradiente del 5-100 % de acetonitrilo/metanol (50:50) con formiato amónico al 0,2 % durante 7,0 minutos y después se mantiene a B al 100 % durante 1,0 minuto a una temperatura de columna de 50 °C y un caudal de 1,0 ml/min. Los análisis de EM
20 adicionales con Agilent MSD (máquina de bucle) son análisis de inyección de flujo convencionales (AIF), sin columna presente y el flujo es de 0,5 ml/min de MeOH al 80 % con acetato de amonio 6,5 mM durante un tiempo de ejecución de 30 segundos.

Esquema A



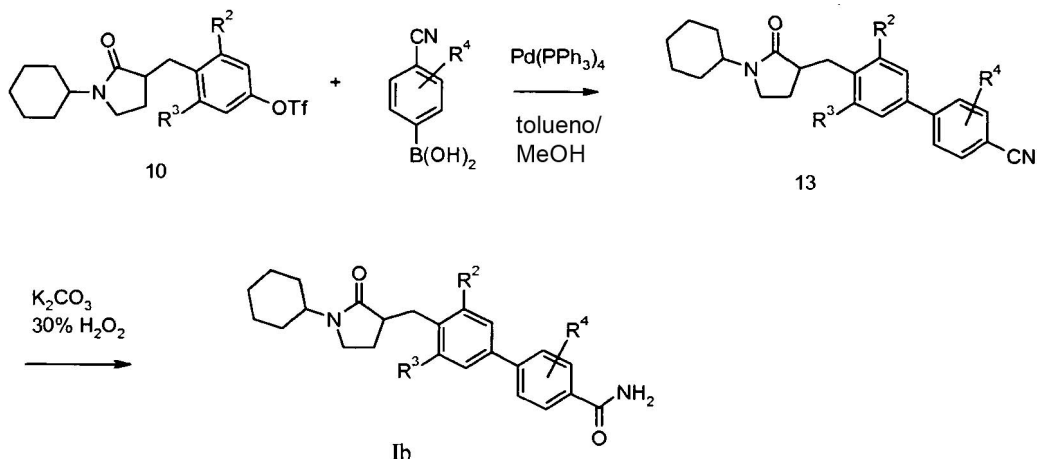
- En el Esquema A, se protege un fenol (1) opcionalmente sustituido (por ejemplo, con TBSCl) para formar el compuesto 2, y seguidamente, se convierte el compuesto 2 en el aldehído (3). El compuesto 3 se hace reaccionar con un compuesto que contiene un grupo protector (Pg) y un grupo saliente (Lg) para dar el compuesto éter 4. Pg puede ser $-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2\text{-fenilo}$ y Lg puede ser mesilato o halo. De preferencia, el compuesto Lg-Pg es ICH_3 o $\text{Br-CH}_2\text{-fenilo}$. El aldehído se reduce para formar el alcohol (5) y luego se convierte en compuesto 6, una forma adecuada que se puede usar para que reaccione con el compuesto 7. De preferencia, el compuesto 5 se halogena con PBr_3 para dar el compuesto de 2-bromo-etilo. La lactama (7) se hace reaccionar con una base tal como LDA, $n\text{-BuLi}$ o terc-butóxido de potasio (preferentemente LDA) y luego se alquila con un disolvente no prótico (preferentemente THF) con el compuesto 6 para formar el compuesto 8. El compuesto 8 se desprotege por un procedimiento adecuado, tal como usando BBr_3 o hidrógeno con un catalizador, para formar el fenol (9). El compuesto 9 se convierte en el compuesto (10) haciendo reaccionar con anhídrido trifílico (anhídrido trifluorometanosulfónico) y una base, por ejemplo, piridina. Se lleva a cabo una reacción de acoplamiento en (10) usando un reactivo de ácido fenilborónico y un catalizador, tal como tetraquitrifenilfosfina paladio. El ácido fenilborónico puede ser ácido p-carboxifenilborónico o ácido p-carboximetilfenilborónico. Si se usa ácido p-carboxifenilborónico, se forma compuesto 12. Sin embargo, si se usa ácido p-carboximetilfenilborónico, se obtiene compuesto 11. Por tanto, la hidrólisis del éster metílico es necesaria usando una base adecuada tal como hidróxido potásico. La amida (Ia) se puede formar

usando un procedimiento de acoplamiento como se describe en el procedimiento 1, 2, 3 o 4 que se describen en las Preparaciones y Ejemplos.

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

5

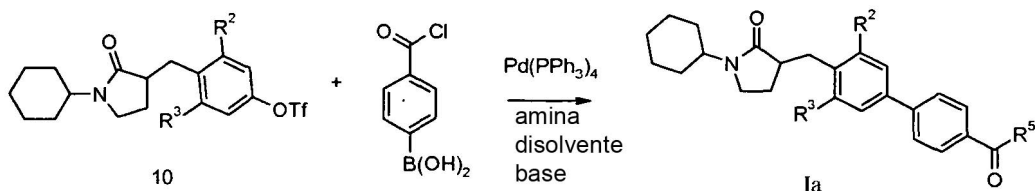
Esquema B



En el Esquema B, se puede formar la amida (Ib) a partir del compuesto 10 haciendo reaccionar con un ácido 4-cianofenilborónico opcionalmente sustituido para formar el compuesto 13. El compuesto 13 se oxida a continuación para formar la amida Ib.

10

Esquema C



En el Esquema C, el compuesto 10 se puede convertir en Ic en un recipiente usando un catalizador tal como paladio, ácido p-clorocarbonilfenilborónico, una base y una amina en un disolvente adecuado tal como dimetoxietano.

15 Preparación 1

2,6-Dicloro-4-hidroxi-benzaldehído

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

20

Se disuelve terc-butil-(3,5-dicloro-fenoxi)-dimetil-silano (425 g, 1,5 mol) en 4 l de tetrahidrofurano seco y se enfría hasta -68 °C. Se añaden lentamente 1,1 equivalentes de sec-butil litio (103,1 g, 1,61 mol) a -68 °C (~1,75 h). Después de completarse la adición se agita la reacción a -70 °C durante 30 minutos. Se añade dimetilformamida (168,5 g, 2,3 mol) y se agita la reacción a -70 °C durante 1 h. Se añade ácido clorhídrico 1 M en agua (3,5 l) y se deja calentar la reacción hasta temperatura ambiente.

25

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

30

Preparación 2

2,6-Dicloro-4-metoxi-benzaldehído

Se combina 2,6-dicloro-4-hidroxi-benzaldehído (120 g, 628,24 mmol) y carbonato potásico (173,65 g, 1256,5 mmol) en 900 ml de dimetilformamida y se trata con yodometano (107 g, 753,9 mmol). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se separan los sólidos por filtración y se vierte en 6 l de agua. Se filtran los sólidos, se lava varias veces con agua, se seca al aire y se disuelve en acetato de etilo. Se lava con agua, seguido por salmuera y luego se seca sobre sulfato sódico. Se filtra y se concentra a vacío hasta un volumen de ~100 ml, punto en el que, los sólidos comienzan a triturarse. Se filtra, luego se concentra el filtrado proporcionando una segunda tanda. Se lava con hexano, se combinan todos los sólidos y se seca a vacío proporcionando 112,3 g de sólido blanquecino: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,41 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

10 Preparación 3

2,6-Dicloro-4-benciloxi-benzaldehído

Se trata una mezcla de 2,6-dicloro-4-hidroxi-benzaldehído (250 g, 1,3 mol) y carbonato potásico (361,8 g, 2,62 mol) en 2 l de dimetilformamida con bromuro de bencilo (268,64 g, 1,57 mol). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separan los sólidos por filtración y se vierte en 12 l de agua. Se separa el sólido por filtración, se lava varias veces con agua, se seca al aire y se disuelve en acetato de etilo. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío hasta ~1,5 l. Se deja asentar durante la noche y luego se filtra. Se lava el sólido con la cantidad mínima de hexano y se seca a vacío. Se concentra el filtrado a vacío y se tritura con hexano proporcionando una segunda tanda de producto que, cuando se combina con la primera tanda hace 245 g de cristales blancos. Se repite obteniendo una tercera tanda de 80 g como un polvo castaño claro (88% de rendimiento total): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 7,43 (m, 5H), 7,28 (s, 2H), 5,25 (s, 2H).

Preparación 4

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

Se suspende 2,6-dicloro-4-metoxi-benzaldehído (112 g, 546 mmol) en 1500 ml de etanol y se enfría en un baño de hielo hasta 7 °C. Se añade borohidruro sódico (20,67, 546 mmol) en varias porciones obteniendo una solución. Se retira el baño de hielo y se agita durante 2 horas. Se añade cuidadosamente a la mezcla de reacción solución saturada de cloruro amónico (~ 4 l) y se agita hasta que está totalmente inactivada. Se extrae con diclorometano (3 x 1 l) y se secan los extractos orgánicos reunidos sobre sulfato sódico. Se filtra y se concentra a vacío proporcionando 113 g de un sólido castaño claro: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,86 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,07 (s, 1H).

30 Preparación 5

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

El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente por el procedimiento de la Preparación 4. RMN (DMSO-d_6) δ 7,38 (m, 4H), 7,33 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,05 (t, 1H), 4,59 (d, 2H).

Preparación 6

35 2-Bromometil-1,3-dicloro-5-metoxi-benceno

Se disuelve (2,6-dicloro-4-metoxi-fenil)-metanol (113 g, 545,76 mmol) en 1200 ml de THF seco y se enfría hasta 0 °C bajo nitrógeno. Se añade PBr_3 (59,1 g, 218,3 mmol) bajo nitrógeno y se agita a 0 °C durante 30 minutos. Se vierte en NaHCO_3 acuoso saturado y se extrae con EtOAc. Se seca y se concentra a vacío obteniendo 129,4 g de producto como un sólido blanquecino. RMN (CDCl_3) δ 6,88 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

40 Preparación 7

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

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

Preparación 8

45 1-Ciclohexil-3-(2,6-dicloro-4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-ona

Se disuelve 1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona disponible de forma comercial (88,2 g, 527,9 mmol) en 2500 ml de tetrahidrofurano y se enfría hasta -78 °C. Se añaden 176 ml de LDA 2 M y se agita durante ~5 minutos. Se añade 2-bromometil-1,3-dicloro-5-metoxi-benceno (95 g, 351,9 mmol) y se deja calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Se vierte la mezcla en cloruro amónico saturado y se extrae dos veces con diclorometano. Se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a vacío obteniendo un sólido castaño. Se añaden hexanos y se agita

rápidamente antes de filtrar. Se lava la torta de filtro varias veces con hexano frío obteniendo 86 g (69%) de un sólido castaño claro: EM (m/z): 356 (M+).

Preparación 9

1-Ciclohexil-3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-pirrolidin-2-ona

- 5 Se disuelve 1-ciclohexil-3-(2,6-dicloro-4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-ona (86 g, 241,4 mmol) en 1300 ml de diclorometano y luego se enfría hasta 0 °C bajo nitrógeno. Se añade lentamente BBr₃ (120,9 g, 482,75 mmol) a la solución fría en agitación manteniendo la temperatura interna por debajo de 3,5 °C. Se agita la solución fría durante ~2 horas, luego se vierte en 4 l de bicarbonato sódico saturado y se agita rápidamente durante ~20 minutos. Se filtra y se lava el sólido con agua, luego se seca al aire en el embudo. Se separa la parte orgánica del filtrado y se lava con agua luego salmuera. Se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a vacío. El sólido resultante se suspende en diclorometano, se filtra, se lava el sólido con diclorometano y se seca proporcionando 10,5 g de sólido blanquecino. Se combinan todos los sólidos y se seca durante la noche en un horno de vacío a 45 °C proporcionando 78,6 g (95%) de un sólido castaño claro: EM: (m/z) 342 (M+).

Preparación 10

- 15 Éster 3,5-dicloro-4-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico

Se suspende 1-ciclohexil-3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-pirrolidin-2-ona 73,5 g, 214,75 mmol) en 1200 ml de diclorometano y se enfría hasta 0 °C. Se añade piridina (169,9 g, 2147,5 mmol) seguido por anhídrido tríflico (90,9 g, 322,12 mmol).

- 20 Se vierte la mezcla en 2 l de agua, y se separan las fases. Se lava con CuSO₄ saturado obteniendo una emulsión. Se añade NaCl sólido para obtener un precipitado azul con la emulsión. Se añade agua para hacer la mezcla fluida y se separa el sólido por filtración. Se aclara el sólido con agua, luego con diclorometano y se separa la fase acuosa azul de la fase orgánica roja. Se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a vacío proporcionando un aceite rojo viscoso. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando 2 kg de gel de sílice y acetato de etilo al 25% /hexano obteniendo 78,4 g (77%) de un sólido blanquecino: RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,8 (s, 2H), 3,7 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,7 (m, 3H), 1,58 (m, 3H), 1,4- 1,2 (m, 4H), 1,15 (m, 1H).

Preparación 11

Éster metílico del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico

- 30 Se disuelve éster 3,5-dicloro-4-(1-ciclohexil-2-oxopirrolidin-3-ilmetil)-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico (5 g, 10,54 mmol) en 50 ml de tolueno, se añade carbonato sódico acuoso 2 M y se evacúa/purga con nitrógeno 3 veces. Se añade ácido p-carboximetilfenilborónico (2,85 g, 15,81 mmol), se desgasifica de nuevo, luego se añade Pd(PPh₃)₄ (1,22 g, 1,05 mmol). Se desgasifica/purga una vez más y luego se mantiene a reflujo durante la noche. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua dos veces, luego se lava con salmuera. Se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a vacío proporcionando una espuma marrón. Se añade acetato de etilo obteniendo un sólido castaño y se filtra obteniendo 3,8 g de producto. Se concentra el filtrado recuperando 0,4 g más de producto después de purificar por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 25%: EM (m/z): 460 (M+).

Preparación 12

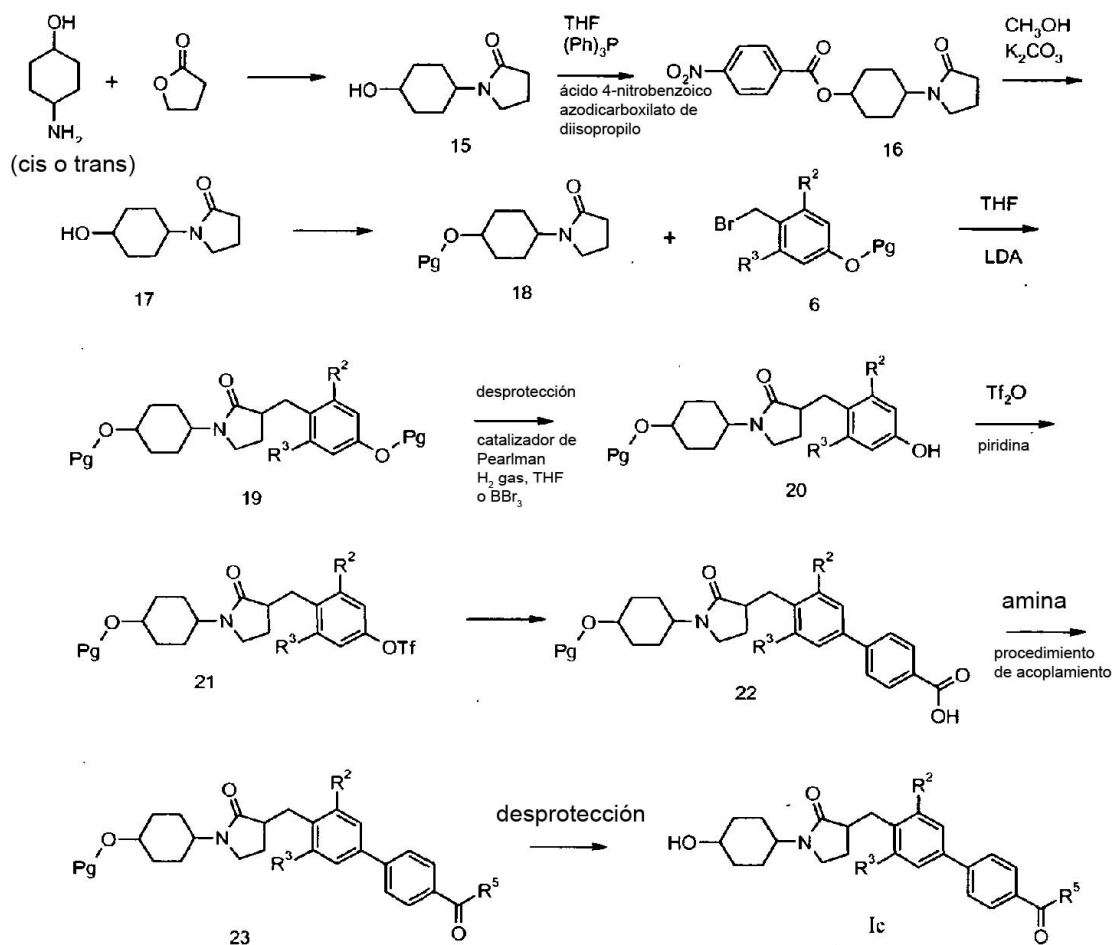
Ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico

- 40 Se coloca éster metílico del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico (45 g, 97,74 mmol) en 2 l de etanol y se añade KOH (27,42 g, 488,7 mmol). Se calienta la mezcla hasta 50 °C durante ~4 horas. Se filtra la mezcla oscura a través de Celite® mientras está todavía caliente. Se diluye con ~3 l de agua y se deja enfriar hasta temperatura ambiente. Se acidifica con ácido clorhídrico 1N hasta pH de 2, mientras se agita rápidamente. Se filtra, se aclara con agua y se seca a vacío proporcionando 42 g (96%) de un sólido castaño claro: EM (m/z): 446 (M+). Síntesis de 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-3-fluoro-bifenil-4-carbonitrilo.

- 45 Preparación 13

- 50 Se combina la Preparación 10 (éster 3,5-dicloro-4-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico) (1,85 g, 3,90 mmol), THF (40 ml), ácido 4-ciano-3-fluorofenilborónico (0,77 g, 4,68 mmol), carbonato sódico (1,24 g, 11,70 mmol) y agua (10 ml) en un matraz de fondo redondo. Se agita la mezcla a 60 °C durante 5 minutos y luego se añade tetraquitrifenilfosfina paladio (0,225 g, 0,20 mmol). Se calienta la mezcla a 80 °C y se agita durante 3 horas. Se enfría y se reparte entre acetato de etilo y ácido clorhídrico acuoso (1 N). Se separa la fase orgánica, se lava con agua luego salmuera. Se seca el líquido sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica por gel de sílice (acetato de etilo al 25%/hexano) proporcionando 1,07 g (62%) de producto: EM (m/z): 445,0 (M+).

Esquema D



- En el Esquema D, se forma la lactama (15) haciendo reaccionar la lactona con *cis*- o *trans*-4-aminociclohexanol. A continuación, se forma el éster 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexílico del ácido nitrobenzoico (16) haciendo reaccionar (15) con ácido 4-nitrobenzoico. En esta reacción, si 15 es el compuesto *cis* hidroxilo, entonces 16 es el éster 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexílico del ácido *trans* nitro-benzoico y el 4-hidroxilo en el compuesto 1d es *trans*. Si 15 es el compuesto *trans* hidroxilo, entonces 16 es el éster 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexílico del ácido *cis* nitro-benzoico y el 4-hidroxilo en el compuesto 1d es *cis*. El compuesto 4-hidroxilo (17) se protege adecuadamente (véase Greene), preferentemente con TBSCl, y la lactama protegida (18) se alquila con 6 (véase el Esquema A) formando el compuesto 19. El éter (19) se desprotege formando 20 y se hace reaccionar con anhídrido triflico formando 21. El ácido carboxílico (22) se forma por una reacción de acoplamiento de ácido borónico. La amida (23) se forma y luego se desprotege formando el compuesto de fórmula Ic.

Preparación 14

1-(*Trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona

- Se añade *trans*-4-aminociclohexanol (230 g, 2,0 mol) a γ -butirolactona (140 ml, 1,82 mol) en un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con un gran agitador magnético, termómetro y condensador/burbujeador de nitrógeno. Se calienta la mezcla a 190 °C durante 68 horas. Se enfría hasta temperatura ambiente y se mezcla con agua (1 l). Se extrae en diclorometano (10 x 1,5 l). Se secan los extractos sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora hasta un sólido marrón. Se tritura con éter dietílico proporcionando 144,7 g (43%) del compuesto del epígrafe: EM (m/z): 184 (M+1).

Preparación 15

Éster 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexílico del ácido *cis*-4-nitro-benzoico

- Se disuelve 1-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona (144 g, 0,79 mol) en tetrahidrofurano seco (5 l) y se enfría hasta -5 °C bajo nitrógeno. Se añade trifetilfosfina (310 g, 1,185 mol) y ácido 4-nitrobenzoico (198 g, 1,185 mol). Se añade azodicarboxilato de diisopropilo (230 ml, 1,185 mol) gota a gota y se agita a temperatura ambiente durante la

noche. Se añade bicarbonato sódico acuoso saturado (1 l) y se extrae en diclorometano (2 x 2,5 l) en un embudo de separación de 20 l. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se purifica sobre gel de sílice (iso-hexano/acetato de etilo 50-100% luego metanol al 10% en acetato de etilo) proporcionando 163 g (62%) del compuesto del epígrafe.

5 Preparación 16

Cis-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona

Se disuelve éster 4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-ciclohexílico del ácido *cis*-4-nitro-benzoico (87,9 g, 264 mmol) en metanol (1,35 l) y agua (150 ml) y se trata con carbonato potásico (109,5 g, 800 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante la noche dando un precipitado blanco. Se evapora hasta sequedad. Se elimina el agua en exceso mezclando con etanol y se concentra hasta sequedad a vacío. Se repite este procedimiento. Se agita en tetrahidrofurano (1 l) durante 1 hora y luego se filtra. Se evapora el filtrado hasta un aceite y se cristaliza en éter dietílico (100 ml) proporcionando 40 g (83%) del compuesto del epígrafe.

Preparación 17

Cis-1-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-pirrolidin-2-ona

Se disuelve *cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona (40 g, 220 mmol) en diclorometano seco (1 l). Se añade imidazol (22,5 g, 330 mmol) seguido por cloruro de terc-butildimetilsililo (50 g, 330 mmol). Se agita bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se lava con agua (250 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (250 ml). Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora hasta un aceite. Se hace pasar a través de un lecho corto de gel de sílice con iso-hexano/acetato de etilo (0-50%) proporcionando 51 g (79%) del compuesto del epígrafe como un aceite transparente, amarillo pálido: EM(m/z): 298 (M+1).

Preparación 18

3-(4-Benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-*cis*-1-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-pirrolidin-2-ona

El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente por el procedimiento de la Preparación 8 (1-ciclohexil-3-(2,6-dicloro-4-metoxi-bencil)-pirrolidin-2-ona) con un 53% de rendimiento partiendo de 2-bromometil-1,3-dicloro-5-benciloxi-benceno y *cis*-1-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-pirrolidin-2-ona.

Preparación 19

Cis-1-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-pirrolidin-2-ona

Se añade una solución de 3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-*cis*-1-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-pirrolidin-2-ona (8,5 g 15,1 mmol) en 25 ml de tetrahidrofurano a 0,5 g de catalizador de Pearlman y se hidrogena la mezcla resultante bajo un globo de hidrógeno gas 2 horas. Se filtra a través de Celite® y se concentra obteniendo un sólido. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos/ acetato de etilo recuperando 4,4 g (61%) de producto.

Preparación 20

35 Éster 4-{*cis*-1-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil}-3,5-dicloro-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico

El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente por el procedimiento de la Preparación 10 con un 88% de rendimiento partiendo de *cis*-1-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-pirrolidin-2-ona.

Preparación 21

40 Ácido 4'-{*cis*-1-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil}-3',5'-dicloro-bifenil-4-carboxílico

El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente por el procedimiento de preparación de la Preparación 11 con un 88% de rendimiento partiendo de éster 4-{*cis*-1-[4-(terc-butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil}-3,5-dicloro-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico y ácido 4-carboxifenilborónico.

Tabla 1: Las Preparaciones de la Tabla 1 se pueden preparar esencialmente como se describe en el Ejemplo 3 salvo porque la amina se reemplaza por la amina que se indica.

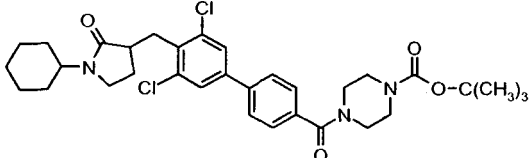
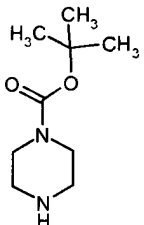
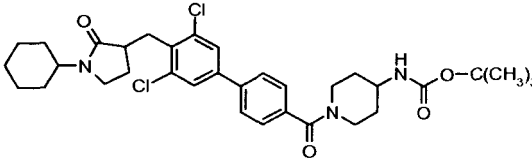
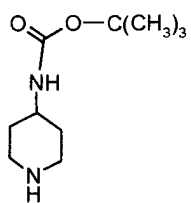
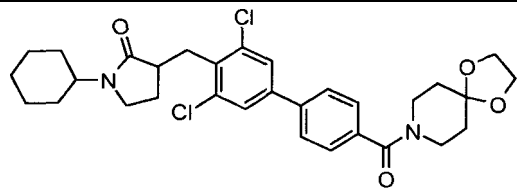
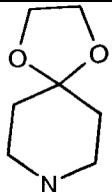
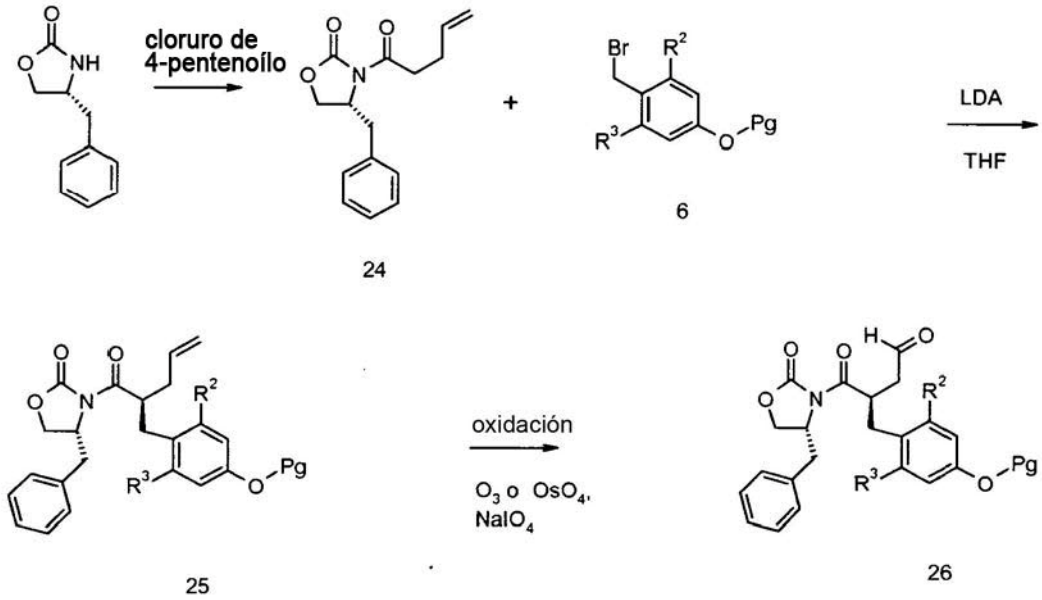
Preparación	Estructura y nombre	Amina	Espectro de masas
22	 <p>éster terc-butílico del ácido 4-[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-piperazin-1-carboxílico</p>		EM (m/z) 614 (M+)
23	 <p>éster terc-butílico del ácido 1-[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-piperidin-4-il}-carbámico</p>		EM (m/z) 628 (M+)

Tabla 2: La preparación de la Tabla 2 se puede preparar esencialmente como se describe en la Preparación 8a salvo porque la amina se reemplaza por la amina que se indica.

Preparación	Estructura y nombre	Amina	Data
24	 <p>1-Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(1,4-dioxa-8-aza-spiro [4,5]decano-8-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		*RMN abajo

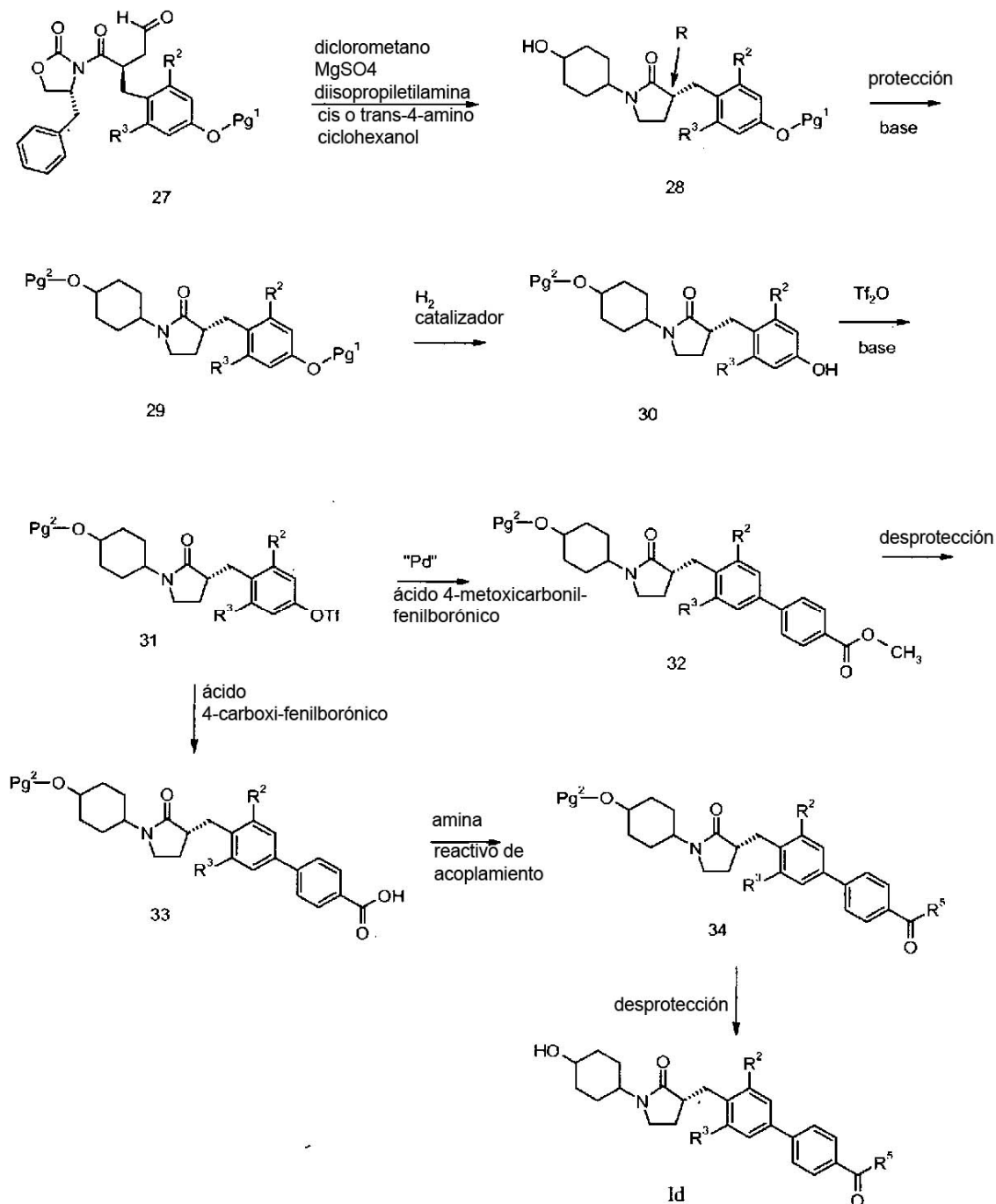
*RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,8-7,75 (m, 4H), 7,45 (d, 2H), 3,85 (s, 4H), 3,6-3,55 (m, 2H), 3,4-3,2 (m, 5H), (q, 1H), 2,9-2,8 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,75-1,5 (m, 10H), 1,45 - 1,15 (m, 4H), 1,1-1,0 (m, 4H)

Esquema E



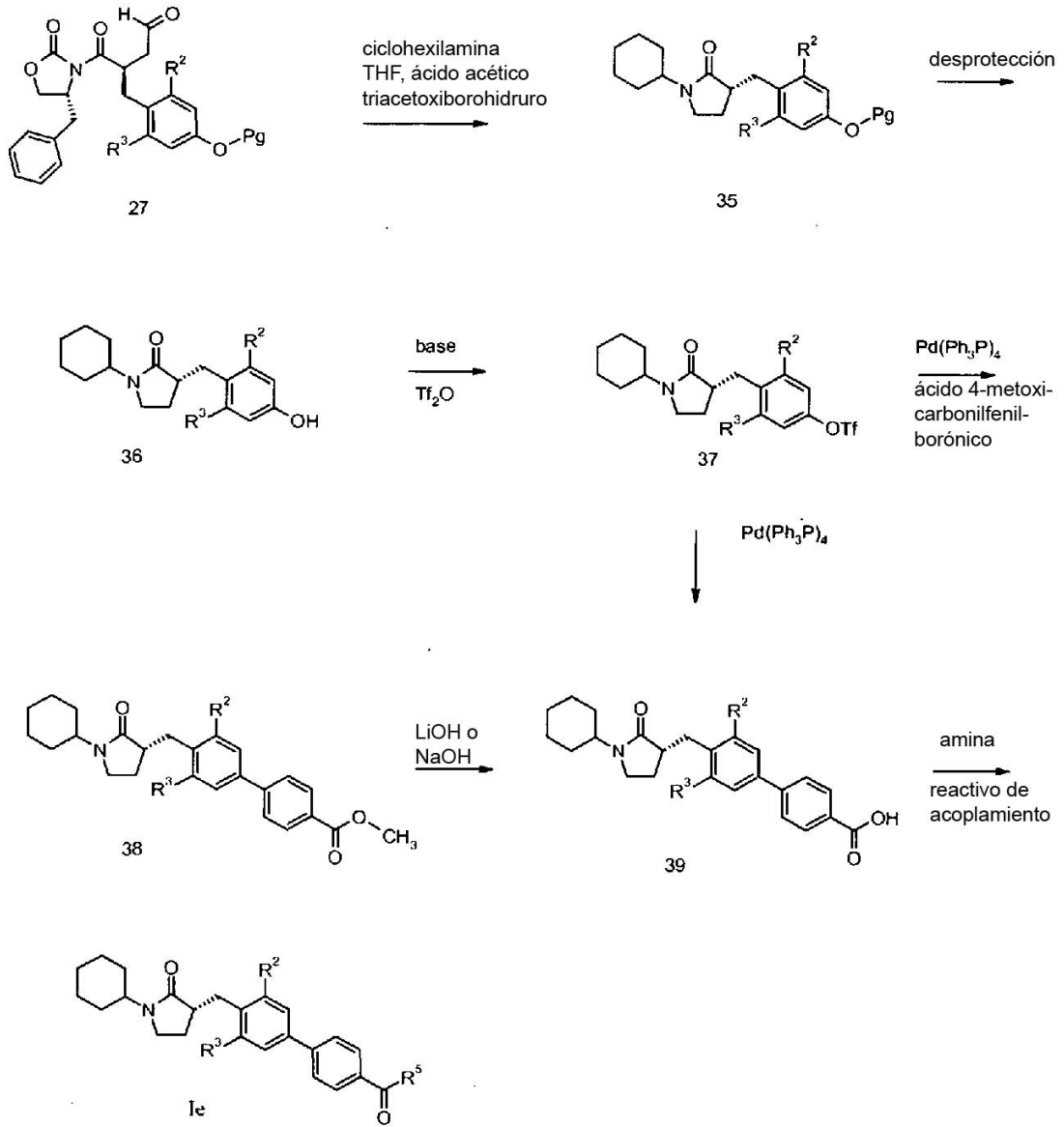
- 5 El Esquema E muestra la síntesis estereoselectiva para formar el compuesto intermedio 26. El compuesto 24 se forma por acilación de (R)-4-bencil-oxazolidin-2-ona disponible de forma comercial con cloruro de 4-pentenoílo. A continuación, este se alquila con un compuesto 6 opcionalmente sustituido 6 (véase el Esquema A) dando el compuesto 25. El compuesto 25 se oxida formando el compuesto intermedio 26 aldehído usando ozono y trifenilfosfina o tetróxido de osmio y un oxidante tal como metaperyodato sódico.

Esquema F



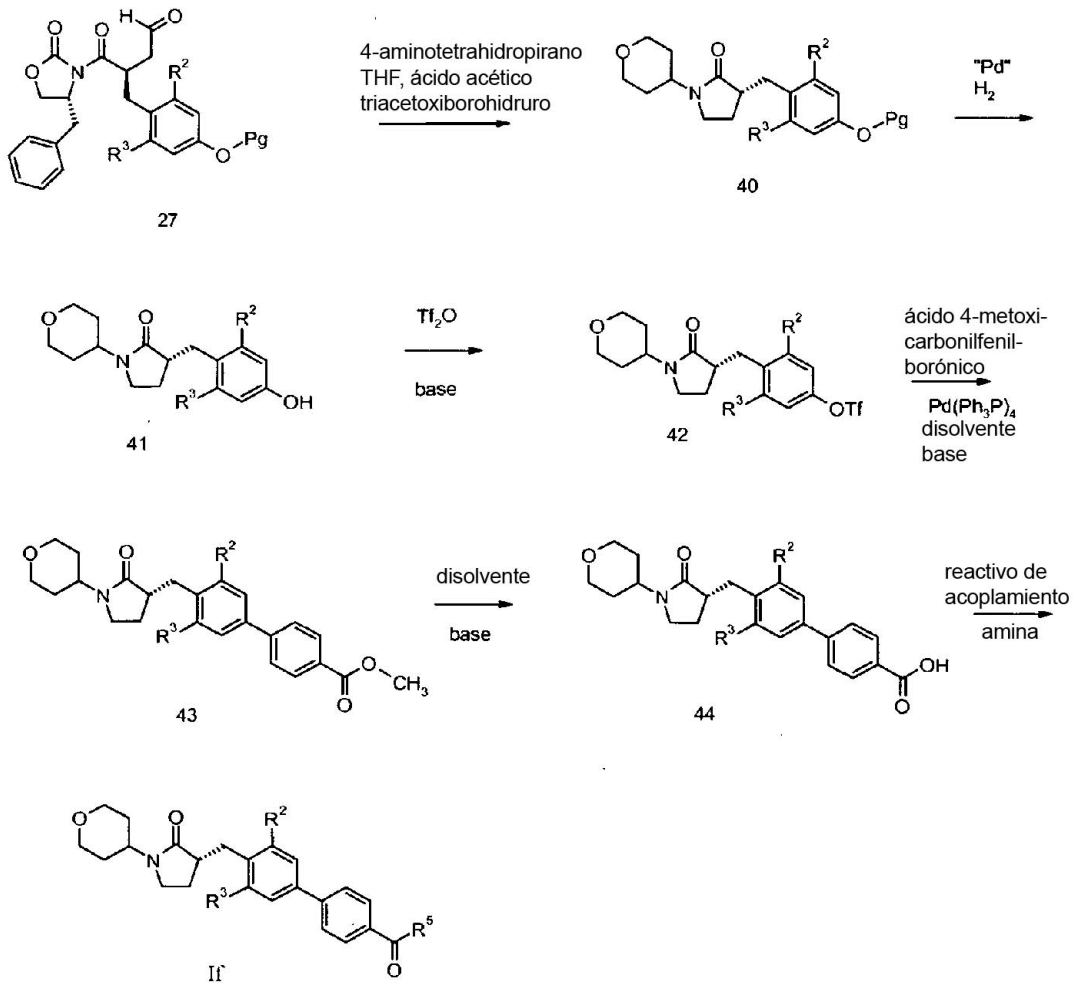
- 5 En el Esquema F, el intermedio (27) se convierte en el compuesto 28 lactama que está en la configuración "R". El alcohol en el ciclohexilo se protege (véase Greene) con un grupo protector adecuado, por ejemplo haciéndole reaccionar con TBSCl o trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo formando el compuesto 29. Se lleva a cabo una desprotección dando el compuesto 30 que se triflata seguidamente formando el compuesto 31. Se forma el compuesto de éster carboxílico (32) y se convierte en el ácido (33) por hidrólisis. Opcionalmente, el compuesto 31 se puede convertir en el ácido carboxílico 33 directamente usando ácido 4-carboxi-fenilborónico. La amida (34) se forma haciendo reaccionar el ácido Id con un compuesto que contenga un amino apropiado y luego se desprotege formando el compuesto de formula Id.
- 10

Esquema G

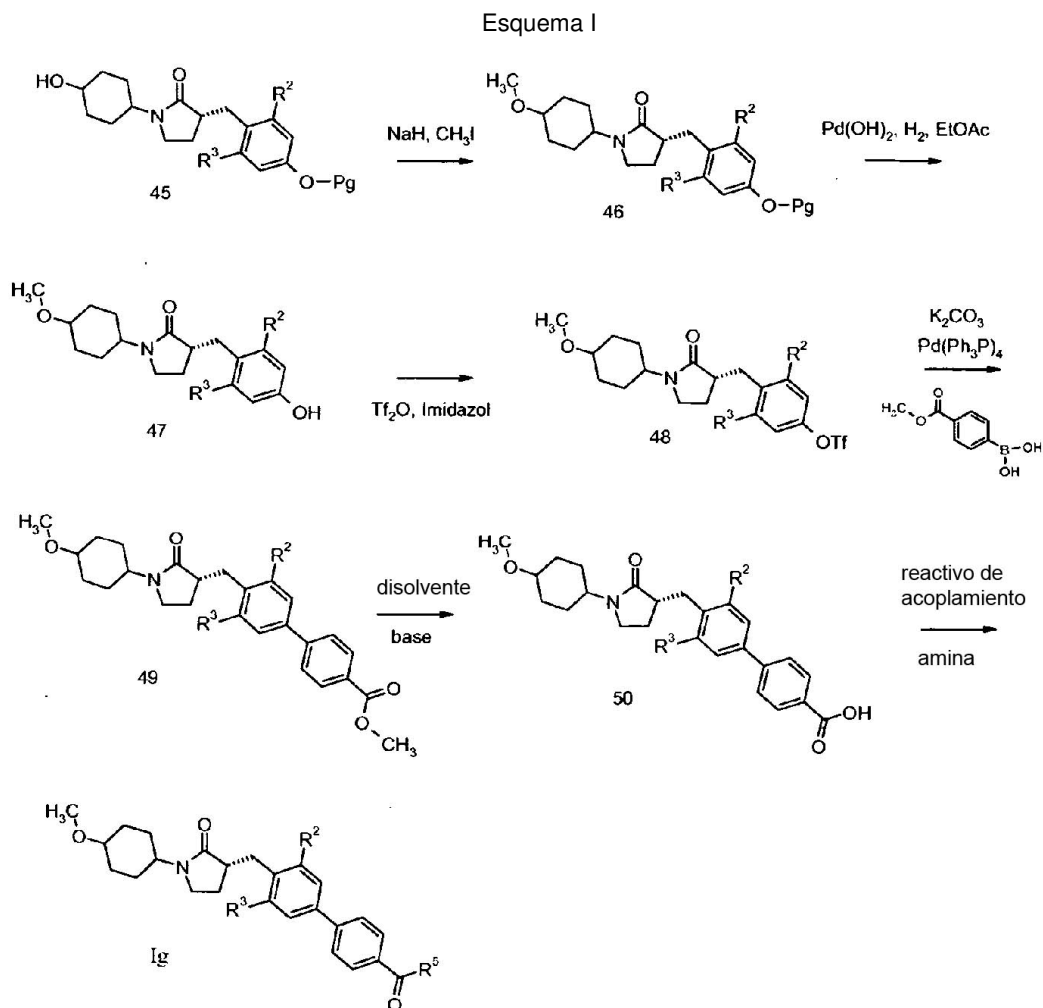


5 En el Esquema G, el aldehído (27) se convierte en la lactama (35) con la designación estereo de "R." El bencilo se retira formando 36 y luego se triflata 36 formando 37. Se forma el éster de ácido carboxílico (38) y luego se forma el ácido. La amida (1e) se forma haciendo reaccionar el compuesto que contiene amina apropiado con el ácido (39).

Esquema H



- 5 En el Esquema H, la tetrahidropirano lactama (40) se forma haciendo reaccionar el aldehído de 27 con 4-aminotetrahidropirano. La reacción da como resultado el compuesto 40 que está en la configuración estereo "R". El grupo bencilo en 40 se retira formando el alcohol de 41. El compuesto 41 se triflata formando 42, y a continuación se forma el éster de ácido carboxílico (43) haciéndole reaccionar con ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico. Se forma el ácido (44) y luego se hace reaccionar el compuesto que contiene amina apropiado con el ácido (44) formando la amida del compuesto If.
- 10



En el Esquema I, el compuesto metoxi (46) se forma haciendo reaccionar el compuesto hidroxilo (45) con yodometano. A continuación, el compuesto 46 se desprotege formando el compuesto 47 que se triflata formando el compuesto 48. El éster de ácido carboxílico (49) se forma haciéndle reaccionar con ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico. El ácido (50) se forma y seguidamente se hace reaccionar el compuesto que contiene amina apropiado con el ácido (50) formando el compuesto Ig.

Preparación 25

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

Se barre con nitrógeno un matraz de fondo redondo de tres bocas de 12 l equipado con un agitador mecánico, sonda de temperatura interna/entrada de N₂, y embudo de adición de 1 litro durante 20 minutos y luego se añade (R)-4-bencil-2-oxazolidinona (250 g, 1,41 mol). Se diluye con tetrahidrofurano (THF) (1,8 l) y se enfría en un baño de hielo seco/acetona hasta que la temperatura interna es -74 °C. Se transfiere una solución en hexanos 1,6M de n-butil litio (970 ml, 1,552 mol) al embudo de adición mediante cánula y se añade a la solución de oxazolidinona a una velocidad tal que la temperatura interna no supera los -65 °C. Después de completarse la adición, se deja agitar la reacción en el baño de enfriamiento 30 minutos. Se transfiere cloruro de 4-pentenoilo (175 ml, 1,585 mol) al embudo de adición y se añade gota a gota a la solución del anión durante un período de 25 minutos. Se agita la reacción durante 45 minutos en el baño de enfriamiento. Se retira el baño de enfriamiento y se agita la reacción 18 horas como tal, alcanzando lentamente la temperatura ambiente. Se diluye la mezcla con ácido clorhídrico 1N acuoso (1,5 l) y éter dietílico (1 l). Se separan las fases y se lava la fase orgánica con agua (2X 1 l) luego salmuera (1 l). Se extraen los lavados acuosos reunidos con éter (1 l). Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra hasta 390 g de un aceite castaño claro. Se purifica este material por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo obteniendo 345 g (94,5%) de un aceite amarillo transparente.

25 Preparación 26

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

- Se agita una mezcla de (R)-4-bencil-3-pent-4-enoil-oxazolidin-2-ona (345 g, 1,33 mol) y THF (1,8 l) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 12 l, con sonda de temperatura interna/entrada de nitrógeno y embudo de adición, bajo una atmósfera de nitrógeno y se enfría hasta -75 °C. Se transfiere LiHMDS 1 M (1,6 l) al embudo de adición y se añade a una velocidad tal que la temperatura interna no supera los -60 °C. Después de completarse la adición, se deja agitar la reacción a -25 °C durante 30 minutos, y luego se enfría hasta aproximadamente -60 °C. En este punto se añade 2-bromometil-1,3-dicloro-5-benciloxi-benceno sólido en varias porciones durante 5 minutos. Después de completarse la adición, se transfiere el recipiente de reacción a un baño de acetona a -10 °C y se mantiene la temperatura de reacción interna por debajo de 10 °C durante 1 hora. Se enfría la mezcla hasta 0 °C, luego se inactiva con ácido clorhídrico 1N acuoso. Se transfiere la mezcla a un embudo de separación de 22 l y se diluye con 2,5 l de agua y 2 l de éter. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con éter. Se seca la fase orgánica reunida sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra hasta 800 g de un aceite espeso. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo obteniendo 597 g, (86 %) de un aceite incoloro.

Preparación 27

- 15 4-(4-(R)-Bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-4-oxo-butiraldehído

- Se enfría una mezcla de (R)-4-bencil-3-[2-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-pent-4-enoil]-oxazolidin-2-ona (100 g, 190,68 mmol) y diclorometano (800 ml) hasta -74 °C. Se burbujea ozono, producido por el generador de ozono A-113 a una tasa de 75%, a través de la reacción por medio de un aire portador a una tasa de 510 m³/h (5 CFM) hasta que la solución adquiere un color azul (aproximadamente 3 horas). Se añade trifenilfosfina (60 g, 228,8 mmol) como una solución en 200 ml de diclorometano y se deja agitar la reacción mientras alcanza temperatura ambiente durante la noche. Se concentra la solución a vacío y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 20-50% de acetato de etilo en hexanos obteniendo 82,1 g (82 %) del producto como una espuma blanca: EM (m/z): 526 (M+).

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

- Se trata una mezcla de (R)-4-bencil-3-[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 tetraóxido de osmio al 2,5% en t-butanol (46 mg, 0,18 mmol). Se añade peryodato sódico (1,17 g, 5,5 mmol) y se agita la reacción 4 horas a temperatura ambiente. Se inactiva la reacción con agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con tiosulfato sódico acuoso 1N y luego salmuera. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el material bruto por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos: acetato de etilo para eluir el producto puro. Se concentran las fracciones que contienen producto a vacío proporcionando 0,46 g (48%) de producto deseado. EM (m/z): 526 (M+).

Preparación 28

- 35 3-(R)-3-(4-Benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-
- cis*
- 1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona

- Se agita una mezcla de dicloroetano (600 ml), sulfato de magnesio (100 g), diisopropiletilamina (20,26 g, 156,7 mmol), *cis*-4-amino-ciclohexanol (11 g, 95,5 mmol), y 4-(4-(R)-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-4-oxo-butiraldehído (32 g, 62,69 mmol) a temperatura ambiente en un matraz purgado con nitrógeno durante 24 horas, bajo un burbujeador de nitrógeno. Se añade triacetoxiborohidruro sódico (80 g) y se agita 1 h. Se añaden 40 50 ml de diisopropiletilamina y 20 g de triacetoxiborohidruro sódico antes de calentar la mezcla hasta 50 °C en un evaporador rotatorio mientras gira a presión ambiental. Después de 1 h se calienta la mezcla hasta una temperatura interna de 70 °C. Se enfría la reacción hasta 35 °C, se añade agua y se filtra. Se diluye el filtrado con éter y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con agua:salmuera 1:1, luego se extraen las fases acuosas reunidas con éter. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato sódico, y se concentra hasta aproximadamente 48 g de un 45 aceite. Se purifica por columna de sílice usando un gradiente de etapas de 9:1, luego 9:5 de acetato de etilo:metanol obteniendo 22 g (78%) del producto como una espuma blanca: EM (m/z): 448 (M+).

Preparación 293-(R)-3-(4-Benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-*trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona

- El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente por el procedimiento de la Preparación 28 con un 54% de rendimiento partiendo de *trans*-aminociclohexanol y 4-(4-(R)-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-4-oxo-butiraldehído: EM (m/z): 448 (M+).

Preparación 303-(R)-3-(4-Benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-1-*cis*-(4-trisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona

Se agita una mezcla de 3-(R)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-*cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona (20,3 g,

45,27 mmol) y 30 ml de diclorometano en baño de hielo/acetona. Se añade piridina (4,3 g, 54,33 mmol) seguido por trifluorometanosulfonato de triisopropilsililo (15,3, 49,8 mmol). Se retira el baño de enfriamiento y se agita la reacción 30 minutos. Se vierte en 500 ml de agua, se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 50 ml de diclorometano. Se seca la fase orgánica reunida sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 9:1 a 7:3 de hexanos:acetato de etilo dando 24,3 g (88,8%) del producto como una espuma color marfil pálido: EM (m/z): 604 (M+).

Preparación 31

3-(R)-3-(4-Benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-*trans*-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona

El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente por el procedimiento de la Preparación 31 con un 99% de rendimiento partiendo de 3-(R)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-*trans*-1-(4-hidroxiciclohexil)-pirrolidin-2-ona: EM (m/z): 604 (M+).

Preparación 32

(R)-3-(4-Benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-*cis*-1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-pirrolidin-2-ona

Se combinan 10,8 g de (R)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-*cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona, 5,4 g de cloruro de terc-butildimetilsililo, y 2,7 g de imidazol en 50 ml de dimetilformamida seca y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se vierte en 300 ml de salmuera y se extrae dos veces con 200 ml de éter dietílico. Se lavan los extractos reunidos con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad a vacío. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 10-15% en hexanos recuperando 11,5 g del producto como un aceite.

Preparación 33

(R)-3-(2,6-Dicloro-4-hidroxi-bencil)-*cis*-1-(4 triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona

Se añade una solución de 3-(R)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-1-*cis*-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona (24,3 g, 40,18 mmol) en 250 ml de acetato de etilo a 5 g de catalizador de Pearlman y se hidrogena la mezcla resultante bajo un globo de hidrógeno gas 2 h. Se filtra a través de Celite® y se concentra hasta 20,7 g (100%) de una espuma: EM (m/z): 515 (M+1).

Preparación 34

(R)-3-(4-Benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-*trans*-1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-pirrolidin-2-ona

El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente por el procedimiento de la Preparación 32 partiendo de 3-(R)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-*trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona (Preparación 29) y cloruro de terc-butildimetilsililo.

Preparación 35

(R)-*Trans*-1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-pirrolidin-2-ona

El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente por el procedimiento de la Preparación 34 partiendo de (R)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-*trans*-1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-pirrolidin-2-ona.

Preparación 36

(R)-*Cis*-1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-3-(2,6-dicloro-4-hidroxibencil)-pirrolidin-2-ona

El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente por el procedimiento de la Preparación 34 partiendo de (R)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-*cis*-1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-pirrolidin-2-ona.

Preparación 37

(R)-*Trans*-1-[4-(triisopropil-silaniloxi)-ciclohexil]-3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-pirrolidin-2-ona

El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente por el procedimiento de la Preparación 35 con un 91% de rendimiento partiendo de (R)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-*trans*-1-[4-(triisopropil-silaniloxi)-ciclohexil]-pirrolidin-2-ona: EM (m/z): 514 (M+).

Preparación 38

Éster 3,5-dicloro-4-[(R)-2-oxo-*cis*-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilmetil]-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico

5 Se agita una solución de (R)-3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-*cis*-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona (20,7 g, 40,22 mmol) en 150 ml piridina en un baño de hielo/agua 10 minutos, luego se añade anhídrido tríflico (12,48 g, 44,25 mmol) durante 5 minutos mediante jeringa. Se retira el baño de enfriamiento y se agita la reacción 18 horas a temperatura ambiente. Se enfría hasta 0 °C en un baño de hielo/salmuera y se añaden 500 ml de agua lentamente de modo que la temperatura interna no supera los 5 °C. Se transfiere a un embudo de separación, se diluye con 300 ml de éter, se separan las fases y luego se extrae la fase acuosa con 150 ml de éter. Se lava la fase orgánica reunida con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 40-50%/hexanos recuperando 25 g (96 %) del producto: EM (m/z): 646 (M+).

10 Preparación 39

Éster 3,5-dicloro-4-[(R)-2-oxo-*trans*-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilmetil]-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico

El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente por el procedimiento de la Preparación 38 partiendo de (R)-*trans*-1-[4-(triisopropil-silaniloxi)-ciclohexil]-3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-pirrolidin-2-ona.

15 Preparación 40

Éster 4-[(R)-*cis*-1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-3,5-dicloro-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico

El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente por el procedimiento de la Preparación 38 partiendo de (R)-*cis*-1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-pirrolidin-2-ona.

20 Preparación 41

Éster 4- [(R)-*trans*-1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-3,5-dicloro-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico

25 Se agita una solución de (R)-3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-*trans*-1-(4 terc-butildimetilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona (4,2 g, 8,9 mmol) y N-fenil-bis-trifluorometanosulfonimida (3,2 g, 8,9 mmol) en 50 ml de diclorometano. Se añade trietilamina (1,8 g, 17,8 mmol) y se agita la reacción 18 horas a temperatura ambiente. Se lava la mezcla con una solución de ácido cítrico al 5% en agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano-acetato de etilo al 30% recuperando 4,3 g (79 %) del producto.

Preparación 42

30 Ácido 4'-[(R)-*trans*-1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-3',5'-dicloro-bifenil-4-carboxílico

El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente por el procedimiento de la Preparación 44 partiendo de éster 4-[(R)-*trans*-1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-3,5-dicloro-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico y ácido 4-carboxifenilborónico.

35 Preparación 43

Éster metílico del ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-2-oxo-*cis*-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico

40 Se burbujea nitrógeno a través de una mezcla de éster 3,5-dicloro-4-[(R)-2-oxo-*cis*-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilmetil]-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico (12,2 g, 18,87 mmol), ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (4,1 g, 22,64 mmol), carbonato sódico (6 g, 56,6 mmol), 50 ml de agua, y 150 ml de tetrahidrofurano durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,7 g, 1,47 mmol) pesando en un vial lleno de nitrógeno y transfiriendo el material como un sólido seco al matraz de reacción. Se dispersa otros 5 minutos más, luego se calienta a 80 °C 1 h. Se diluye con 50 ml de cada uno de agua y acetato de etilo, se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 25 ml de acetato de etilo. Después de combinar las 45 fases orgánicas, se lava con 50 ml de salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a vacío. Se purifica sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 10-30% en hexanos dando 11,1 g (93 %) de producto como una espuma marfil: EM (m/z): 632 (M+).

Preparación 44

50 Éster metílico del ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-2-oxo-*trans*-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilmetil]- bifenil-4-carboxílico

El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente por el procedimiento de la Preparación 43 con un 80% de

rendimiento partiendo de éster 3,5-dicloro-4'-[(R)-2-oxo-trans-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilmetil]-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico: EM (m/z): 632 (M+).

Preparación 45

Ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-2-oxo-cis-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico

- 5 Se agita una mezcla de éster metílico del ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-2-oxo-cis-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico (35,6 g, 56,26 mmol), 150 ml THF y 100 ml de metanol bajo nitrógeno en un baño de hielo/agua. Se añade una solución de hidróxido de litio (4,04 g, 168,79 mmol) en 100 ml de agua. Se agita la mezcla 4 horas a TA. Se enfría la solución hasta aproximadamente 1 °C en baño de hielo/acetona, se diluye con 500 ml de agua, luego se ajusta el pH hasta aproximadamente 2-3 con ácido clorhídrico acuoso 0,5 M. Se extrae con acetato de etilo (3 X 150 ml), se lava con 100 ml de cada uno de agua y salmuera y luego se seca sobre sulfato de magnesio. Se filtra y se concentra hasta 34,6 g (99%) de una espuma.

Preparación 46

Ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-2-oxo-trans-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico

- 15 El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente por el procedimiento de la Preparación 42 con un 74% de rendimiento partiendo de éster metílico del ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-2-oxo-trans-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico y hidróxido sódico: EM(m/z): 617 (M-H).

Preparación 47

Ácido 4'-[(R)-cis-1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-3',5'-dicloro-bifenil-4-carboxílico

- 20 Se trata una solución de éster 4'-[(R)-cis-1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-3,5-dicloro-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (3 g, 4,96 mmol) en 90 ml de dimetoxietano con trifenilfosfina (525 mg, 2 mmol). Se desgasifica colocando a vacío y reemplazando la atmósfera con nitrógeno varias veces. Se añade Pd(OAc)₂ (150 mg, 0,67 mmol), ácido 4-fenilborónico (0,82 g, 4,96 mmol), 15 ml de metanol y luego 12 ml de carbonato sódico 2 N. Se lleva a reflujo durante 2 horas. Se concentra a vacío y se diluye el residuo con 100 ml de ácido cítrico acuoso al 5 % y 100 ml de acetato de etilo. Se separan las fases, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra a vacío. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando 70% (hexanos/acetato de etilo 90/10) en cloroformo recuperando 2,62 g de sólido.

Preparación 48

(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-cis-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona

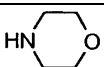
- 30 Se trata una mezcla de ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-2-oxo-cis-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico (4 g, 5,46 mmol), 1-(2-fluoro-etil)-piperazina (2,97 g, 12,12 mmol) y diisopropiletilamina (3,13 g, 24,24 mmol) en 125 ml de diclorometano con clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,1 g, 16,16 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se diluye con 150 ml de bicarbonato sódico saturado y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con 150 ml de agua y luego con 100 ml de salmuera. Se extraen las fases acuosas reunidas con 100 ml de diclorometano y se combina con la fase orgánica original. Se seca sobre sulfato sódico, se filtra, concentra y se purifica por cromatografía sobre sílice dando 4 g (67%) de producto como una espuma: EM (m/z): 732 (M+).

Preparación 49

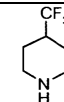
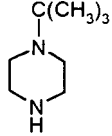
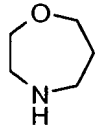
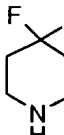
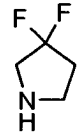
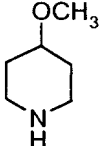
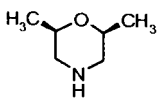
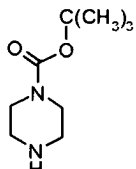
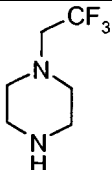
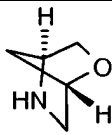
- 40 (Racémico)-cis-1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)ciclohexil]-3-[3,5-dicloro-4'-(tiomorfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona

El compuesto del epígrafe se puede preparar esencialmente como se describe en la Preparación 8a salvo porque se usan ácido 4'-[cis-1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-2-oxopirrolidin-3-ilmetil]-3',5'-dicloro-bifenil-4-carboxílico y tiomorfolina.

- 45 Tabla 1: Las preparaciones de la Tabla 1 se pueden preparar esencialmente como se describe en la Preparación 6a salvo porque se usan ácido 4'-[(R)-cis-1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-3',5'-dicloro-bifenil-4-carboxílico (Preparación 44) y la amina se reemplaza por la amina que se indica.

Preparación	Nombre químico	Amina
50	(R)-cis 1-[4-(terc-butil-dimetilsilaniloxi)-ciclohexil]-3-[3,5-dicloro-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona	

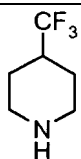
(continuación)

Preparación	Nombre químico	Amina
51	(R)- <i>cis</i> -1-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona	
52	(R)- <i>cis</i> -1-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-3-[4'-(4-terc-butyl-piperazin-1-carbonil)-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona	
53	(R)- <i>cis</i> -1-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-3-[3,5-dicloro-4'-([1,4]oxazepan-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona	
54	(R)- <i>cis</i> -1-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-3-[3,5-dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona	
55	(R)- <i>cis</i> -1-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-3-[3,5-dicloro-4'-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona	
56	(R)- <i>cis</i> -1-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-3-[3,5-dicloro-4'-(4-metoxi-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona	
57	(R)- <i>cis</i> -1-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-3-[3,5-dicloro-4'-((2R,6S)-2,6-dimetil-morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona	
58	éster terc-butílico del ácido 4-(4'-((R)- <i>cis</i> -1-[4-(terc-butildimetil-silanilo)-ciclohexil]-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-3',5'-dicloro-bifenil-4-carbonil)-piperazin-1-carboxílico	
59	(R)- <i>cis</i> -1-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-3-[3,5-dicloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona	 Ref. bibliográfica para piperazina JOC 31, 11, 3867
60	(R)- <i>cis</i> -1-[4-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-ciclohexil]-3-[3,5-dicloro-4'-((S)-2-oxa-5-aza-biciclo [2,2,1]heptano-5-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona	

Cis-1-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-3-[3,5-dicloro-4'-(1,1-dioxo-1- λ 6*-tiomorfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona

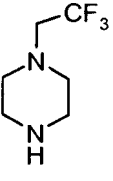
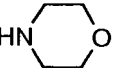
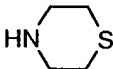
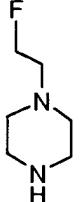
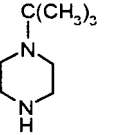
- 5 Se mezclan *cis*-1-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-3-[3,5-dicloro-4'-(tiomorfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona racémica (320 mg, 0,5 mmol) con 25 ml de diclorometano y se trata con ácido meta-cloroperbenzoico (2 equivalentes). Se agita la mezcla 3 horas luego se purifica por cromatografía por intercambio iónico usando un cartucho SAX y diclorometano recuperando 310 mg (92%) de un sólido.

Tabla 2: La Preparación de la Tabla 2 se puede preparar esencialmente como se describe en el Ejemplo 3 salvo porque se usa el ácido 3',5'-dicloro-4'-[(*R*)-2-oxo-*trans*-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico y la amina se reemplaza por la amina que se indica.

Preparación	Nombre químico	Amina	Comentario
62	(<i>R</i>)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]- <i>trans</i> -1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)pirrolidin-2-ona		Procedimiento de acoplamiento 1

10

Tabla 3: Las Preparaciones de la Tabla 3 se pueden preparar esencialmente como se describe en la Preparación 8a salvo que se usa ácido 4'-[(*R*)-*trans*-1-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-3',5'-dicloro-bifenil-4-carboxílico (Preparación 39b) y la amina se reemplaza por la amina que se indica.

Preparación	Nombre químico	R	Comentario
63	(<i>R</i>)- <i>trans</i> -1-[4-(<i>tert</i> -Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-3-[3,5-dicloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona		Procedimiento de acoplamiento 2
64	(<i>R</i>)- <i>trans</i> -1-[4-(<i>tert</i> -Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-3-[3,5-dicloro-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona		Procedimiento de acoplamiento 2
65	(<i>R</i>)- <i>trans</i> -1-[4-(<i>tert</i> -Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-3-[3,5-dicloro-4'-(tiomorfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona		Procedimiento de acoplamiento 2
66	(<i>R</i>)- <i>trans</i> -1-[4-(<i>tert</i> -Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-3-[3,5-dicloro-4'-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona		Procedimiento de acoplamiento 2
67	(<i>R</i>)- <i>trans</i> -1-[4-(<i>tert</i> -Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-3-[4'-(4- <i>tert</i> -butil-piperazin-1-carbonil)-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona		Procedimiento de acoplamiento 2

Éster *trans*-4-[(R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-ciclohexílico del ácido metanosulfónico

Se disuelve (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona (0,419 g, 0,70 mmol) en 10 ml de diclorometano seco a 0 °C. Se añade trietilamina (0,18 ml, 1,41 mmol) seguido por anhídrido metanosulfónico (0,06 ml, 0,77 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Se inactiva con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto con ácido clorhídrico acuoso 1N, bicarbonato sódico acuoso saturado luego salmuera. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se filtra a través de un lecho corto de sílice recuperando 0,45 g (95%) del compuesto del epígrafe: EM (m/z): 675 (M+).

10 Preparación 69

(R)-3-(2,6-Dicloro-4-hidroxi-bencil)-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona

Se trata una solución de 4-(4-(R)-bencil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-4-oxo-butiraldehído (Preparación 27) (10,4 g, 20 mmol) y 4-aminotetrahidropirano (2 g, 20 mmol) en diclorometano (100 ml) con ácido acético (1 ml, 20 mmol). Se agita la reacción 1 h a temperatura ambiente y luego se añade triacetoxiborohidruro sódico (12,6 g, 60 mmol) y se agita durante otra 4 horas más a temperatura ambiente. Se inactiva con agua y se separa la fase orgánica. Se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos: acetato de etilo proporcionando 4,93 g (57%) de producto deseado: EM (m/z): 434 (M+).

Preparación 70

20 (R)-3-(2,6-Dicloro-4-hidroxi-bencil)-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona

Se hidrogena una solución de (R)-3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-1-(tetrahidropiran-4-il)-pirrolidin-2-ona (4,9 g, 11 mmol) en acetato de etilo (50 ml) con 20% en peso de hidróxido de paladio sobre carbón (0,5 g) y 1 atm de hidrógeno. Se filtra a través de Celite® para separar el catalizador y se concentra a vacío proporcionando 3,8 g (97%) de producto deseado. EM (m/z): 344 (M+).

25 Preparación 71

Éster 3,5-dicloro-4-[(R)-2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico

Se enfría una solución de (R)-3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona (3,8 g, 11 mmol) en piridina (50 ml) hasta 0 °C y se trata con anhídrido trifluoro-metanosulfónico (2,8 ml, 16,6 mmol). Se deja agitar la reacción durante 2 h a temperatura ambiente y luego se inactiva con ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se concentra a vacío proporcionando 4,58 g (87%) de producto deseado: EM (m/z): 475 (M+).

Preparación 72

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

Se trata una solución de éster 3,5-dicloro-4'-[(R)-2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (3,0 g, 6,3 mmol), ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (2,3 g, 13 mmol), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,73 g, 0,63 mmol) en dimetoxietano (40 ml) con carbonato potásico acuoso 2M (9,5 ml). Se calienta la mezcla hasta 80 °C durante la noche. Se enfría hasta temperatura ambiente, se inactiva con ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se purifica el material bruto por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos: acetato de etilo proporcionando 2,56 g (88%) de producto deseado: EM (m/z): 462 (M+).

Preparación 73

Ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico

Se trata una solución de éster metílico del ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico (2,56 g, 5,5 mmol) en metanol (25 ml) con hidróxido sódico acuoso 5N (5,5 ml). Se calienta la reacción hasta 60 °C y se agita durante 1 h. Se enfría hasta temperatura ambiente, se inactiva con ácido clorhídrico 1N y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. El disolvente se elimina a vacío proporcionando 2,48 g (100%) de producto deseado: EM (m/z): 448 (M+).

Preparación 74

50 (R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*trans*-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona

El compuesto del epígrafe se prepara con un rendimiento cuantitativo por el procedimiento de acoplamiento 1 partiendo de ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-2-oxo-*trans*-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico y clorhidrato de 4-difluoropiperidina.

5 Se mezcla ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-2-oxo-*trans*-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico (0,15 g, 0,24 mmol), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,058 g, 0,3 mmol), N-metilmorfolina (0,1 ml, 0,9 mmol), hidroxibenzotriazol (0,041 g, 0,3 mmol) y clorhidrato de 4-difluoropiperidina (0,08 g, 0,49 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml). Se agita la reacción durante 12 horas a temperatura ambiente, luego se inactiva con ácido clorhídrico 1N acuoso y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto con bicarbonato sódico acuoso saturado y luego salmuera. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice recuperando 0,175 g (100%) del compuesto del epígrafe.

Preparación 75

(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*trans*-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona

15 El compuesto del epígrafe se prepara con un 51% de rendimiento por el procedimiento de acoplamiento I partiendo de ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-2-oxo-*trans*-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico y clorhidrato de 4-trifluorometil-piperidina.

20 Se mezclan ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-2-oxo-*trans*-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico (0,94 g, 1,52 mmol), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,358 g, 1,83mmol), N-metilmorfolina (0,50 ml, 4,57 mmol), hidroxibenzotriazol (0,511 g, 1,52 mmol) y clorhidrato de 4-trifluorometil-piperidina (0,466 g, 3,05 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml). Se agita la reacción durante 12 horas a temperatura ambiente, luego se inactiva con ácido clorhídrico 1N acuoso y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto con bicarbonato sódico acuoso saturado luego salmuera. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice recuperando 0,586 g (51%) del compuesto del epígrafe: EM (m/z): 753 (M+).

25 Preparación 76

Sal clorhidrato de 3-[3-cloro-2'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona

30 Se carga un vial con ácido 3'-cloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-2-carboxílico (70 mg, 0,17 mmol), EDCI (65 mg, 0,34 mmol) y HOBt (23 mg, 0,17 mmol). Se disuelve en DMF (0,1 M) y se añade trietilamina (95 ml, 0,68 mmol) y N-metilpiperazina (34 mg, 0,34 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se vierte en agua y se extrae con éter. Se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se purifica sobre gel de sílice. Se disuelve el residuo en cloruro de metileno y se acidifica con HCl 4N en dioxano. Se concentra a vacío lo que proporciona 57 mg (63%) del compuesto del epígrafe: Espectro de masas m/z = 494,3 (M+H-HCl).

Preparación 77

4-Bromo-2-trifluorometoxi-benzaldehído

35 Se añade 4-bromo-1-yodo-2-(trifluorometoxi)benceno (22,04 g, 60 mmol) a un matraz de 3 bocas de 1000 ml equipado con una barra de agitación magnética, termopar, embudo de adición y entrada de N₂ y se reemplaza la atmósfera en el matraz por nitrógeno. Después de añadir THF anhidro (300 ml), se enfría la mezcla hasta -74 °C y se trata gota a gota con una solución de t-butil litio (70 ml de solución 1,7 M, 120 mmol). Se agita la solución resultante durante 90 minutos y luego se trata gota a gota con una solución de N-formil morfolina (14,52 g, 126 mmol) en THF (15 ml). Se agita la mezcla otros 15 minutos a -74 °C y luego se deja calentar hasta 0 °C durante 1 hora. Se inactiva la reacción mediante la adición de ácido cítrico 0,25 M (200 ml) y se extrae con acetato de etilo (1 x 300 ml). Se lava la fase orgánica con solución saturada de cloruro sódico (1 x 200 ml), se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra a través de Celite®, y se concentra hasta un aceite. Se purifica el producto bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos proporcionando 8,24 g (51 %) del producto como cristales blancos. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,32 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H).

Preparación 78

(4-Bromo-2-trifluorometoxi-fenil)-metanol

50 El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente por el procedimiento de la Preparación 4 con un 98 % de rendimiento partiendo de 4-bromo-2-trifluorometoxi-benzaldehído: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,44 (m, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,74 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,79 (t, J = 6,1 Hz, 1H).

Preparación 79

4-Bromo-1-bromometil-2-trifluorometoxi-benceno

Se añaden (4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil)metanol (9,757 g, 36 mmol) y diclorometano (180 ml) a un matraz de 500 ml equipado con una barra de agitación magnética y entrada de N₂. Se enfría la solución hasta 0 °C y luego se trata con trifenilfosfina (11,33 g, 43 mmol) y tetrabromuro de carbono (14,26 g, 43 mmol). Se agita la reacción a 0 °C durante 45 minutos, se calienta hasta temperatura ambiente y se agita una hora más. Se lava la reacción con agua (2 x 180 ml) y solución saturada de cloruro sódico (1 x 180 ml), luego se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Se filtra a través de Celite® y se concentra a vacío hasta sequedad. Se disuelve el residuo en hexanos, se filtra para separar el óxido de trifenilfosfina, y se concentra hasta un aceite incoloro. Se purifica el producto bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos proporcionando 10,5 g (88%) del producto como un aceite incoloro: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,40 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 4,46 (s, 3H).

10 Preparación 80

4-Bromo-1-dibromometil-2-trifluorometil-benceno

Se añade 4-metil-3(trifluorometil)bromo benceno (5,0 g, 20,9 mmol), *N*-bromosuccinimida (9,308 g, 52,3 mmol), peróxido de benzoílo (200 mg, 0,84 mmol), y tetracloruro de carbono (100 ml) a un matraz de 500 ml equipado con una barra de agitación magnética, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno. Se lleva a reflujo la reacción con agitación durante 16 horas y luego se enfría hasta temperatura ambiente. Se concentra la mezcla a vacío hasta un residuo naranja y se añaden hexanos. Se filtra a través de un lecho corto de gel de sílice y se concentra el filtrado a vacío dando 7,6 g (92%) del producto como un sólido blanco: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,80 (dd, 1H, *J* = 1,8 Hz, *J* = 8,6Hz), 7,70 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz), 7,91 (s, 1H).

Preparación 81

20 4-Bromo-2-trifluorometil-benzaldehído

Se combina 4-bromo-1-(dibromometil)-2-(trifluorometil)benceno (6,66 g, 16,8 mmol), nitrato de plata (14,8 g, 87,3 mmol), THF (250 ml), y agua (35 ml) en un matraz de 500 ml equipado con una barra de agitación magnética, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno. Se lleva a reflujo la mezcla mientras se agita durante 2,5 horas luego se enfría hasta temperatura ambiente. Se filtra la reacción a través de Celite®, se añade acetato de etilo (250 ml) y se lava con agua (2 x 200 ml) y luego solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 200 ml). Se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentra hasta un aceite naranja y se purifica el producto bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos, proporcionando 3,46 g (81%) del producto como un aceite transparente: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,35-10,33 (m, 1H), 8,0 (d, 1H, *J* = 8,3Hz), 7,93 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz), 7,86 (dd, 1H, *J* = 1,2Hz, *J* = 8,3Hz).

30 Preparación 82

4-Bromo-1-bromometil-2-trifluorometil-benceno

Se trata una mezcla de 4-bromo-2-(trifluorometil)benzaldehído (6,52 g, 25,8 mmol) y metanol (250 ml) en un matraz de 500 ml con borohidruro sódico (778 mg, 20,6 mmol). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se diluye con acetato de etilo (300 ml). Se lava con agua (2 x 200 ml) y solución saturada de cloruro sódico (1 x 200 ml), luego se seca sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar, se concentra la solución a vacío hasta sequedad. Se añade dimetilformamida (250 ml) al residuo y se enfría en un baño de hielo antes de tratar con tetrabromuro de carbono (12,78 g, 38,5 mmol) y trifenilfosfina (10,11 g, 38,5 mmol) durante 3 horas. Se añade acetato de etilo (300 ml) y se lava con agua (2 x 200 ml) y luego con solución saturada de cloruro sódico (1 x 200 ml). Se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra a vacío. Se purifica el producto bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos, proporcionando 6,02 g (74%) del producto como un aceite transparente: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, 1H, *J* = 1,9Hz), 7,68 (dd, 1H, *J* = 1,9Hz, *J* = 8,3Hz), 7,47 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 4,57 (s, 2H).

Tabla 4: Las Preparaciones de la Tabla 4 se preparan esencialmente por el procedimiento de la Preparación 8 salvo por la sustitución del 2-bromometil-1,3-dicloro-5-metoxi-benceno por el reactivo que se muestra en la columna 3.

Preparación	Nombre químico	Reactivo usado	Datos físicos
83	3-(4-Bromo-2-trifluorometoxi-bencil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona	Preparación 79	EM (m/z): 421 (M+1)
84	3-(4-Bromo-2-trifluorometil-bencil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona	Preparación 82	EM (m/z): 404 (M+1).

45

Preparación 85

Éster metílico del ácido 4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-3'-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico

Se combinan 3-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)bencil)-1-ciclohexilpirrolidin-2-ona (9,68 g, 23,0 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (8,29 g, 46,1 mmol), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) (2,87 g, 3,9 mmol), dioxano (400 ml) y DMSO (8 ml) en un matraz de 1 l equipado con una barra de agitación magnética, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno. Se añade acetato potásico (9,04 g, 92,1 mmol) y se calienta hasta 80 °C mientras se agita durante 2 horas. Se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra a través de gel de sílice y se aclara con acetato de etilo (400 ml). Se lava con agua (2 x 400 ml) y solución saturada de cloruro sódico (1 x 400 ml), luego se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra hasta un aceite. Se purifica el producto bruto por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo 10% a 20% en hexanos proporcionando 9,86 g (90%) del producto como un sólido blanco. EM (m/z): 476 (M+1).

Preparación 86

Éster metílico del ácido 4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-3'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico

El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente por el procedimiento descrito para la Preparación 85 salvo porque se usa 3-(4-bromo-2-trifluorometil-bencil)-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona (Preparación 84). EM (m/z): 460 (M+1).

15 Preparación 87

Ácido 4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-3'-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico

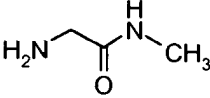
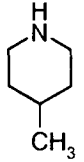
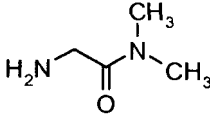
Se combina 4'-((1-ciclohexil-2-oxopirrolidin-3-il)-metil)-3'-(trifluorometoxi)-bifenil-4-carboxilato de metilo (9,15 g, 19,2 mmol), THF (175 ml) y agua (175 ml) en un matraz de 500 ml equipado con una barra de agitación magnética. Mientras se agita en un baño de hielo se trata la mezcla con hidróxido de litio monohidratado (2,42 g, 57,7 mmol). Se agita la reacción durante 30 minutos, se calienta hasta temperatura ambiente y se agita otras 16 horas. Se diluye con acetato de etilo (250 ml) y se lava con agua (250 ml). Se añade ácido clorhídrico (2N) a la fase acuosa hasta que es ácida y luego se extrae con acetato de etilo (2 x 300 ml). Se lavan los extractos con solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 250 ml), se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra proporcionando 6,98 g (79%) del producto como un sólido blanco: EM (m/z): 462 (M+1).

25 Preparación 88

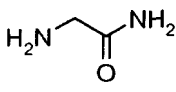
Ácido 4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-3'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico

El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente por el procedimiento descrito para la Preparación 87 salvo porque se usa éster metílico del ácido 4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-3'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico. EM (m/z): 446 (M+1).

30 Tabla 5: Las Preparaciones de la Tabla 5 se preparan esencialmente por el procedimiento de la Preparación 74 salvo por la sustitución de clorhidrato de 4-difluoropiperidina por el reactivo mostrado en la columna 3.

Preparación	Estructura y nombre químico	Reactivo usado	Datos físicos
89	Metilcarbamoilmetil-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-2-oxo- <i>trans</i> -1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico		EM (m/z): 688 (M+)
90	(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4-metilpiperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]- <i>trans</i> -1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona		EM (m/z): 699 (M+)
91	Dimetilcarbamoilmetil-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-2-oxo- <i>trans</i> -1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico		EM (m/z): 702 (M+)

(continuación)

Preparación	Estructura y nombre químico	Reactivo usado	Datos físicos
92	Carbamoilmetil-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-2-oxo- <i>trans</i> -1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico		EM (m/z): 674 (M+)

Preparación 93

5 (R)-*cis*-1-[4-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-3-{3,5-dicloro-4'-[4-(2-fluoroetil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona

El compuesto del epígrafe se prepara por el procedimiento de la Preparación 6a usando ácido 4'-[(R)-*cis*-1-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-3',5'-dicloro-bifenil-4-carboxílico y 1-(2-fluoro-etil)-piperazina.

Preparación 94

10 (R)-3-(4-Benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-*trans*-1-(4-metoxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona

Se suspende hidruro sódico (0,45 g, 11,15 mmol) en 10 ml de dimetilformamida seca a 0 °C. Después de agitar durante 10 minutos, se añade la solución de (R)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-*trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona (2,50 g, 5,58 mmol) en 5 ml de dimetilformamida seca. Se agita la mezcla resultante durante 15 minutos a 0 °C. Se añade yodometano (1,40 ml, 22,32 mmol) y la mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente. Se agita la reacción a temperatura ambiente durante otras 12 horas, luego se inactiva con agua y se filtra el precipitado blanco. Se seca a vacío recuperando 2,59 g del compuesto del epígrafe: EM (m/z): 462 (M+).

Preparación 95

(R)-3-(2,6-Dicloro-4-hidroxi-bencil)-*trans*-1-(4-metoxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona

20 Se agita (R)-3-(4-benciloxi-2,6-dicloro-bencil)-*trans*-1-(4-metoxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona (2,59 g, 5,61 mmol) e hidróxido de paladio (20% sobre carbón) (0,300 g, 10% en peso) en 100 ml de acetato de etilo. Se burbujea hidrógeno gas a través de la solución mientras se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agita la mezcla bajo la atmósfera de hidrógeno gas durante 5 horas. Se filtra a través de Celite® y se concentra a vacío recuperando 2,08 g del compuesto del epígrafe (99%). EM (m/z): 372 (M+).

Preparación 96

25 Éster 3,5-dicloro-4'-[(R)-*trans*-1-(4-metoxi-ciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico

30 Se disuelve (R)-3-(2,6-dicloro-4-hidroxi-bencil)-*trans*-1-(4-metoxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona (2,08 g, 5,63 mmol) en 15 ml de piridina seca a 0 °C. Se añade anhídrido trifluoro-metanosulfónico (1,42 ml, 8,45 mmol) gota a gota. Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se inactiva con HCl 1N y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto con HCl 1N, bicarbonato sódico acuoso saturado y luego salmuera. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida recuperando 2,134 g (76%) del compuesto del epígrafe: EM (m/z): 504 (M+).

Preparación 97

Éster metílico del ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-*trans*-1-(4-metoxi-ciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico

35 Se mezclan éster 3,5-dicloro-4'-[(R)-*trans*-1-(4-metoxi-ciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-fenílico del ácido trifluoro-metanosulfónico (2,134 g, 4,24 mmol), ácido (4-metoxicarbonilfenil)borónico (0,926 g, 5,09 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,490 g, 0,42 mmol) y 6,36 ml de solución 2M de K₂CO₃ en DME (10 ml). Se agita durante 12 horas a 80 °C. Se inactiva la reacción con agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto con salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio. Se purifica por cromatografía ultrarrápida recuperando 1,68 g (81%) del compuesto del epígrafe: EM (m/z): 490 (M+).

Preparación 98

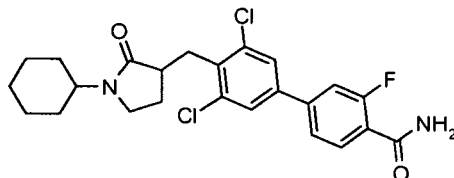
Ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-*trans*-1-(4-metoxi-ciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico

Se combinan éster metílico del ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-*trans*-1-(4-metoxi-ciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-

bifenil-4-carboxílico (1,60 g, 3,3 mmol), MeOH (15 ml) y solución 1N de NaOH (15 ml). Se agita durante 3 horas a 70 °C. Se concentra a vacío y se inactiva con HCl 1N. Se filtra el precipitado blanco y se aclara el sólido con agua. Se seca a vacío recuperando 1,32 g (86%) del compuesto del epígrafe: EM (m/z): 476 (M+).

Ejemplo 1

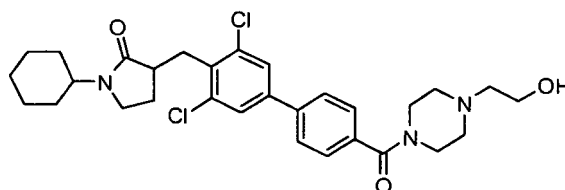
- 5 Amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-3-fluoro-bifenil-4-carboxílico



- 10 Se añade carbonato potásico (83 mg, 0,6 mmol) y peróxido de hidrógeno (30% en agua, 0,5 ml) a una solución de la Preparación 13 (3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-3-fluoro-bifenil-4-carbonitrilo) (88 mg, 0,2 mmol) en DMSO (3 ml). Se agita la reacción a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se repartiente acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Se separa la fase orgánica, se lava tres veces con agua (15 ml de cada uno) luego salmuera (15 ml). Después de secar la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano 1:1 proporcionando el compuesto del epígrafe: EM (m/z): 463 (M+).

Ejemplo 2

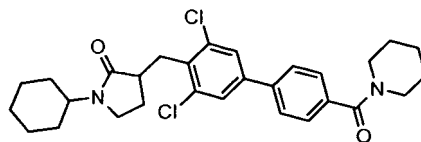
- 15 Sal clorhidrato de 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona



- 20 Se combinan la Preparación 10 (éster 3,5-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-fenílico del ácido trifluorometanosulfónico) (250 mg, 0,53 mmol), anhídrido 4-clorocarbonilfenilborónico (263 mg, 0,53 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (61 mg, 0,053 mmol) y se purga con nitrógeno. Se añade 2-(piperazin-1-il)etanol (0,32 ml, 2,6 mmol) seguido rápidamente por dimetoxietano (5 ml) y carbonato sódico 2M (1 ml) y se calienta hasta 80 °C durante 1 hora. Se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte en hidróxido sódico 1N. Se extrae con acetato de etilo y se lava la fase orgánica dos veces con agua, seguido por salmuera. Se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío. Se purifica en columna SCX (se carga y se lava con metanol, se eluye con amoníaco 2M en metanol). Se disuelve el aceite resultante en cloruro de metileno. Se añade ácido clorhídrico 2M en éter (1 ml) y se concentra a vacío. Se vuelve a disolver en una pequeña cantidad de cloruro de metileno y se añade gota a gota a éter agitado intensamente. Se filtra el precipitado y se seca en estufa de vacío proporcionando 231 mg (74%) del compuesto del epígrafe: EM (m/z): 558 (M+).

Ejemplo 3

- 1-Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona

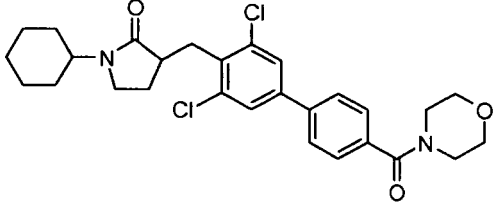
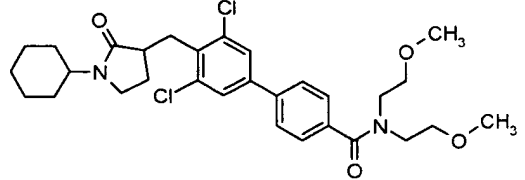
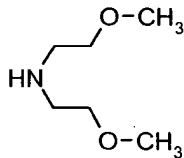


30

Acoplamiento: Procedimiento 1

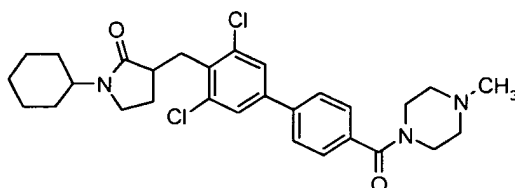
- 35 Se disuelve ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico (0,200 g, 0,448 mmol) en diclorometano (5 ml) y se añade piperidina (50 mg., 0,582 mmol) así como diisopropiletilamina (0,26 ml, 1,48 mmol) bajo atmósfera inerte. Se enfría la reacción en baño de aceite (0 °C) y se añade clorhidrato de (N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) (0,112 g, 0,582 mmol). Se deja que la reacción aumente hasta temperatura ambiente durante 2 horas, se diluye con diclorometano (50 ml) y se lava con hidróxido sódico 1,0 N (30 ml) y salmuera (30 ml). Se recoge la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra bajo presión reducida. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice obteniendo 109 mg (47%) del producto como un sólido blanquecino: EM (m/z): 513 (M+).

Tabla 6: Los Ejemplos de la Tabla 6 se pueden preparar esencialmente como se describe por el procedimiento de acoplamiento 1 en el Ejemplo 3 salvo porque la amina se reemplaza por la amina que se indica.

Ejemplo	Estructura y nombre	Amina	Espectro de masas
4	 <p>1-Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>	Morfolina	EM (m/z) 515 (M+)
5	 <p>Bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico</p>		EM (m/z) 561 (M+)

Preparación 6a

1-Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona

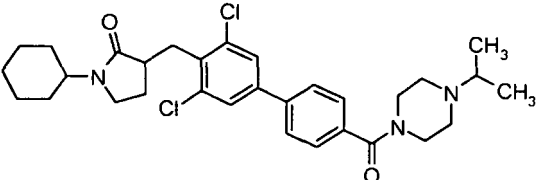
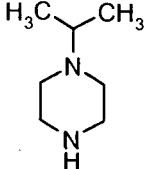


5

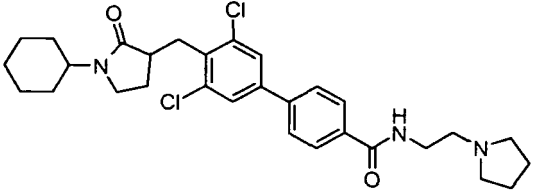
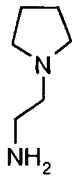
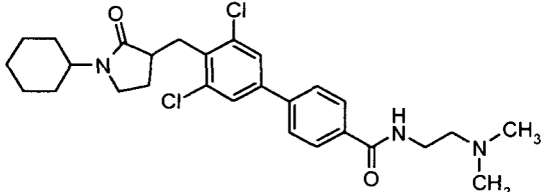
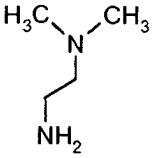
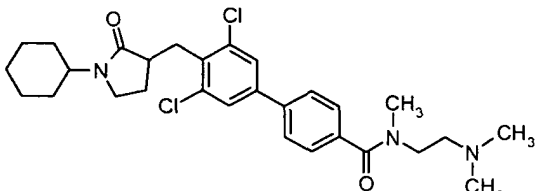
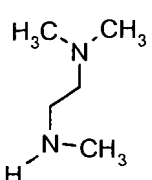
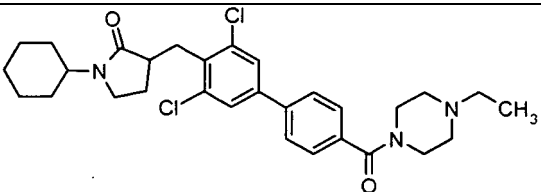
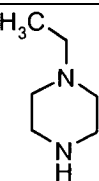
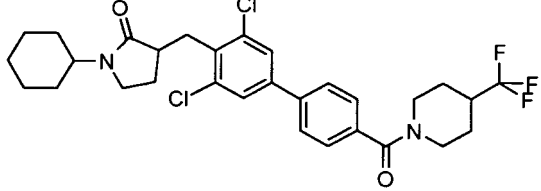
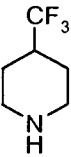
Procedimiento de acoplamiento 2

Se disuelve ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico (10 g, 22,40 mmol) en diclorometano (100 ml) y se añade 1,1'-carbonil-diimidazol (3,81 g, 23,5 mmol). Se agita bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente 1 hora y luego se añade N-metilpiperazina (2,36 g, 23,5 mmol). Se agita 1 hora, se diluye la reacción con agua, se separan las fases luego se lava secuencialmente con hidróxido sódico 1,0 N, agua y salmuera. Se recoge la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra bajo presión reducida. Se purifica por cromatografía ultrarrápida usando metanol al 5% en diclorometano recuperando 10,8 g (78%) del producto como un sólido blanco: EM (m/z): 528 (M+).

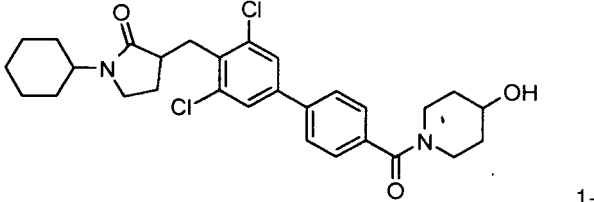
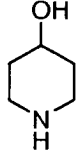
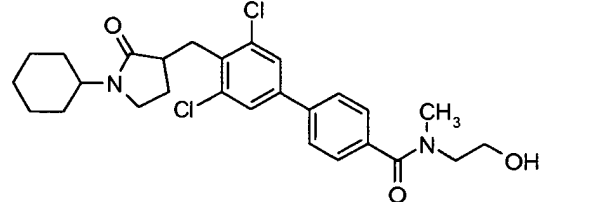
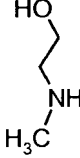
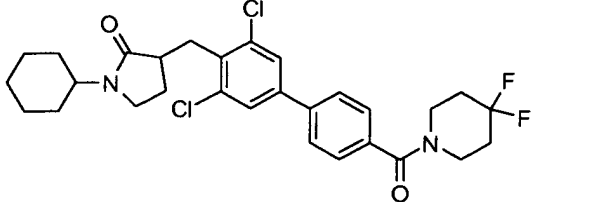
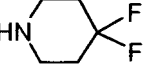
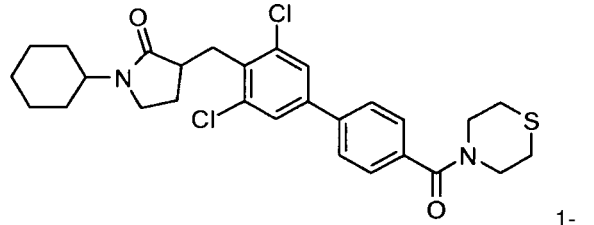
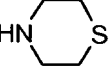
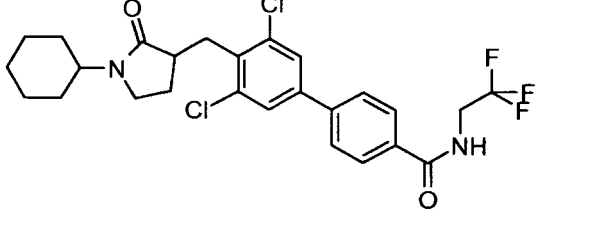
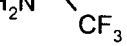
Tabla 7: Los Ejemplos o Preparaciones de la Tabla 7 se pueden preparar esencialmente como se describe por el procedimiento de acoplamiento 2 en la Preparación 6a salvo porque la amina se reemplaza por la amina que se indica.

Ejemplo o Preparación	Estructura y nombre	Amina	Espectro de masas
7	 <p>1-Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 556 (M+)

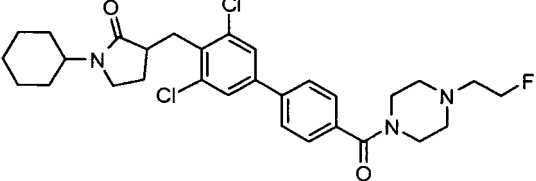
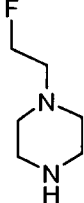
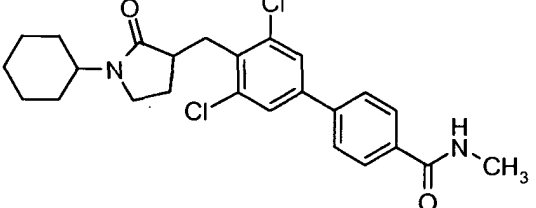
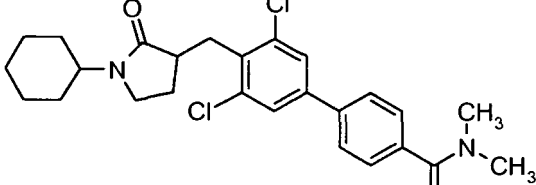
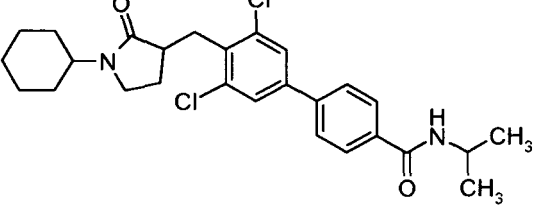
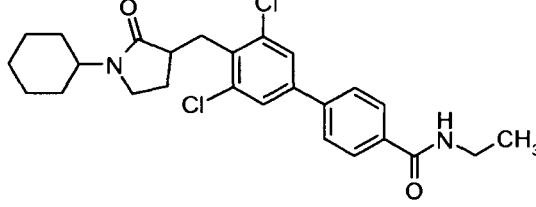
(continuación)

Ejemplo o Preparación	Estructura y nombre	Amina	Espectro de masas
Preparación 8a	 <p>(2-Pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico</p>		EM (m/z) 542 (M+)
9	 <p>(2-Dimetilamino-etil)amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico</p>		EM (m/z) 516 (M+)
10	 <p>(2-Dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico</p>		EM (m/z) 530 (M+)
Preparación 11a	 <p>Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 542 (M+)
12	 <p>1-Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 581 (M+)

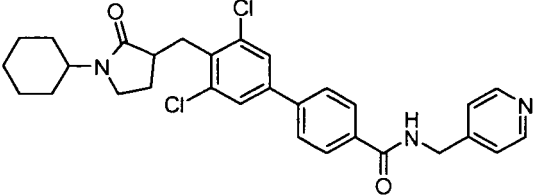
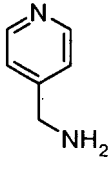
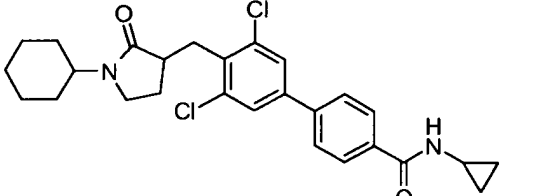
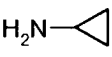
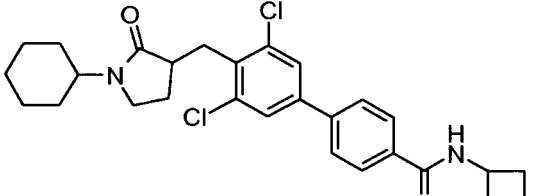
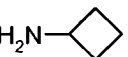
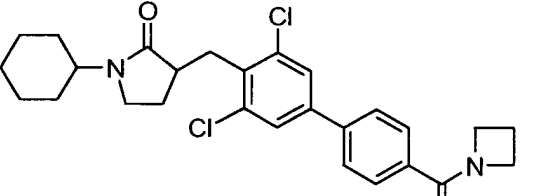

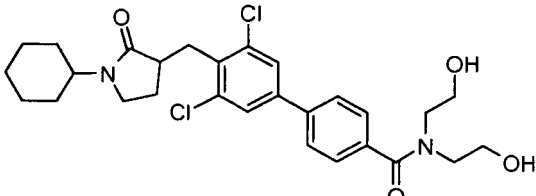
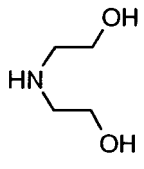
(continuación)

Ejemplo o Preparación	Estructura y nombre	Amina	Espectro de masas
13	 <p>Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 529 (M+)
14	 <p>(2-Hidroxi-etil)-metil-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico</p>		EM (m/z) 503 (M+)
Preparación 15a	 <p>1-Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 549 (M+)
16	 <p>Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(tiomorfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 531 (M+)
17	 <p>(2,2,2-Trifluoro-etil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxopirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico</p>		EM (m/z) 527 (M+)

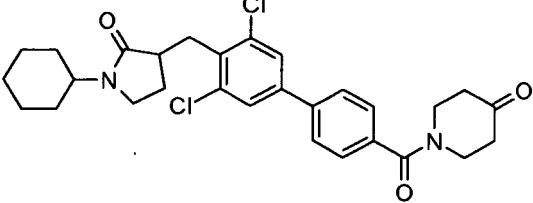
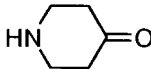
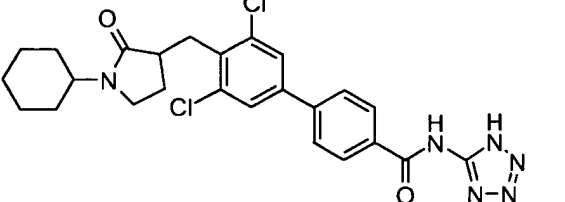
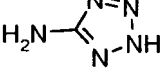
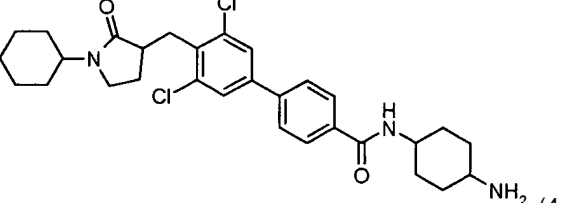
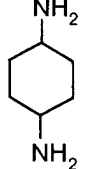
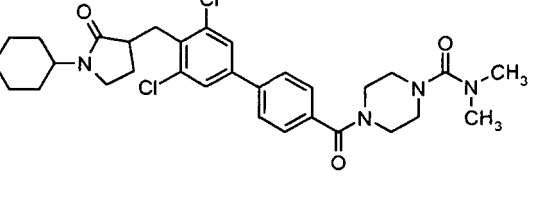
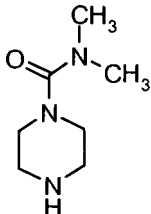
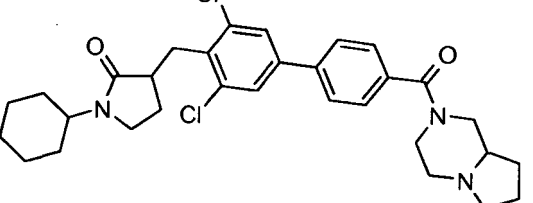
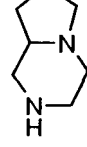
(continuación)

Ejemplo o Preparación	Estructura y nombre	Amina	Espectro de masas
18	 <p>1-Ciclohexil-3-(3,5-dicloro-4'-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil)-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 560 (M+)
19	 <p>Metilamida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)- bifenil-4-carboxílico</p>	NH ₂ CH ₃	EM (m/z) 459 (M+)
20	 <p>Dimetilamida del ácido 3',5'-Dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)- bifenil-4-carboxílico</p>	NH(CH ₃) ₂	EM (m/z) 475 (M+)
21	 <p>Isopropilamida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)- bifenil-4-carboxílico</p>	NH ₂ CH(CH ₃) ₂	EM (m/z) 487 (M+)
22	 <p>Etilamida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)- bifenil-4-carboxílico</p>	NH ₂ CH ₂ CH ₃	EM (m/z) 473 (M+)

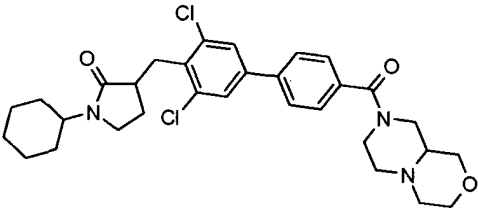
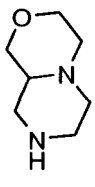
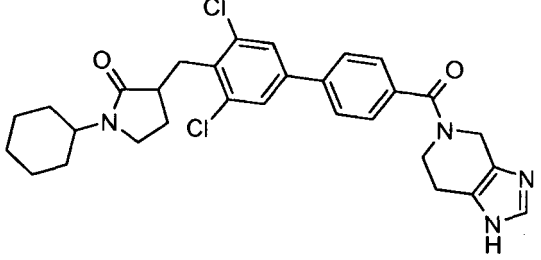
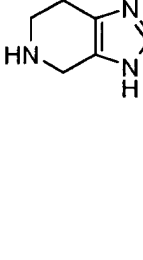
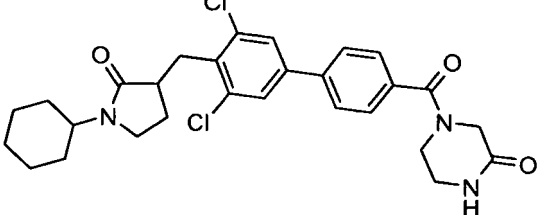
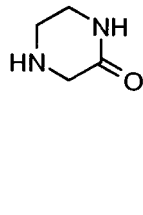
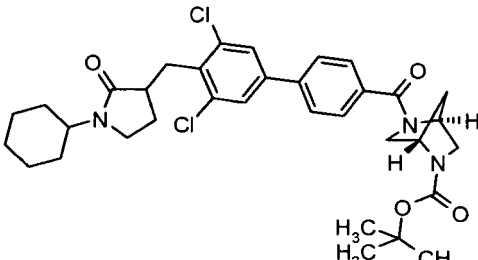
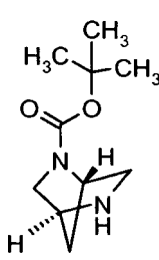
(continuación)

Ejemplo o Preparación	Estructura y nombre	Amina	Espectro de masas
23	 <p>(Piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)- bifenil-4-carboxílico</p>		EM (m/z) 536 (M+)
24	 <p>Ciclopropilamida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)- bifenil-4-carboxílico</p>		EM (m/z) 485 (M+)
25	 <p>Ciclobutilamida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico</p>		EM (m/z) 501 (M+)
26	 <p>3-[4'-(Azetidín-1-carbonil)-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil]-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 485 (M+)
27	 <p>Bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)- bifenil-4-carboxílico</p>		EM (m/z) 533 (M+)

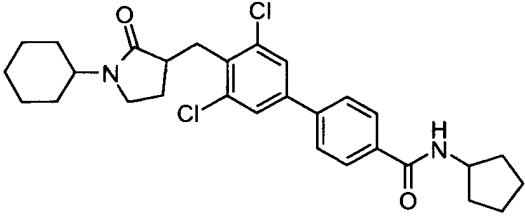
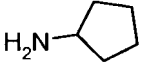
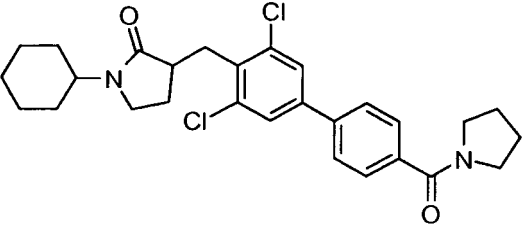

(continuación)

Ejemplo o Preparación	Estructura y nombre	Amina	Espectro de masas
28	 <p>1-[3',5'-Dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-piperidin-4-ona</p>		EM (m/z) 527 (M+)
Preparación 29a	 <p>(2H-Tetrazol-5-il)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico</p>		EM (m/z) 513 (M+)
30	 <p>(4-Amino-ciclohexil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico</p>		EM (m/z) 542 (M+)
31	 <p>Dimetilamida del ácido 4-[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-piperazin-1-carboxílico</p>		EM (m/z) 585 (M+)
32	 <p>1-Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(hexahidropirrolo[1,2a]pirazin-2-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 554 (M+)

(continuación)

Ejemplo o Preparación	Estructura y nombre	Amina	Espectro de masas
33	 <p>1-Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(hexahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 570 (M+)
34	 <p>Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 551 (M+)
35	 <p>1-Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(hexahidro-pirrolo[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 528 (M+)
36	 <p>Éster terc-butílico del ácido 5-[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico</p>		EM (m/z) 626 (M+)

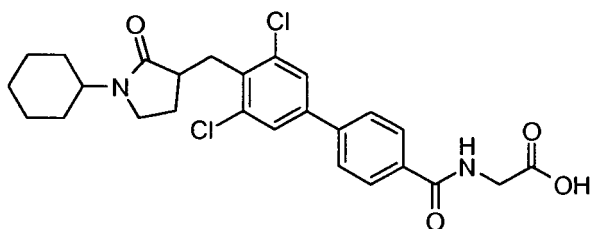
(continuación)

Ejemplo o Preparación	Estructura y nombre	Amina	Espectro de masas
Preparación 37a	 <p>Ácido ciclopentil 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico</p>		EM (m/z) 513 (M+)
38	 <p>1-Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 499 (M+)

- 5 Procedimiento alternativo para preparar el Ejemplo 7 y la sal clorhidrato del mismo: Se coloca ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico (2,277 g, 5,1 mmol) en diclorometano seco (50 ml) y se añade cloruro de oxalilo (647 mg, 5,1 mmol), y se agita durante una hora. Se concentra dando cloruro de 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-ácido. Se disuelve en THF (20 ml) y se añade 1-metilpiperazina (1,2 g, 12,4 mmol) y se agita durante 16 horas. Se añade diclorometano y se lava con NaOH 1M y agua. Se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se disuelve en diclorometano (10 ml) y se añade HCl en éter (2M, 1 ml) y se concentra dando 67 mg (36%) del compuesto del epígrafe como un sólido castaño. Espectro de masas (IQPA) m/z = 556,2 (M+H).

Ejemplo 39

Ácido {[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-amino}-acético



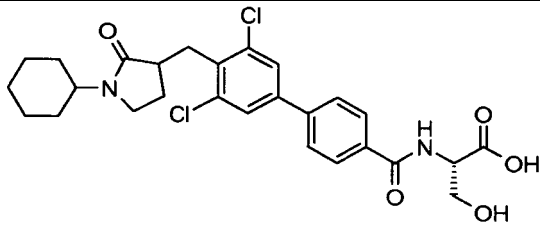
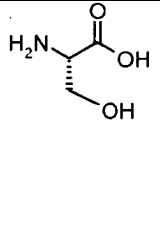
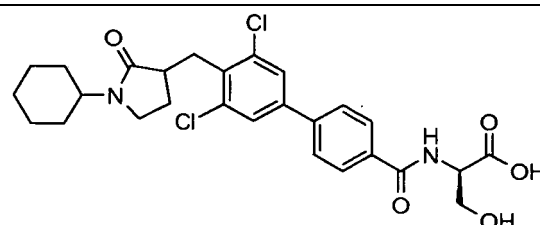
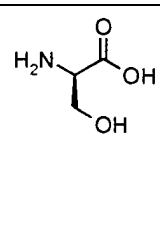
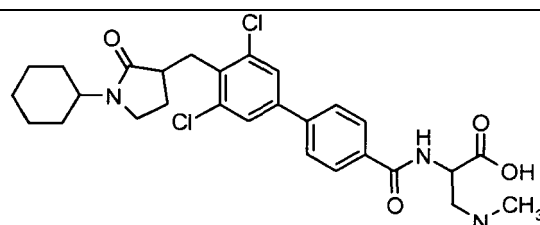
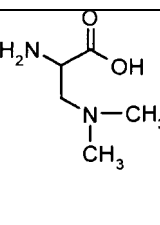
15 Procedimiento de acoplamiento 3

- Se suspende ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico (0,25 g, ,56 mmol) y N-hidroxisuccinimida (0,078 g, ,67 mmol) en dioxano anhidro (5 ml). Se agita a temperatura ambiente y se añade N,N'-diclohexilcarbodiimida (0,138 g, ,67 mmol) disuelta en dioxano anhidro (5 ml), gota a gota, durante 20 minutos. Se agita la reacción durante la noche. Se separa el precipitado blanco (urea) por filtración y se lava con dioxano frío (10 ml).

- Se añade glicina (0,057 g, 0,75 mmol) y bicarbonato sódico (0,063 g, 0,75 mmol) a la solución (10 ml, 0,56 mmol). Se agita la reacción sellada, a temperatura ambiente durante la noche. Se concentra el volumen de la mezcla de reacción a 2/3 bajo vacío reducido, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado a 0 °C y se recoge el sólido blanco resultante por filtración. Se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con gradiente 5% de isopropanol/93% de diclorometano/2% de ácido acético hasta 20% de isopropanol/78% de diclorometano/2% de ácido acético

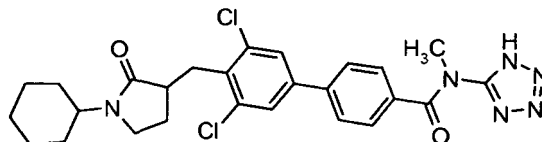
recuperando 0,097 g (35%) de producto como un sólido blanco: EM (m/z): 503 (M+).

Tabla 8: Los Ejemplos de la Tabla 8 se pueden preparar esencialmente como se describe por el procedimiento de acoplamiento 3 en el Ejemplo 39 salvo porque la amina se reemplaza por la amina que se indica.

Ejemplo	Estructura y nombre	Amina	Espectro de masas
40	 <p>Ácido (S)-2-[[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-amino]-3-hidroxi-propiónico</p>		EM (m/z) 533 (M+)
41	 <p>Ácido (R)-2-[[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-amino]-3-hidroxi-propiónico</p>		EM (m/z) 533 (M+)
42	 <p>Ácido 2-[[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-amino]-3-dimetilamino-propiónico</p>		EM (m/z) 560 (M+)

Ejemplo 43

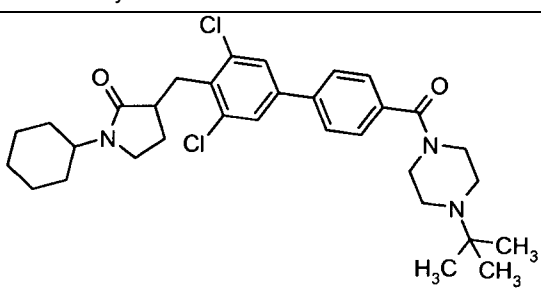
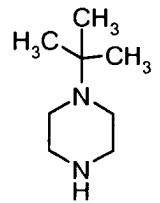
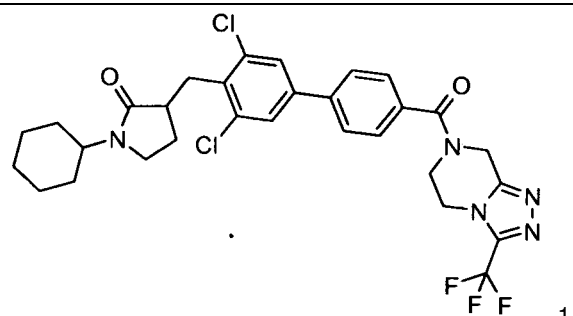
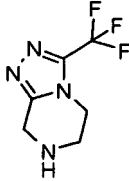
- 5 Metil-(1H-tetrazol-5-il)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico



Procedimiento de acoplamiento 4

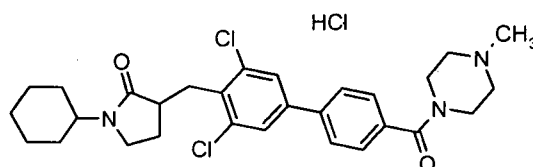
- 10 Se trata una solución de ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico (0,50 g, 1,12 mmol) en diclorometano (15 ml) con 3 gotas de dimetilformamida y luego cloruro de oxalilo (0,14 g, 1,14 mmol) y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añade esta solución gota a gota a otra solución de metil-(1H-tetrazol-5-il)-amina [Fennegan, W.G. et. al., JOC, 1953, 18, 770] (0,166 g, 1,67 mmol), trietilamina (0,34 g, 3,36 mmol) y DMAP (0,014 g, 0,114 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C. Se calienta la reacción hasta temperatura ambiente y se agita durante 16 horas bajo N₂. Se inactiva la reacción con ácido clorhídrico 1 N, se diluye con agua y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se purifica el producto bruto por HPLC
- 15 proporcionando 188 mg (32%) del compuesto del epígrafe: EM (m/z): 527 (M+).

Tabla 9: Los Ejemplos de la Tabla 9 se pueden preparar esencialmente como se describe por el procedimiento de acoplamiento 4 en el Ejemplo 43 salvo porque la amina se reemplaza por la amina que se indica.

Ejemplo	Estructura y nombre	Amina	Espectro de masas
44	 <p>3-[4'-(4-tert-Butil-piperazin-1-carbonil)-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil]-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 570 (M+)
45	 <p>Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 620 (M+)

Ejemplo 46

Clorhidrato de 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona



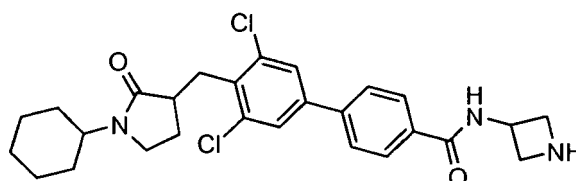
5

Se disuelven 10,6 g (20,07 mmol) de 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona racémica en diclorometano (~20 ml) y, mientras se agita rápidamente, se añaden lentamente 21 ml de ácido clorhídrico 1N en éter dietílico. Se agita rápidamente durante ~15 minutos, se filtra y se aclara el sólido con éter dietílico. El secado a vacío proporciona 11,2 g (100%) de un sólido blanco: EM (m/z): 528.

- 10 Procedimiento alternativo para preparar el Ejemplo 46: Usando el procedimiento para sintetizar la Preparación 76 y usando reactivos ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico (350 mg, 0,78 mmol) y N-metil piperazina (157 mg, 1,6 mmol) se proporcionan 103 mg (23%) del compuesto del epígrafe: Espectro de masas (IQPA) m/z = 528,2 (M+H-HCl).

Ejemplo 47

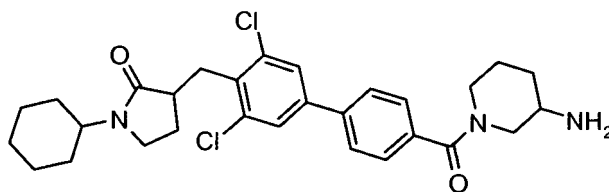
- 15 Azetidín-3-ilamida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico



Se disuelve ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico racémico (0,200 g, 0,448 mmol) en diclorometano (5 ml) y se añade 1,1'-carbonil-diimidazol (0,110 g, 0,670 mmol). Se agita bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente y se verifica el progreso de la reacción por TLC. Se añade éster terc-butílico del ácido 3-amino-azetidín-1-carboxílico (0,093 g, 0,538 mmol) y se continúa agitando, verificando el progreso por CL/EM. Una vez que el material se ha consumido totalmente, se diluye la reacción con diclorometano (50 ml) y se lava con hidróxido sódico 1,0 N (30 ml) luego salmuera (30 ml). Se recoge la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en dioxano (20 ml), se añade ácido clorhídrico 4 N -dioxano (10 ml) y se agita ½ hora obteniendo un residuo oleoso en el recipiente de reacción. Se concentra y luego se diluye con diclorometano (100 ml). Se inactiva con solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), se seca la fase orgánica de sulfato de magnesio y se concentra hasta una espuma. Se purifica por cromatografía ultrarrápida, se eluye con gradiente de 100% de diclorometano hasta 10% de amoníaco metanol/90% de diclorometano obteniendo 0,014 g (7,6%) de una espuma blanca: EM (m/z): 500 (M+).

Ejemplo 48

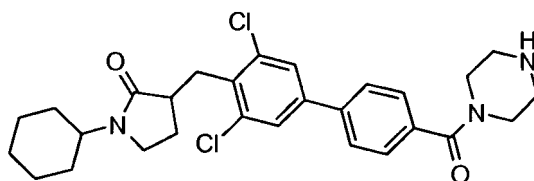
(3-Amino-ciclohexil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico



Se disuelve ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico racémico (1,00 eq.) en diclorometano (5-10 ml) y se añade 1,1'-carbonil-diimidazol (1,50 eq.). Se agita bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente y se verifica el progreso de la reacción por TLC. Se añade éster terc-butílico del ácido (3-amino-ciclohexil)-carbámico (1,05-2,0 eq.) y se continúa agitando, verificando el progreso por CL/EM. Una vez que el material de partida se ha consumido totalmente, se diluye la reacción con diclorometano (50 ml) y se lava con hidróxido sódico 1,0 N (30 ml) y salmuera (30 ml). Se recoge la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra bajo presión reducida. Se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de 100% de diclorometano hasta 10% de amoníaco metanol/90% de diclorometano recuperando éster terc-butílico del ácido {1-[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-piperidin-3-il}-carbámico. Se disuelve el éster terc-butílico del ácido {1-[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-piperidin-3-il}-carbámico (0,40, 0,65mmol) en dioxano (20 ml), se añade ácido clorhídrico 4 N-dioxano (10 ml) y se agita 30 minutos. Se concentra a vacío, se diluye en diclorometano (100 ml) y se añade bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio y se concentra hasta una espuma: EM (m/z): 528 (M+).

Ejemplo 49

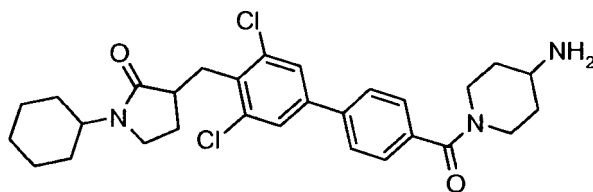
1-Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona



Se disuelve éster terc-butílico del ácido 4-[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-piperazin-1-carboxílico racémico (0,843 g, 1,37 mmol) en diclorometano (25 ml) y se enfría en baño de hielo hasta 0 °C mientras se agita bajo una atmósfera inerte. Se añade trietilsilano (0,5 ml) y ácido trifluoroacético (5,0 ml) a la mezcla y se deja que la temperatura ascienda hasta temperatura ambiente. Se controla la reacción por TLC. Una vez que el material de partida se consume, se diluye la reacción con diclorometano y se inactiva con bicarbonato sódico saturado. Se recoge la fase orgánica y el extracto de la fase acuosa con diclorometano (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se seca sobre sulfato de magnesio. Se extrae el material deseado con medio ácido unido a resina (SCX) obteniendo 0,656 g (93%) de sólido blanco: EM (m/z): 514,0 (M+1).

Ejemplo 50

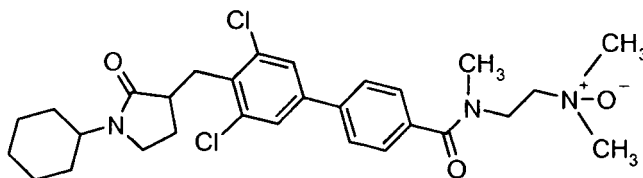
(4-Amino-ciclohexil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3'-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico



5 Se disuelve éster terc-butílico del ácido 1-[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-piperidin-4-il}-carbámico racémico (1,21 g, 1,92 mmol) en diclorometano (25 ml) y se enfría en un baño de hielo (0 °C) mientras se agita bajo atmósfera inerte. Se añade trietilsilano (0,5 ml) y ácido trifluoroacético (5,0 ml) a la mezcla y se deja que la temperatura ascienda hasta temperatura ambiente. Una vez que el material de partida se consume, se diluye la reacción con diclorometano y se inactiva con bicarbonato sódico acuoso saturado. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se seca sobre sulfato de magnesio. Se extrae el material deseado con medio ácido unido a resina (SCX) obteniendo 0,945 g (93%) de una espuma (93%): EM (m/z) 528 (M+).

10 Ejemplo 51

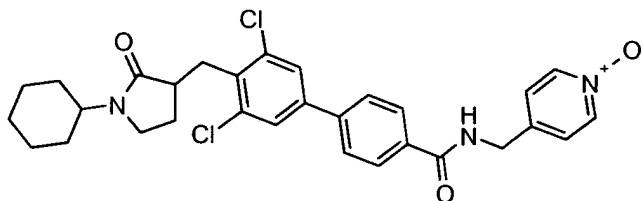
N-óxido de (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico



15 Se disuelve (2-dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico racémica (0,097 g, 0,183 mmol) en diclorometano (5 ml) bajo atmósfera de argón. Se añade ácido 3-cloroperoxi-benzoico (0,045 g, 0,200 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentra bajo presión reducida y purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente (100%) diclorometano hasta 25% de metanol/ 75% de diclorometano obteniendo 0,086 g (87%) de un sólido blanco: EM (m/z): 546 (M+).

Ejemplo 52

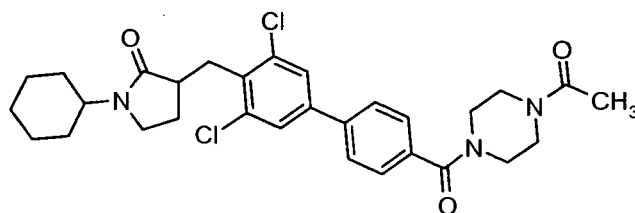
20 (1-Oxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico



25 Se disuelve (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico racémica (0,100 g, 0,186 mmol) en diclorometano (5 ml) bajo atmósfera de argón. Se añade ácido 3-cloroperoxi-benzoico (0,055 g, 0,233 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentra bajo presión reducida. Se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de 100% de diclorometano hasta 25% de metanol/diclorometano obteniendo 0,089 g (86%) de producto como un sólido blanco: EM (m/z): 552 (M+).

Ejemplo 53

3-[4'-(4-Acetil-piperazin-1-carbonil)-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil]-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona

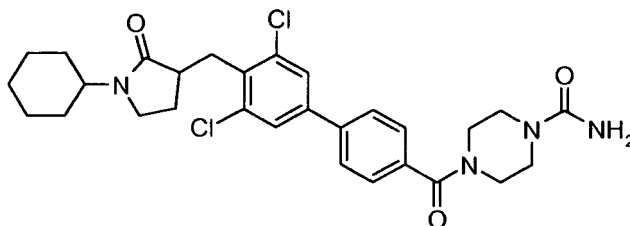


30

- 5 Se disuelve 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona racémica (0,082 g, 0,158 mmol) en diclorometano (5 ml), se añade solución 1,0 N de hidróxido sódico (0,5 ml) y cloruro de acetilo (0,020 ml, 0,281 mmol). Se agita la mezcla sellada durante la noche a temperatura ambiente. Se diluye la reacción con diclorometano (20 ml) y se lava con hidróxido sódico 1,0 N (10 ml) y luego salmuera (5 ml). Se recoge la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra bajo presión reducida. Se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente (100%) de diclorometano hasta 5% de amoníaco metanol/95% de diclorometano obteniendo 0,065 g (74%) de producto como una espuma blanca: EM (m/z): 556 (M+).

Ejemplo 54

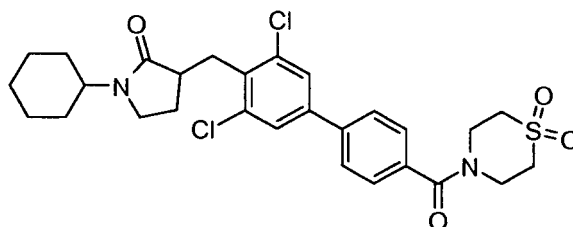
Amida del ácido 4-[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-piperazin-1-carboxílico



- 10 Se disuelve éster terc-butílico del ácido 4-[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-piperazin-1-carboxílico racémico (0,40, 0,65 mmol) en dioxano (20 ml), se añade ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 ml) y se agita 30 minutos obteniendo un residuo naranja en el recipiente de reacción. Se concentra a vacío, se diluye el residuo con agua (10 ml) y se añade cianato potásico (0,55 g, 0,68 mmol). Se agita la reacción a temperatura ambiente obteniendo un precipitado blanco. Se separa el sólido por filtración y se lava con agua. Se disuelve el sólido en diclorometano y se concentra a vacío proporcionando una espuma transparente. Se usa medio ácido en fase sólida unido a resina (SCX) para separar el material de partida residual y se obtienen 0,168 g (46%) de producto como un sólido blanco: EM (m/z): 557 (M+).

Ejemplo 55

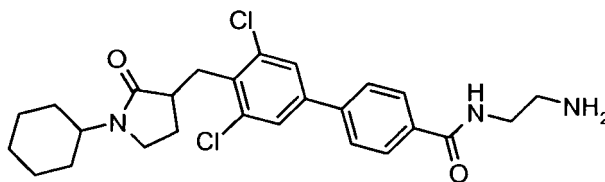
- 20 1-Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(1,1-dioxo-1-lambda*6*-tiomorfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona



- 25 Se disuelve 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(tiomorfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona racémica (0,185 g, 0,349 mmol) en THF (10 ml) y se añade ácido meta-cloro-perbenzoico (0,135 g, 0,785 mmol). Se añade más ácido meta-cloro-perbenzoico según se necesite para llevar la reacción hasta su finalización. Se diluye la reacción con acetato de etilo, se lava dos veces con hidróxido sódico 1,0 N, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida proporcionando una espuma blanca. Se purifica el material bruto por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de 100% de diclorometano hasta 10% de isopropanol/diclorometano obteniendo 0,21 g (94%) de producto como una espuma blanca: EM (m/z): 563 (M+).

Ejemplo 56

- 30 (2-Amino-etil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico

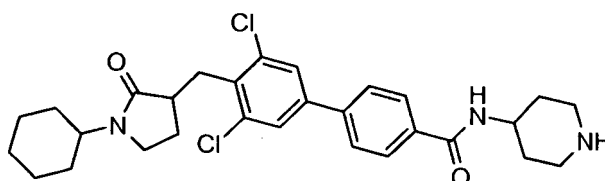


- 35 Se disuelve ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico racémico (0,200 g, 0,448 mmol) en diclorometano (5 ml) y se añade 1,1'-carbonil-diimidazol (0,125 g, 0,760 mmol). Se agita la mezcla bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente y se verifica el progreso de la reacción por TLC. Se añade N-(2-aminoetil) carbamato de terc-butilo (0,140 ml, 0,896 mmol) y se continúa agitando, verificando el progreso por

CL/EM. Una vez que el material de partida se ha consumido totalmente, se diluye la reacción con diclorometano (50 ml) y se lava con hidróxido sódico 1,0 N (30 ml) luego salmuera (30 ml). Se recoge la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra bajo presión reducida. Se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente diclorometano hasta 10% de amoníaco metanol/90% de diclorometano. Se disuelve el material recuperado (0,40, 0,65mmol) en dioxano (20 ml), se añade ácido clorhídrico 4 N - dioxano (10 ml) y se agita 30 minutos obteniendo un residuo oleoso en el recipiente de reacción. Se concentra la mezcla a vacío luego se diluye con diclorometano (100 ml). Se inactiva con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml), se separan las fases, se seca la fase orgánica con sulfato de magnesio y se concentra hasta 0,155 g (71%) de producto como una espuma blanca: EM (m/z): 490 (M+2).

10 Ejemplo 57

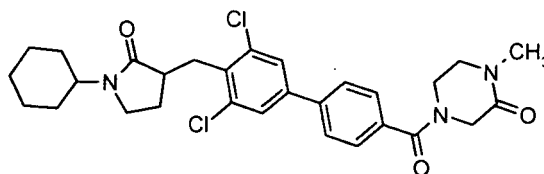
Piperidin-4-ilamida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico



Se disuelve ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico racémico (0,200 g, 0,448 mmol) en diclorometano (5 ml) y se añade 1,1'-carbonil-diimidazol (0,125 g, 0,760 mmol). Se agita bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente y se verifica el progreso de la reacción por TLC. Se añade éster terc-butílico del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (0,180 g, 0,90 mmol) y se continúa agitando hasta que el material de partida se ha consumido totalmente. Se diluye la reacción con diclorometano (50 ml) y se lava con hidróxido sódico 1,0 N (30 ml) luego salmuera (30 ml). Se recoge la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentra bajo presión reducida. Se purifica por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente (0-100%) de diclorometano hasta 15% de amoníaco metanol/85% de diclorometano. Después de concentrar, se disuelve el éster terc-butílico del ácido 4-[[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-amino]-piperidin-1-carboxílico en dioxano (20 ml), se añade ácido clorhídrico 4 N -dioxano (10 ml) y se agita ½ hora obteniendo un residuo oleoso en el recipiente de reacción. Se concentra la mezcla a vacío y luego se diluye en diclorometano (100 ml). Se inactiva con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml), se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra obteniendo 0,195g (82%) de una espuma amarilla: EM (m/z): 530 (M+2).

Ejemplo 58

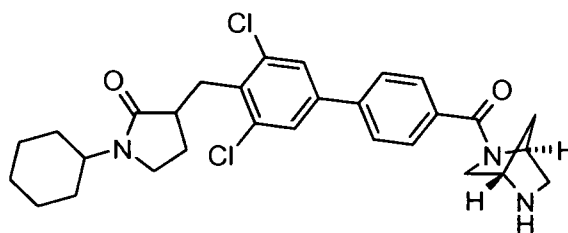
4-[3',5'-Dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-1-metil-piperazin-2-ona



Se trata una solución de 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona racémica (0,245 g, 0,46 mmol) en dimetilformamida (6 ml) con hidruro sódico al 60% (0,037 g, 0,93 mmol) y se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se enfría la reacción hasta 0 °C, se trata con yodometano (0,25 g, 1,76 mmol) y luego se agita a temperatura ambiente durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se inactiva la reacción con ácido clorhídrico 1N, se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 0 hasta 10% de metanol en diclorometano proporcionando producto. Se vuelve a cristalizar en acetona/éter dietílico proporcionando 81 mg (32%) del compuesto del epígrafe: EM (m/z) 542 (M+).

Preparación 59a

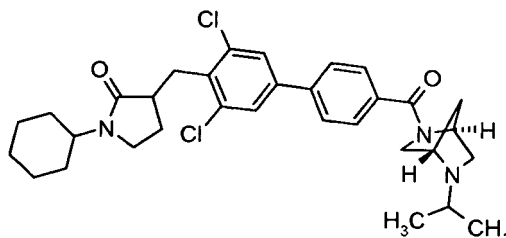
1-Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona



- 5 Se disuelve éster terc-butílico del ácido 5-[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico quiral (0,119 g, 0,19 mmol) en diclorometano (3 ml), se trata con ácido trifluoroacético (1 ml) y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El disolvente se elimina a vacío, se disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava con bicarbonato sódico acuoso saturado y luego agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se concentra a vacío y se purifica el producto bruto por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 0 hasta 10% de metanol en diclorometano proporcionando 100 mg (100%) del compuesto del epígrafe: EM (m/z): 526 (M+).

Ejemplo 60

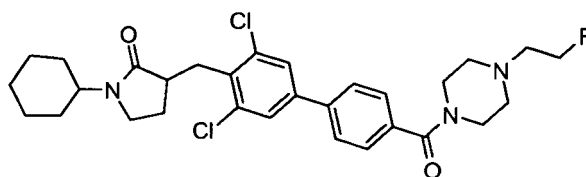
- 10 1-Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-((1S,4S)-5-isopropil-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona



- 15 Se trata una solución de 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona quiral (0,096 g, 0,18 mmol) en metanol (3 ml) y acetona (0,105 g, 1,81 mmol) con cianoborohidruro sódico (0,055 g, 0,88 mmol) y luego ácido acético (0,057 g, 0,94 mmol). Se agita la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, se diluye con acetato de etilo y se lava con bicarbonato sódico saturado y luego agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se purifica el producto bruto por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 0 hasta 10% de metanol en diclorometano proporcionando 71 mg (68%) del compuesto del epígrafe: EM (m/z): 568 (M+).

20 Preparación 61 a y Ejemplo 62

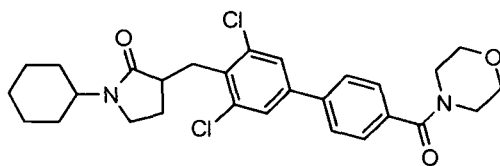
1-Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona



- 25 Se trata una solución de 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona (0,67 g, 1,30 mmol) en dimetilformamida (7 ml) con 1-bromo-2-fluoroetano (0,99 g, 7,80 mmol) y se calienta hasta 55 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Se enfría la reacción, se diluye con acetato de etilo y se lava con bicarbonato sódico acuoso saturado y luego agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se purifica el producto bruto por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de 0 hasta 10% de metanol en diclorometano proporcionando 0,47 g (64%) del compuesto del epígrafe en su forma racémica. Se separan en los enantiómeros por HPLC quiral (columna Chiralpak AD 8 x 33 cm, isocrática etanol 3A:acetonitrilo 90:10 con 0,2% de dimetiletilamina, 400 ml/min, UV 300 nm) proporcionando 286 mg de Isómero 1 (>99% ee) y 283 mg de Isómero 2 (98,9% ee): EM (m/z): 560. Se verifica la pureza de cada isómero usando HPLC quiral (columna Chiralpak AD-H 4,6 x 150 mm, isocrática etanol 3A:acetonitrilo con 0,2% de dimetiletilamina 90:10, 0,6 ml/minutos, 270 nm). Preparación 61a: El Isómero 1 eluye a 8,2 minutos Ejemplo 62: El Isómero 2 eluye a 12,6 minutos.

Ejemplos 63 y 64

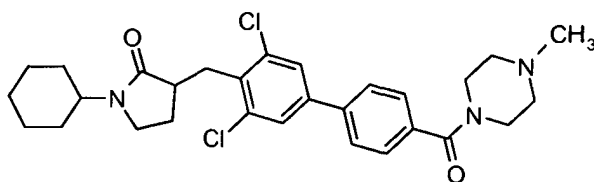
- 35 1-Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona



5 Se separan 1,2 g del compuesto racémico del epígrafe (Ejemplo 4) en sus enantiómeros por HPLC quiral (columna Chiralpak AD 8 x 33 cm, isocrática etanol 3A:acetonitrilo con 0,2% de dimetiletilamina 90:10, 400 ml/minutos, UV 300 nM) proporcionando 528 mg del enantiómero 1 (98,8% ee) y 560 mg del enantiómero 2 (98,7% ee): EM (m/z): 515 (M +). Se verifica la pureza de cada isómero por HPLC quiral (columna Chiralpak AD-H 4,6 x 150 mm, isocrática etanol 3A:acetonitrilo con 0,2% de dimetiletilamina 90:10, 0,6 ml/minutos, 270 nM). Ejemplo 63 El Isómero 1 eluye a 8,5 minutos, Ejemplo 64 El Isómero 2 eluye a 11,7 minutos.

Ejemplos 65 y 66

Clorhidrato de 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona



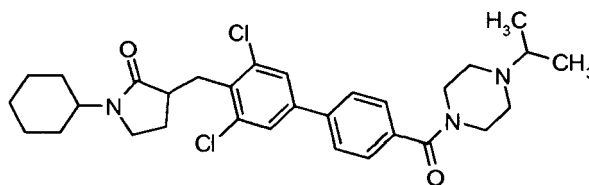
10 Se separan 5,5 g de la sal clorhidrato del compuesto racémico (Ejemplo 46) en los enantiómeros por HPLC quiral (columna Chiralpak AD 8 x 33 cm, isocrática etanol 3A:acetonitrilo con 0,2% de dimetiletilamina 90:10, 400 ml/minutos, UV 300 nM) proporcionando 2,57 g del enantiómero 1 (>99% ee) y 2,85 g del enantiómero 2 (99% ee): EM (m/z): 528 (M +). Se verifica la pureza usando HPLC quiral (columna Chiralpak AD-H 4,6 x 150 mm, isocrática etanol 3A:acetonitrilo con 0,2% de dimetiletilamina 90:10, 0,6 ml/minutos, 270 nM).

Ejemplo 65 El Isómero 1 eluye a 8,8 minutos.

Ejemplo 66 El Isómero 2 eluye a 13,5 minutos.

Ejemplos 67 y 68

Clorhidrato de 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona



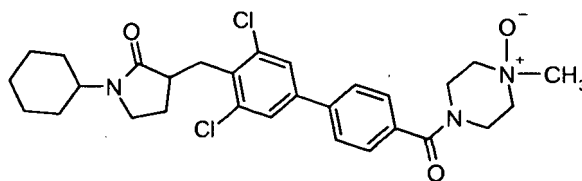
20 Se separan 8,06 g de de la sal clorhidrato del compuesto racémico en sus enantiómeros por HPLC quiral (columna Chiralpak AD-H 4,6 x 150 mm, isocrática etanol 3A:acetonitrilo con 0,2% de dimetiletilamina 90:10, 0,6 ml/minutos, 270 nM UV) proporcionando 2,56 g del enantiómero 1 (>94% ee) y 3,6 g del enantiómero 2 (99% ee): EM (m/z): 556 (M +). Se verifica la pureza usando HPLC quiral (columna Chiralpak AD-H 4,6 x 150 mm, isocrática etanol 3A:acetonitrilo con 0,2% de dimetiletilamina 90:10, 0,6 ml/minutos, 270 nM). El Isómero 1 eluye a 6,6 minutos. El Isómero 2 eluye a 8,9 minutos. Se convierte cada isómero en su sal clorhidrato disolviendo en EtOH, tratando con un equivalente de cloruro de acetilo y concentrando hasta sequedad a vacío.

El Ejemplo 67 es la sal HCl del Isómero 1.

El Ejemplo 68 es la sal HCl del Isómero 2.

30 Ejemplo 69

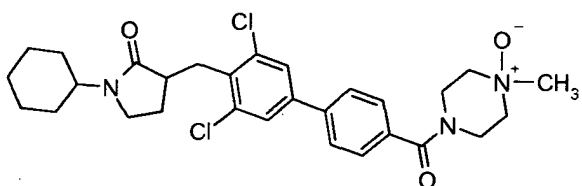
1-Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-metil-4-oxi-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona



El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 51 con un 56% de rendimiento partiendo de 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona racémica: EM (m/z): 544 (M+).

5 Ejemplo 70

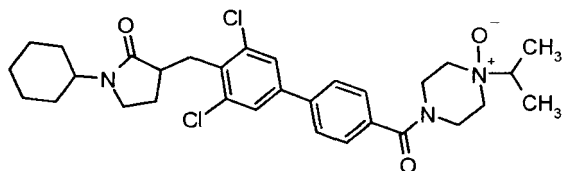
1-Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-metil-4-oxi-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona



10 El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 51 con un 95% de rendimiento partiendo de 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona (Isómero 2, Ejemplo 66): EM (m/z): 544 (M+).

Ejemplo 71

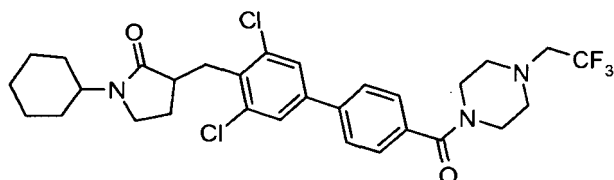
1-Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-isopropil-4-oxi-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona



15 El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente por el procedimiento del Ejemplo 51 partiendo de 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona racémica (Ejemplo 7): EM (m/z): 572 (M+).

Ejemplo 72

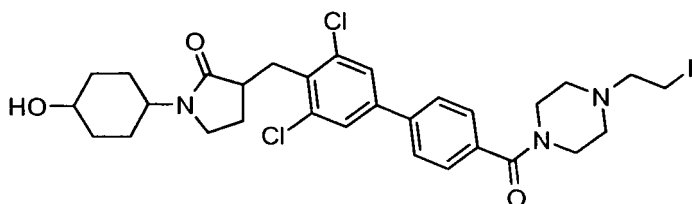
1-Ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona



20 Se trata una solución de 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona (0,182 g, 0,35 mmol) y N,N-diisopropil etil amina (0,32 g, 2,47 mmol) en THF (10 ml) con éster 2,2,2-trifluoroetílico del ácido trifluorometano sulfónico (0,41 g, 1,77 mmol) y se calienta hasta reflujo durante 3 horas bajo N₂. Se añade más N,N-diisopropil etil amina (0,13 g, 1,03 mmol) y éster 2,2,2-trifluoroetílico del ácido trifluorometanosulfónico (0,24 g, 1,03 mmol) y se continúa calentando a reflujo durante 2 horas más. Se enfría la reacción hasta temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava con bicarbonato sódico saturado y luego agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se purifica el producto bruto por HPLC de fase inversa proporcionando 91 mg (43%) del compuesto del epígrafe: EM (m/z): 596 (M+).

Ejemplo 73

3-[3,5-Dicloro-4'-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-*cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona sal clorhidrato



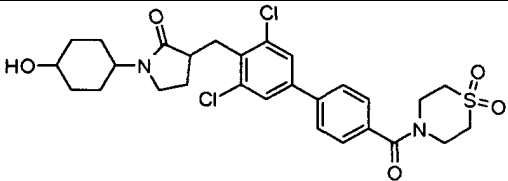
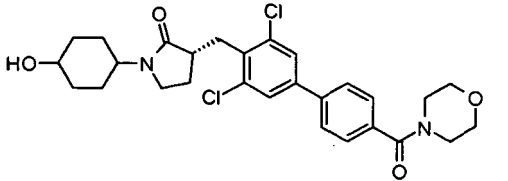
Procedimiento de desprotección 1:

- 5 Se agita una mezcla de 3-[3,5-dicloro-4'-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-*cis*-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona (26,2 g, 35,75 mmol), 100 ml de tetrahidrofurano y 71,5 ml de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M a temperatura ambiente durante la noche. Se concentra a vacío y se diluye con 500 ml de bicarbonato sódico saturado, 500 ml de agua, 250 ml de hexanos y 250 ml de acetato de etilo. Después de separar las fases, se lava la fase orgánica con 300 ml de bicarbonato saturado: agua 1:1, 250 ml de agua y luego 100 ml de salmuera. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra hasta 20,5 g de una espuma. Se disuelve en una mezcla de 100 ml de etanol:acetato de etilo 3:1, y se trata con 45 ml de ácido clorhídrico 1N en éter. Se concentra a vacío y se diluye con 150 ml de acetato de etilo. Se filtra el sólido y se seca a vacío 1 hora. Se mezcla con 150 ml de acetato de etilo, se lava y se filtra obteniendo un sólido blanco. Se seca durante 72 horas a 35-37 °C a vacío recuperando 19,2 g (87%) de producto: EM (m/z): 576 (M+).

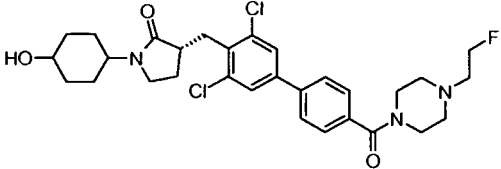
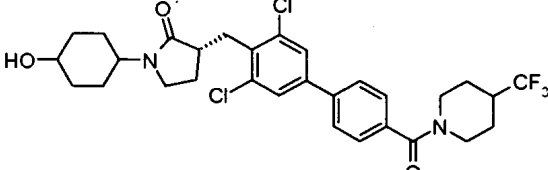
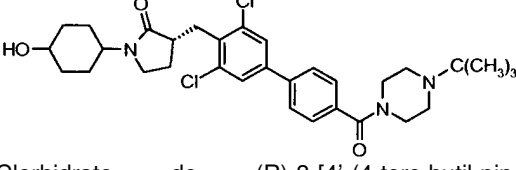
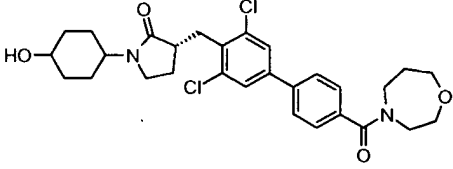
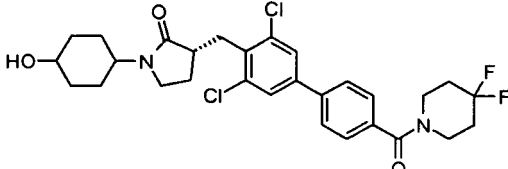
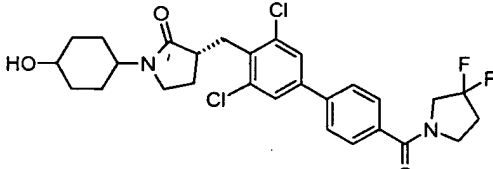
15 Procedimiento de desprotección 2:

- De forma alternativa, se mezclan 250 mg de *cis*-1-[4-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-3-[3,5-dicloro-4'-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona con 15 ml de metanol y 0,8 ml de ácido clorhídrico 1N. A continuación, se calienta hasta 40 °C 4 horas. Se concentra hasta sequedad a vacío y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice usando metanol al 10% en cloroformo recuperando 105 mg de sólido. Opcionalmente, para preparar la sal HCl se disuelve en 20 ml de diclorometano y se añade 1 equivalente de ácido clorhídrico 1 N en éter dietílico. Se concentra hasta sequedad a vacío: EM (m/z): 576 (M+).

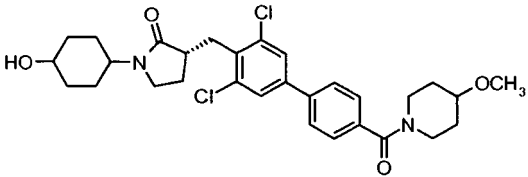
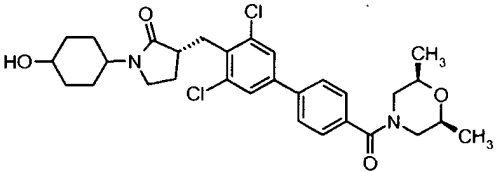
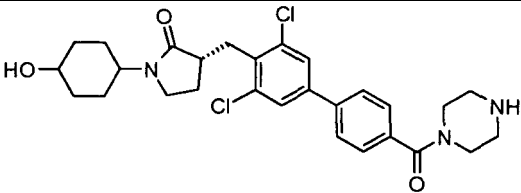
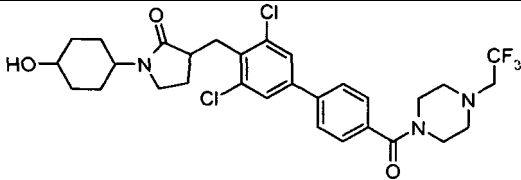
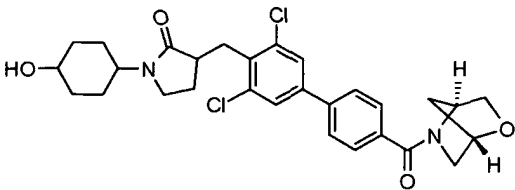
Tabla 10: Los Ejemplos de la Tabla 10 se pueden preparar esencialmente como se describe por el Procedimiento de desprotección 2 en el Ejemplo 73 salvo porque la Preparación que se desprotege está indicada en la columna 3.

Ejemplo	Nombre químico	Preparación que se desprotege	Datos
74	 <p>3-[3,5-Dicloro-4'-(1,1-dioxo-1-lambda*6*-tiomorfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-<i>cis</i>-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona</p>	61	EM (m/z) 579 (M+)
75	 <p>(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-<i>cis</i>-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona</p>	50	EM (m/z) 531 (M+)

(continuación)

Ejemplo	Nombre químico	Preparación que se desprotege	Datos
76	 <p>Clorhidrato de (R)-3-{3,5-dicloro-4'-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-<i>cis</i>-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona</p>	48	EM (m/z) 576 (M+)
77	 <p>(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-<i>cis</i>-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona</p>	51	EM (m/z) 597 (M+)
78	 <p>Clorhidrato de (R)-3-[4'-(4-terc-butil-piperazin-1-carbonil)-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil]-<i>cis</i>-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona</p>	52	EM (m/z) 586 (M+)
79	 <p>(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-([1,4]oxazepan-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-<i>cis</i>-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona</p>	53	EM (m/z) 545 (M+)
80	 <p>(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-<i>cis</i>-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona</p>	54	EM (m/z) 565 (M+)
81	 <p>(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-<i>cis</i>-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona</p>	55	EM (m/z) 551 (M+)

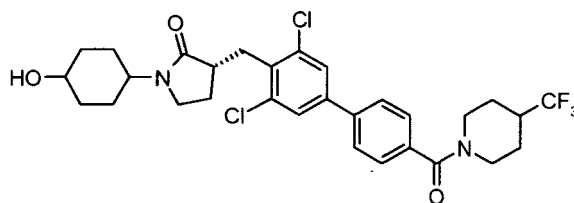
(continuación)

Ejemplo	Nombre químico	Preparación que se desprotege	Datos
82	 <p>(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4-metoxi-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-<i>cis</i>-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona</p>	56	EM (m/z) 559 (M+)
83	 <p>(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(2,6-<i>cis</i>-dimetil-morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-<i>cis</i>-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona</p>	57	EM (m/z) 559 (M+)
84	 <p>Clorhidrato de (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-<i>cis</i>-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona</p>	58	EM (m/z) 530 (M+)
85	 <p>(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-<i>cis</i>-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona</p>	59	EM (m/z) 612 (M+)
86	 <p>(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]heptano-5-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-<i>cis</i>-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona</p>	60	EM (m/z) 543 (M+)

Los Ejemplos 76, 78 y 84 son sales HCl.

Ejemplo 87

- 5 (R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona



El compuesto del epígrafe se prepara usando el Procedimiento de desprotección 1 que se ha descrito en el Ejemplo 73 y usando la Preparación 62 para desproteger. EM (m/z) 596 (M+).

- 5 Se trata una solución de 3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-trans-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona (0,548 g, 0,78 mmol) en 15 ml tetrahidrofurano seco con una solución en tetrahidrofurano 1M de fluoruro de tetrabutilamonio (1,55 ml, 1,55 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se inactiva la reacción con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra hasta sequedad a vacío. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice recuperando 0,448 g (97%) del compuesto del epígrafe: EM (m/z): 596 (M+).
- 10

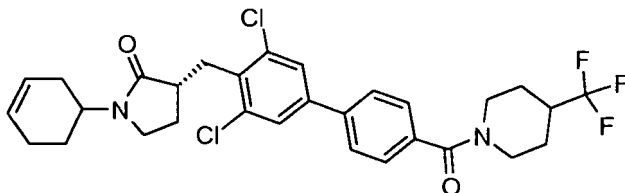
Tabla 11: Los Ejemplos de la Tabla 11 se pueden preparar esencialmente como se describe por el Procedimiento de desprotección 2 en Ejemplo 73 salvo porque la Preparación que se desprotege está indicada en la columna 3.

Ejemplo	Nombre químico	Preparación que se desprotege	Datos físicos
88	 (R)-3-[3,5-Dicloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]- <i>trans</i> -1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona	63	EM (m/z) 612 (M+)
89	 (R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]- <i>trans</i> -1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona	64	EM (m/z) 531 (M+)
90	 Clorhidrato de (R)-3-[3,5-dicloro-4'-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]- <i>trans</i> -1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona	66	EM (m/z) 576 (M+)
91	 Clorhidrato de (R)-3-[4'-(4-terc-butil-piperazin-1-carbonil)-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil]- <i>trans</i> -1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona	67	EM (m/z) 586 (M+)

Los Ejemplos 90 y 91 son sales HCl.

Ejemplo 92

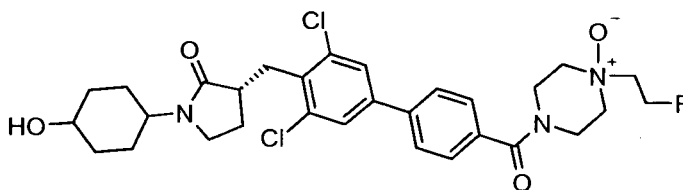
(R)-1-Ciclohex-3-enil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona



- 5 Se disuelve fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (0,436 g, 1,36 mmol) en 5 ml de acetonitrilo. Se añade agua (0,05 ml, 2,72 mmol) y se agita durante 10 minutos. Se añade éster *trans*-4-[(R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]-ciclohexílico del ácido metanosulfónico (0,458 g, 0,68 mmol). Se agita a 80 °C durante 12 horas. Se inactiva con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto con salmuera. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica por cromatografía sobre gel de sílice recuperando 0,036 g (9%) del compuesto del epígrafe: EM (m/z): 579 (M+).

Ejemplo 93

(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-[4-(2-fluoro-etil)-4-oxi-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-*cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona

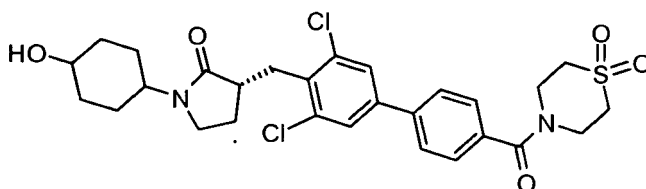


- 15 Se añade (R)-*cis*-1-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-3-[3,5-dicloro-4'-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona (Preparación 93) (0,193 g, 0,28 mmol) a 10 ml de diclorometano seco, se enfría en un baño de hielo y se trata con ácido *m*-cloroperóxibenzoico (0,075 g de 77%, calidad comercial, 0,335 mmol). Se agita durante 30 minutos y se concentra la reacción hasta sequedad. Se purifica sobre sílice con metanol al 10% en cloroformo proporcionando 0,171 g de (R)-1-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-3-[3,5-dicloro-4'-[4-(2-fluoro-etil)-4-oxi-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona: EM (m/e): 707 (M+1).

- 20 Se disuelve la (R)-1-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-3-[3,5-dicloro-4'-[4-(2-fluoro-etil)-4-oxi-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona en 15 ml de etanol y se trata con solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico. Se calienta la reacción durante la noche a 40 °C, luego se concentra a vacío proporcionando un rendimiento cuantitativo del compuesto del epígrafe: EM (m/z): 592 (M+).

Ejemplo 94

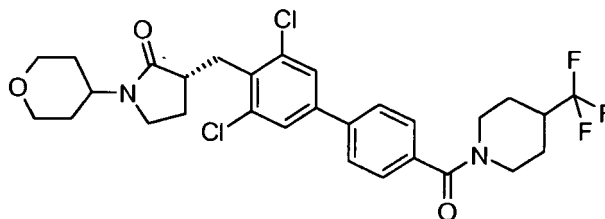
(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(1,1-dioxo-1-lambda*6*-tiomorfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona



- 30 Se disuelve (R)-*trans*-1-[4-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclohexil]-3-[3,5-dicloro-4'-(tiomorfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona (Preparación 65) (0,366 g, 0,55 mmol) en 25 ml de metanol y se enfría en un baño de hielo. Se trata la solución con peroximonosulfato potásico (0,694 g, 1,13 mmol) disuelto en 5 ml de agua. Se agita la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se calienta hasta 45 °C durante 2 horas. El disolvente se elimina a vacío, se diluye con agua y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se reúnen y se seca sobre sulfato de magnesio. Se concentra a vacío proporcionando un rendimiento cuantitativo de producto: EM (m/z): 579 (M+).

Ejemplo 95

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

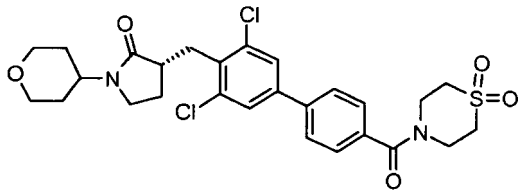
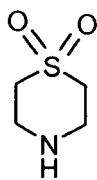
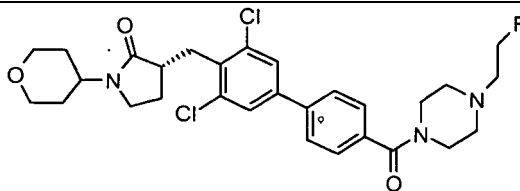
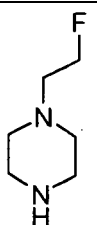
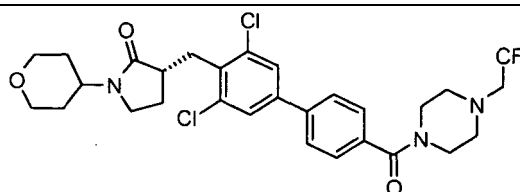
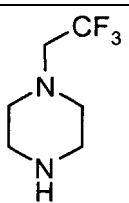
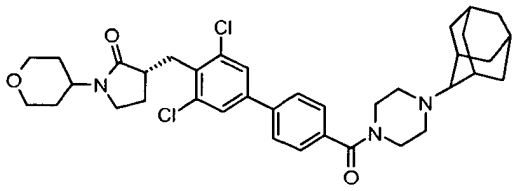
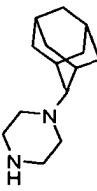
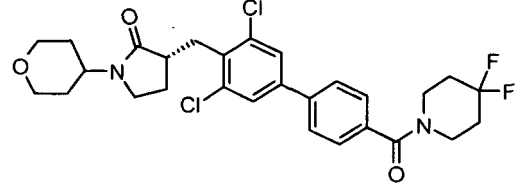
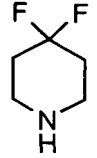


- 5 Se trata una solución de ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-2-oxo-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico (0,25 g, 0,56 mmol), clorhidrato de 4-(trifluorometil)piperidina (0,13 g, 0,67 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,23 g, 0,67 mmol) y 4-metilmorfolina (0,18 ml, 1,67 mmol) en diclorometano (10 ml) con clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (0,13 g, 0,67 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. Se inactiva la reacción con ácido clorhídrico 1N y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. Se purifica el material bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexanos: acetato de etilo proporcionando 0,23 g (72%) de producto deseado: EM (m/z): 583 (M+).
- 10

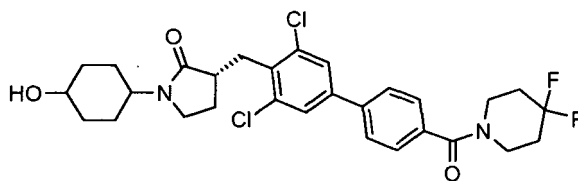
Tabla 12: Los Ejemplos de la Tabla 12 se pueden preparar esencialmente como se describe en el Ejemplo 95 salvo porque la amina se reemplaza por la amina que se indica.

Ejemplo	Nombre químico	Amina	Datos físicos
96	<p>(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 530 (M+)
97	<p>(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 558 (M+)
98	<p>(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 517 (M+)

(continuación)

Ejemplo	Nombre químico	Amina	Datos físicos
99	 <p>(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(1,1-dioxo-116-tiomorfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 565 (M+)
100	 <p>(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 562 (M+)
101	 <p>(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 598 (M+)
102	 <p>(R)-3-[4'-(4-Adamantan-2-il-piperazin-1-carbonil)-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 650 (M+)
103	 <p>(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z) 551 (M+)

Ejemplo 1045 (R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona



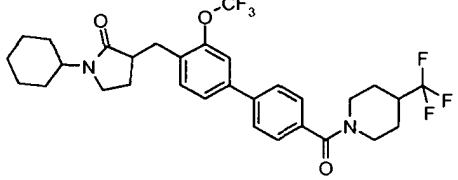
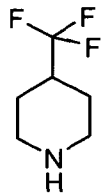
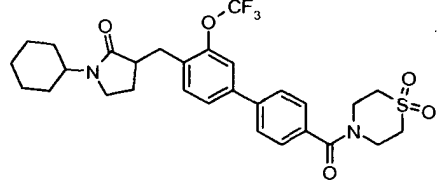
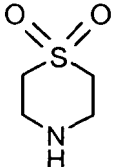
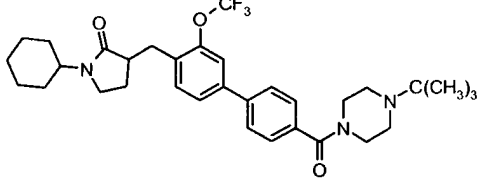
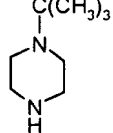
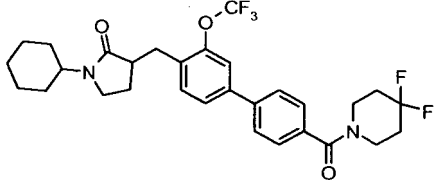
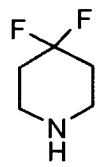
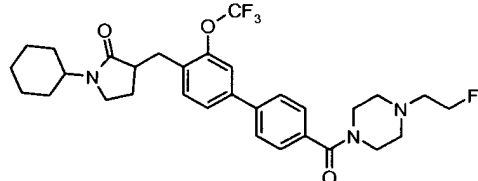
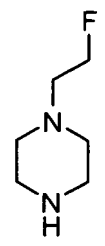
El compuesto del epígrafe se prepara con un 97% de rendimiento por el procedimiento de desprotección 1 partiendo de (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*trans*-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona.

- 5 Se trata una solución de (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*trans*-1-(4-triisopropilsilaniloxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona (0,175 g, 0,24 mmol) en 15 ml tetrahidrofurano seco con una solución en tetrahidrofurano 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio (0,7 ml, 0,7 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se inactiva la reacción con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra hasta sequedad a vacío. Se purifica el residuo por cromatografía sobre gel de sílice recuperando 0,097 g (71%) del compuesto del epígrafe: EM (m/z): 565 (M+).

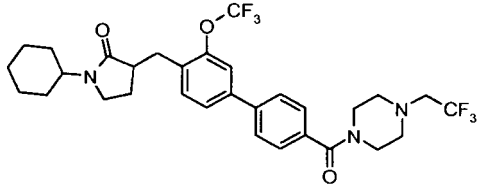
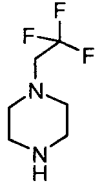
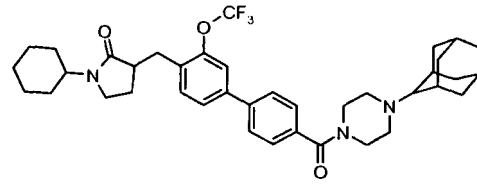
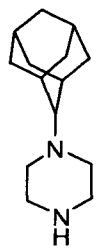
Tabla 13: Los Ejemplos de la Tabla 13 se pueden preparar esencialmente como se describe en el Ejemplo 3 salvo porque se usa ácido 4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-3'-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico (Preparación 87) y se reemplaza la amina por la amina que se indica.

Ejemplo	Estructura y Nombre químico	Amina	Datos físicos
105	<p>1-Ciclohexil-3-[4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/e): 544 (M+1)
106	<p>1-Ciclohexil-3-[4'-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z): 572 (M+1)
107	<p>1-Ciclohexil-3-[4'-(morfolin-4-carbonil)-3-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z): 531 (M+1)

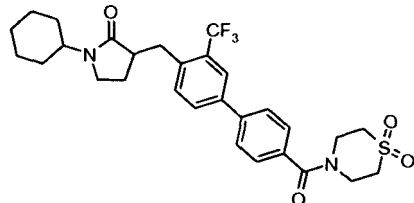
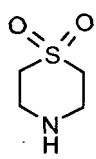
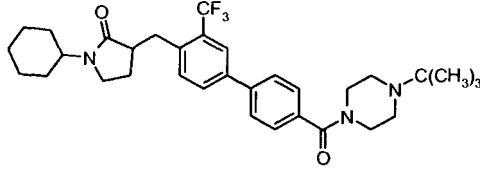
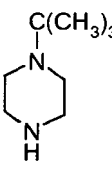
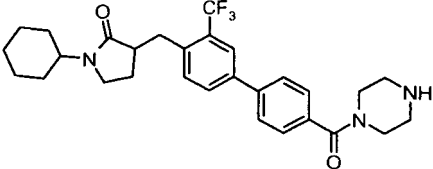
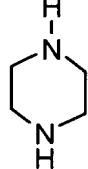
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre químico	Amina	Datos físicos
108	 <p>1-Ciclohexil-3-[3-trifluorometoxi-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z): 597 (M+1)
109	 <p>1-Ciclohexil-3-[4'-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-carbonil)-3-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z): 579 (M+1)
110	 <p>3-[4'-(4-terc-Butil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil]-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z): 586 (M+1)
111	 <p>1-Ciclohexil-3-[4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-3-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z): 565 (M+1)
112	 <p>1-Ciclohexil-3-[4'-(4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z): 576 (M+1)

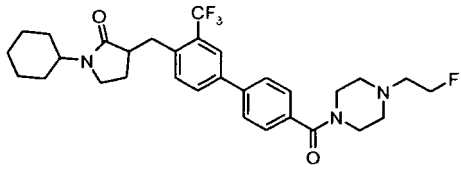
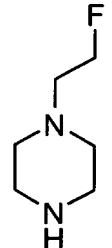
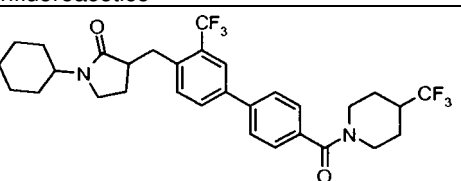
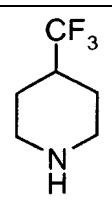
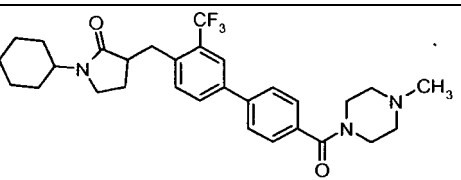
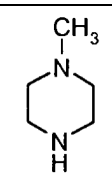
(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre químico	Amina	Datos físicos
113	 <p>1-Ciclohexil-3-[4'-(4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z): 612 (M+1)
114	 <p>3-[4'-(4-Adamantan-2-il-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil]-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/z): 664 (M+1)

5 Tabla 14: Los Ejemplos de la Tabla 14 se pueden preparar esencialmente como se describe en el Ejemplo 3 salvo porque se usa ácido 4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-3'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico (Preparación 88) y la amina se reemplaza por la amina que se indica.

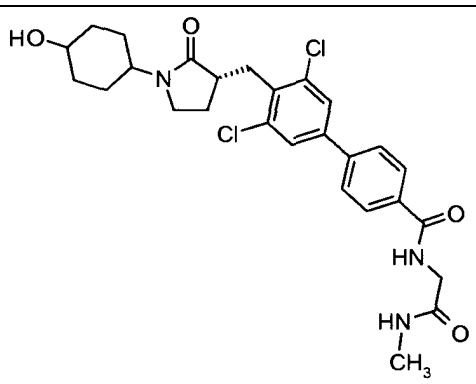
Ejemplo	Estructura y Nombre químico	Amina	Datos físicos
115	 <p>1-Ciclohexil-3-[4'-(1,1-dioxo-1-lambda*6*-tiomorfolin-4-carbonil)-3-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona</p>		EM (m/e): 563 (M+1)
116	 <p>3-[4'-(4-terc-Butil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil]-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético</p>		EM (m/z): 570 (M+1)
117	 <p>1-Ciclohexil-3-[4'-(piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético</p>		EM (m/z): 515 (M+1)

(continuación)

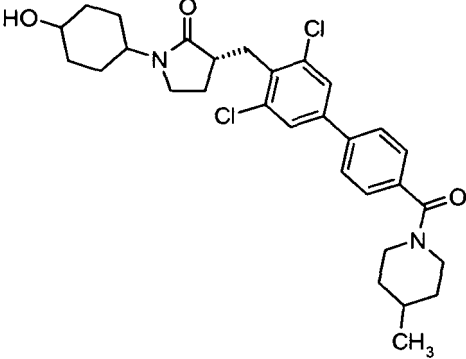
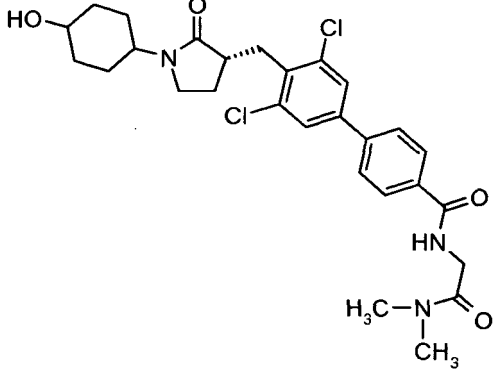
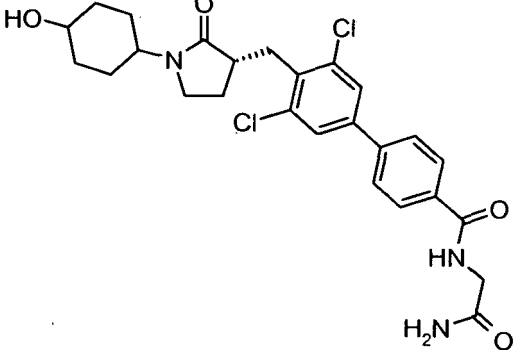
Ejemplo	Estructura y Nombre químico	Amina	Datos físicos
118	 <p>1-Ciclohexil-3-{4'-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-3-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil}-pirrolidin-2-ona trifluoroacético</p>		EM (m/z): 560 (M+1)
119	 <p>1-Ciclohexil-3-[3-trifluorometil-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético</p>		EM (m/z): 581 (M+1)
120	 <p>1-Ciclohexil-3-[4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona ácido trifluoroacético</p>		EM (m/z): 528 (M+1)

Los Ejemplos 116-120 son las sales TFA porque se usa TFA en la purificación por HPLC de fase inversa.

- 5 Tabla 15: Los Ejemplos de la Tabla 15 se pueden preparar esencialmente como se describe en el Ejemplo 3 salvo porque se usa ácido 4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-3'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico (Preparación 88) y la amina se reemplaza por la amina que se indica.

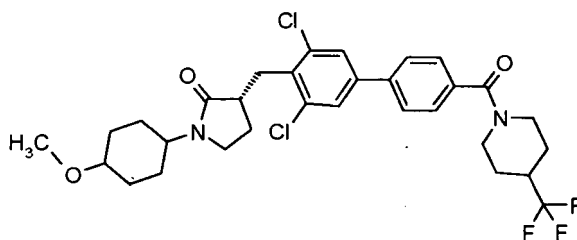
Ejemplo	Estructura y Nombre químico	Preparación	Datos físicos
121	 <p>Metilcarbamoilmetil-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-<i>trans</i>-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico</p>	89	EM (m/z): 533 (M+1)

(continuación)

Ejemplo	Estructura y Nombre químico	Preparación	Datos físicos
122	 <p data-bbox="347 779 975 835">(R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4-metil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-trans-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona</p>	90	EM (m/z): 545 (M+1)
123	 <p data-bbox="347 1279 1038 1357">Dimetilcarbamoilmetil-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-trans-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico</p>	91	EM (m/z): 548 (M+1)
124	 <p data-bbox="347 1756 1038 1816">Carbamoilmetil-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-trans-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico</p>	92	EM (m/z): 520 (M+1)

Ejemplo 125

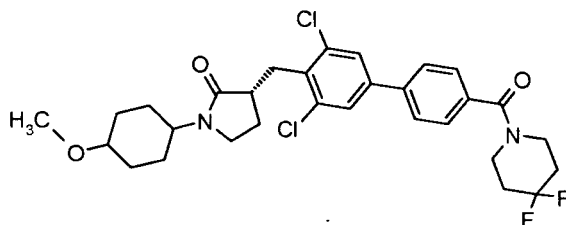
- 5 (R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-trans-1-(4-metoxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona



- 5 Se mezclan ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-*trans*-1-(4-metoxi-ciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico (0,350 g, 0,74 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,216 g, 1,1 mmol), N-metilmorfolina (0,33 ml, 2,95 mmol), hidroxibenzotriazol (0,247 g, 0,74 mmol) y clorhidrato de 4-trifluorometil-piperidina (0,226 g, 1,47 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Se inactiva con HCl 1N y se extrae con acetato de etilo. Se lava el extracto con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra a vacío. Se purifica por cromatografía en columna ultrarrápida recuperando 0,350 g (78%) del compuesto del epígrafe: EM (m/z): 611 (M+).

Ejemplo 126

- 10 (R)-3-[3,5-Dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*trans*-1-(4-metoxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona



El compuesto del epígrafe se prepara esencialmente como se describe en la Preparación 48 partiendo de ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-*trans*-1-(4-metoxi-ciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico y 4,4-difluoropiperazina. EM (m/z): 580 (M+).

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

Ensayo de la enzima 11β-HSD tipo 1

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

Los datos para los compuestos ejemplo ensayo en el ensayo de 11-βHSD1 se muestran a continuación:

Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ de 11-βHSD1 humana (nM)
62		115
92		633

Ensayo de células de músculo liso aórtico humanas

Se cultivan células de músculo liso aórticas humanas primarias (AoSMC) en medio de crecimiento FBS al 5 % hasta un número de pases de 6, después se sedimentan por centrifugación y se resuspenden a una densidad de 9×10^4 células/ml en medio de ensayo FBS al 0,5 % que contiene 12 ng/ml de hTNF α para inducir la expresión de 11 β -HSD1. Las células se siembran en placas de ensayo de cultivo tisular de 96 pocillos a 100 μ l/pocillo (9×10^3 células/pocillo) y se incuban durante 48 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %. Después de la inducción, las células se incuban durante 4 horas a 37 °C, CO₂ al 5 % en medio de ensayo que contiene los compuestos de ensayo y, a continuación, se tratan con 10 μ l/pocillo de cortisona 10 μ M solubilizada en el medio de ensayo, y se incuban durante 16 horas a 37 °C, CO₂ al 5 %. El medio de cada pocillo se transfiere a una placa para su análisis posterior de cortisol usando un inmunoensayo resuelto en el tiempo competitivo de resonancia de fluorescencia. En solución, un conjugado alofocianina (APC)-cortisol y un analito de cortisol libre compiten por unirse a un complejo de anticuerpo anti-cortisol de ratón/Europio ((Eu)-IgG anti-ratón). Los niveles mayores de cortisol libre dan como resultado una disminución de la transferencia de energía desde el Europio-IgG al complejo APC-cortisol, dando como resultado una menor fluorescencia de APC. Las intensidades de fluorescencia para Europio y APC se miden usando un LJL Analyst AD. La excitación de Europio y APC se mide usando filtros de excitación a 360 nm y de emisión a 615 nm y 650 nm, respectivamente. Los parámetros resueltos en el tiempo para Europio eran un tiempo de integración de 1000 μ s con un retraso de 200 μ s. Los parámetros del APC se ajustan a un tiempo de integración de 150 μ s con un retraso de 50 μ s. Las intensidades de fluorescencia medidas por el APC se modifican dividiendo por la fluorescencia de Eu (APC/Eu). Esta proporción se usa después para determinar la concentración de cortisol desconocida, por interpolación, usando una curva patrón de cortisol ajustada con una ecuación logística de 4 parámetros. Estas concentraciones se usan después para determinar la actividad del compuesto representando la concentración frente al % de inhibición, ajustando con una curva de 4 parámetros y presentando la Cl₅₀.

Los ejemplos divulgados en el presente documento demuestran actividad en el ensayo de células de músculo liso aórticas humanas con Cl₅₀ menores de 300 nM. Los datos para los compuestos ejemplo en el ensayo de células de músculo liso aórticas humanas se muestran a continuación:

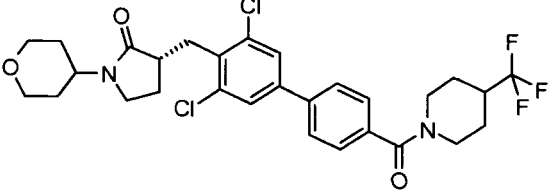
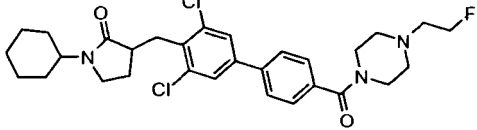
Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
4		
5		

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Cl ₅₀ (nM)
49		11,4
74		6,0
92		36,8
99		72,8

Ensayo de conversión de cortisona aguda *in vivo*

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

Ejemplo	Estructura	% inhibición después de 16 horas (dosis de 10 (mg/kg))
95		80
62		85

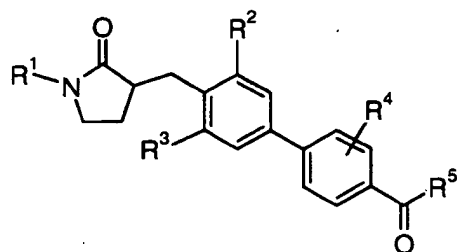
Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología habitual para prepararlas se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical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

La dosificación particular de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo requerida para constituir una cantidad eficaz de acuerdo con la presente invención dependerá de las circunstancias particulares de las afecciones a tratar. Consideraciones tales como dosificación, vía de administración y frecuencia de dosificación las decide mejor el médico encargado. En general, los intervalos de dosis aceptados y eficaces para administración oral o parenteral serán de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, que se traduce en aproximadamente 6 mg a 600 mg y, más de forma típica, de 30 mg a 200 mg para pacientes humanos. Dichas dosificaciones se administrarán a un paciente que necesite tratamiento de una a tres veces cada día, o tan a menudo como sea necesario para tratar eficazmente una enfermedad seleccionada de las descritas en el presente documento.

Un experto en la técnica de preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y modo de administración apropiados, dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o afección a tratar, la fase del trastorno o afección y otras circunstancias pertinentes. (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Co. (1990)). Los compuestos reivindicados en el presente documento se pueden administrar por diversas vías. Para efectuar el tratamiento de un paciente que sufre o que está en riesgo de desarrollar los trastornos descritos en el presente documento, se puede administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cualquier forma o modo que haga al compuesto biodisponible en una cantidad eficaz, incluyendo las vías oral y parenteral. Por ejemplo, los compuestos activos se pueden administrar por vía rectal, por vía oral, por inhalación, o por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intranasal, rectal, ocular, tópica, sublingual, bucal, u otras vías. La administración oral puede ser preferida para el tratamiento de los trastornos descritos en el presente documento. En los casos en los que la administración oral sea imposible o no sea preferida, la composición puede hacerse disponible en una forma adecuada para administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular.

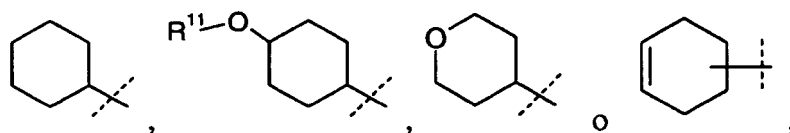
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto estructuralmente representado por la fórmula:



5 en la que:

R¹ es



en los que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R¹ en la fórmula I;

R² es

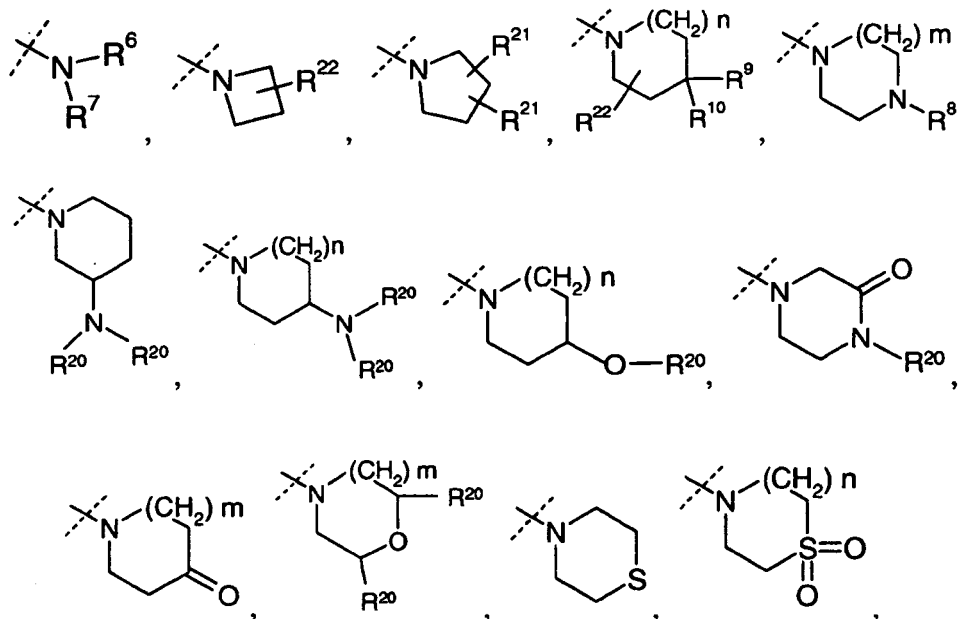
10 -H, -halógeno, -CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -O-CH₃ (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

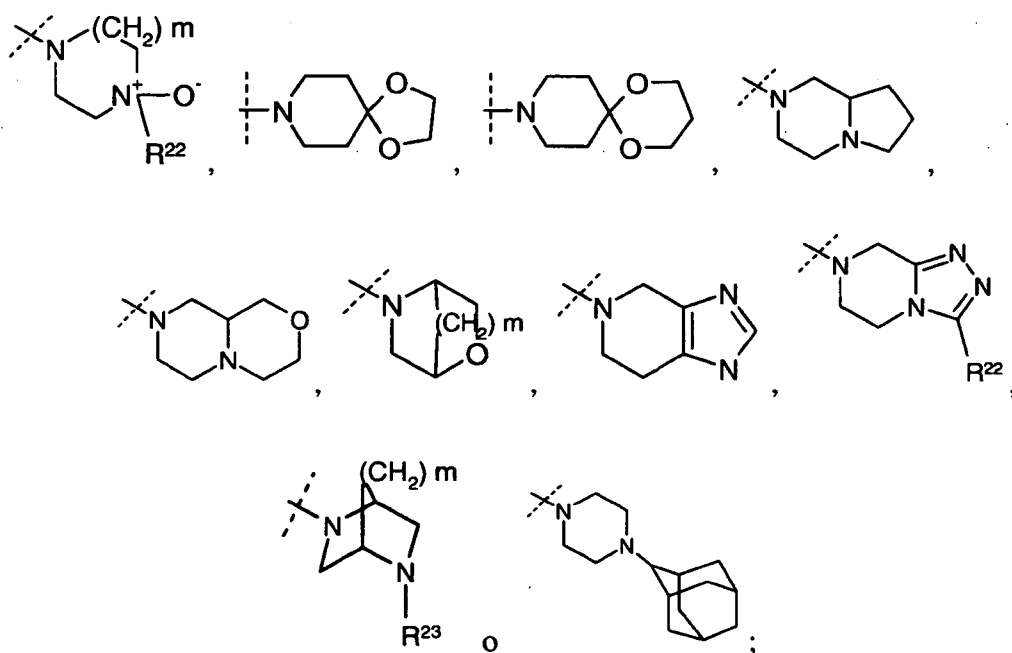
R³ es

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

15 R⁴ es -H o -halógeno;

R⁵ es



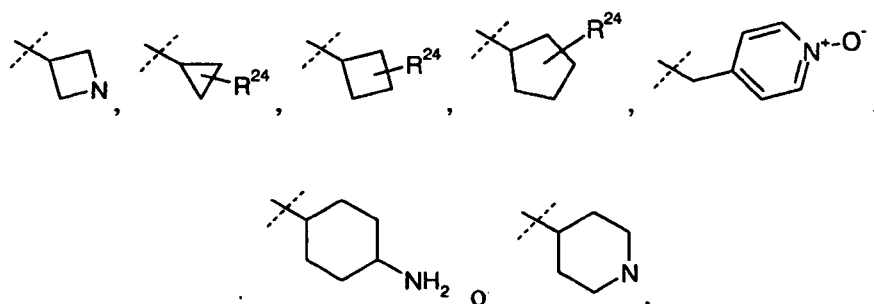


en los que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R^5 en la fórmula I;

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

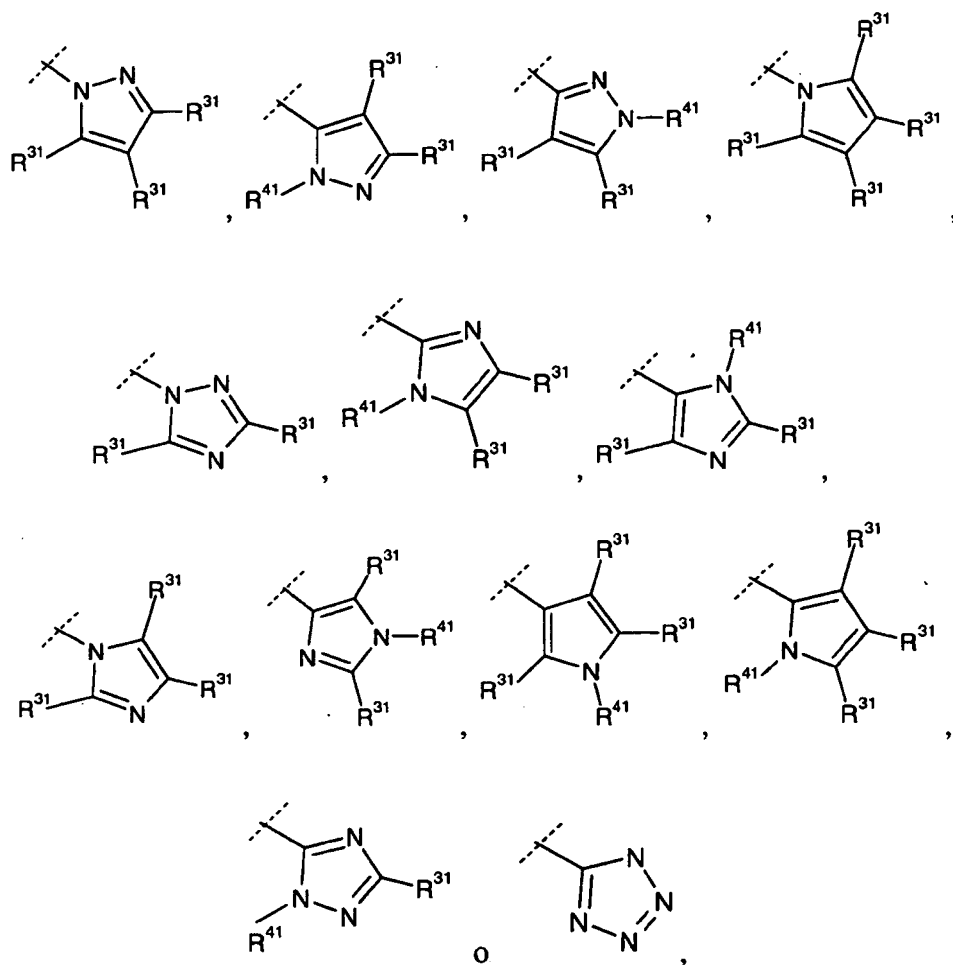
R^6 es

-H, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₁-C₃)-O- R^{20} , -alquil (C₁-C₃)-pirrolidinilo, fenilo, -HET¹, -HET², -CH₂-fenilo, -CH₂-HET¹, -CH₂-HET², -alquil (C₁-C₃)-N(R^{20})(R^{20}), -alquil (C₁-C₃)-N⁺(O⁻)(CH₃), -alquil (C₁-C₃)-C(O)N(R^{41})(R^{41}), -CH(C(O)OH)(CH₂OR²⁰), -CH(C(O)OH)(CH₂N(R^{20})(R^{20})), -alquil (C₁-C₃)-C(O)O- R^{20} ,

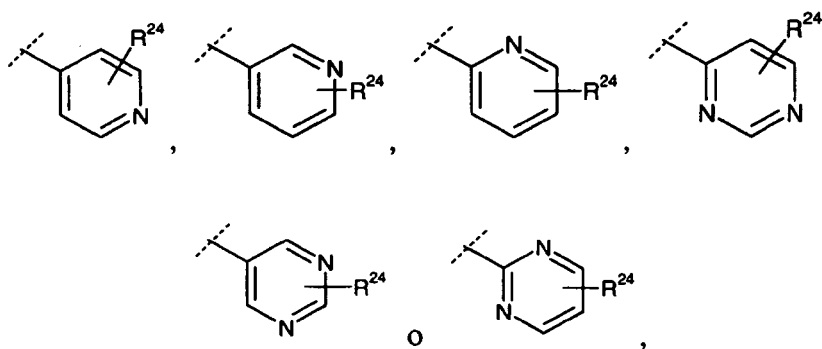


en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por R^6 ;

HET¹ es



en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por HET¹;
HET² es



5

en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por HET²;
R⁷ es

-H, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -alquil (C₁-C₃)-O-R²⁰;

R⁸ es

10

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

-alquil (C₁-C₃)-O-R²⁰, -C(O)-alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)O-alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);

R⁹ es

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

R¹⁰ es, independientemente en cada aparición, -H, o -halógeno;

5 R¹¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -CH₃ o -CH₂-CH₃;

R²⁰ es, independientemente en cada aparición, -H, o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

10 R²² es, independientemente en cada aparición, -H, o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²³ es, independientemente en cada aparición, -H, -alquilo (C₁-C₄), o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄);

R²⁴ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

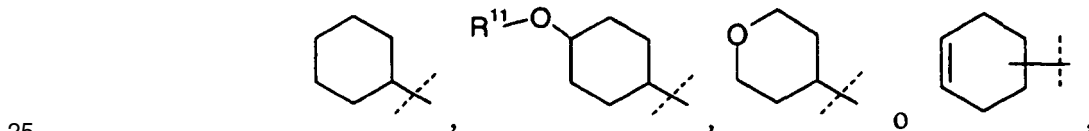
15 R³¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

20 R⁴¹ es, independientemente en cada aparición, -H, o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); con la condición de que el compuesto no sea ácido {[3'-cloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbon-il]-amino}-acético, ácido 4-[[3'-cloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-amino]-butírico, piperidin-4-ilamida del ácido 3'-cloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico, o 3-[3-cloro-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que:

R¹ es



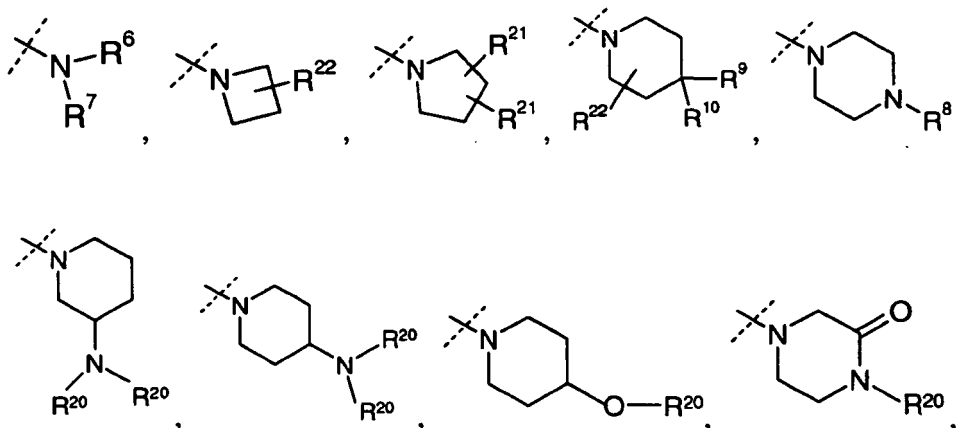
en los que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R¹ en la fórmula I;

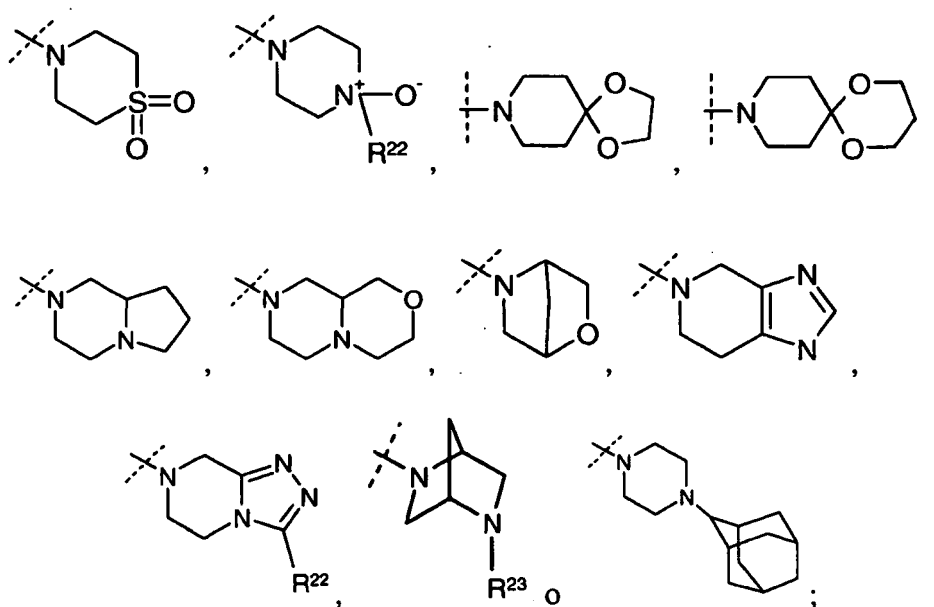
R² es -halógeno;

R³ es -halógeno;

R⁴ es -H o -halógeno;

30 R⁵ es

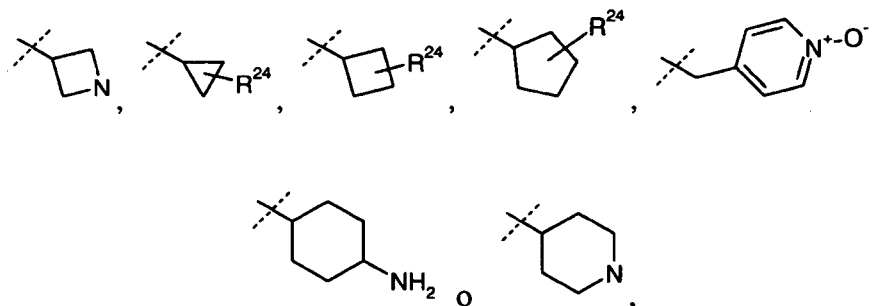




en los que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R^5 en la fórmula I;

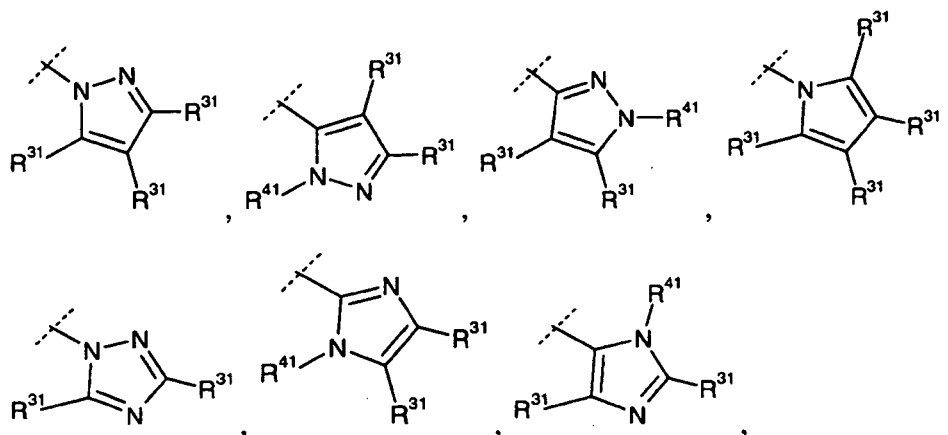
R^6 es

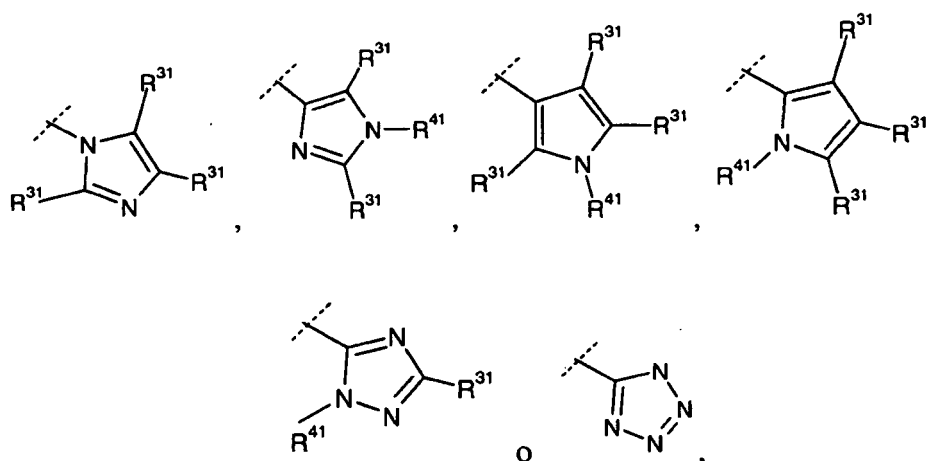
- 5 -H, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -alquil (C₁-C₃)-O- R^{20} , -alquil (C₁-C₃)-pirrolidinilo, fenilo, -HET¹, -HET², -CH₂-fenilo, -CH₂-HET¹, -CH₂-HET², -alquil (C₁-C₃)-N(R^{20})(R^{20}), -alquil (C₁-C₃)-N⁺(O)(CH₃), -alquil (C₁-C₃)-C(O)N(R^{41})(R^{41}), -CH(C(O)OH)(CH₂OR²), -CH(C(O)OH)(CH₂N(R^{20})(R^{20})), -alquil (C₁-C₃)-C(O)O- R^{20} ,



- 10 en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por R^6 ;

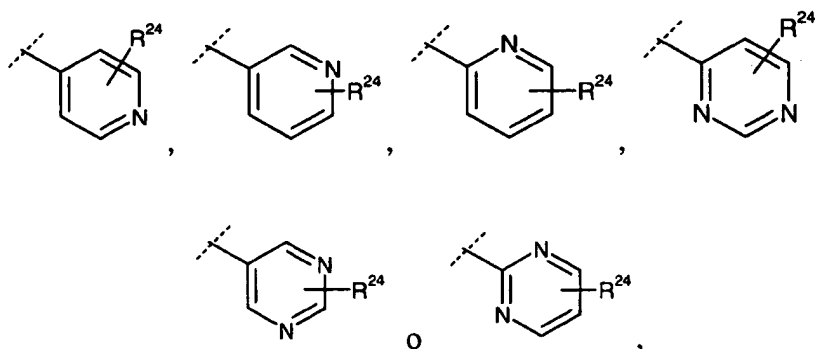
HET¹ es





en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por HET¹;

HET² es



5 en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por HET²;

R⁷ es

-H, -alquilo (C₁-C₃) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -alquil (C₁-C₃)-O-R²⁰;

R⁸ es

10 -H, -OH, -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos) -alquil (C₁-C₃)-O-R²⁰, -C(O)-alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), -C(O)O-alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos), o -C(O)-N(R²⁰)(R²⁰);

R⁹ es

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

15 R¹⁰ es, independientemente en cada aparición, -H o -halógeno;

R¹¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -CH₃, o -CH₂-CH₃;

R²⁰ es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

20 R²¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₄) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²² es, independientemente en cada aparición, -H, o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos);

R²³ es, independientemente en cada aparición, -H, -alquilo (C₁-C₄), o -C(O)O-alquilo (C₁-C₄);

R²⁴ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido

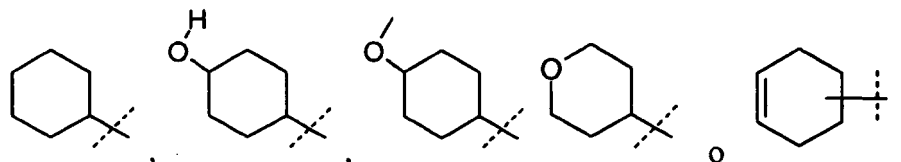
con 1 a 3 halógenos);

R³¹ es, independientemente en cada aparición, -H, -halógeno, o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); y

5 R⁴¹ es, independientemente en cada aparición, -H o -alquilo (C₁-C₆) (opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que:

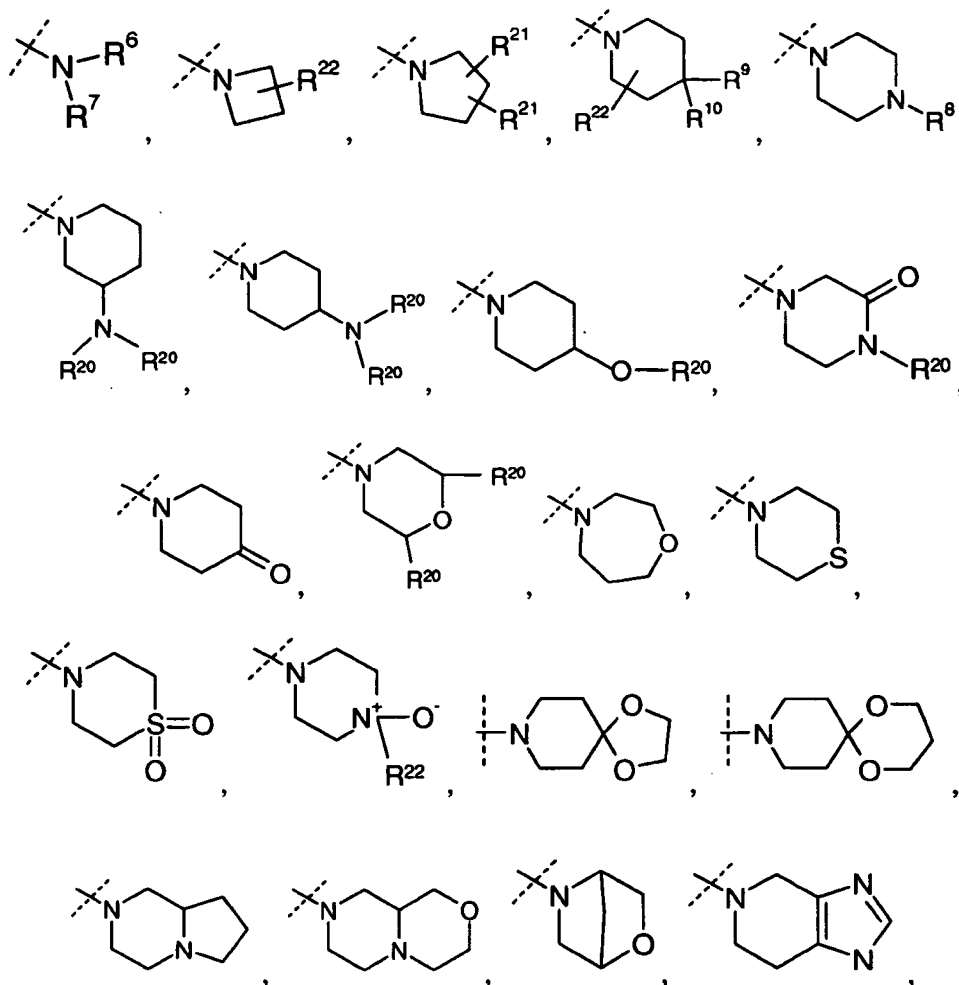
R¹ es



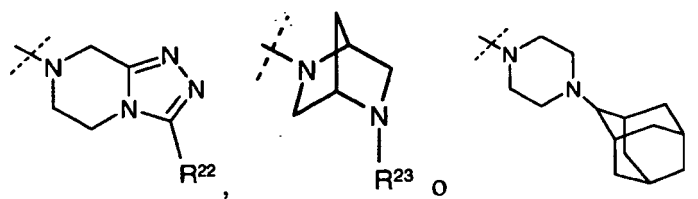
en los que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R¹ en la fórmula I;

10 R² es -cloro; R³ es -cloro; R⁴ es -H o -flúor;

R⁵ es



15

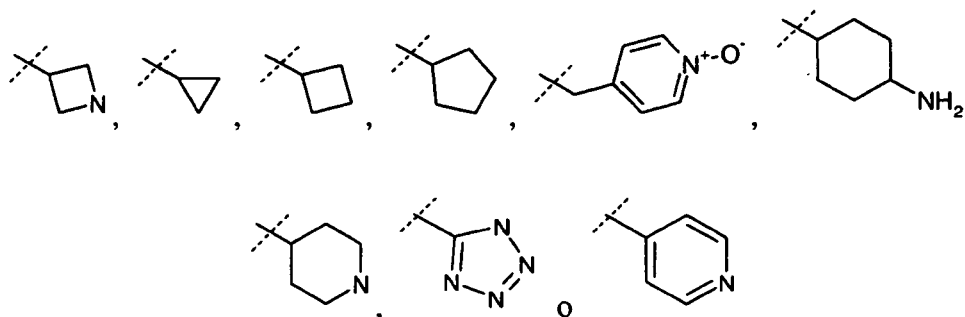


en los que la línea de trazos representa el punto de unión a la posición R⁵ en la fórmula I;

R⁶ es

5

-H, -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH₂-CF₃, -C(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-OH, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-pirrolidinilo, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-NH₂, -CH₂-C(O)OH,



en los que la línea de trazos indica el punto de unión a la posición indicada por R⁶;

R⁷ es -H, -CH₃, o -CH₂-CH₂-O-CH₃;

10

R⁸ es -H, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-O-H, -CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂F, -CH₂-CF₃, -C(O)CH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, o -C(O)O-CH₃;

R⁹ es -H, -flúor, o -CF₃; R¹⁰ es -H o -flúor; R¹¹ es -H o -CH₃;

R²⁰ es, independientemente en cada aparición, -H o -CH₃;

R²¹ es, independientemente en cada aparición, -H o -flúor;

R²² es, independientemente en cada aparición, -H, -CH₃, o -CF₃; y

15

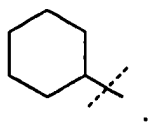
R²³ es -H;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

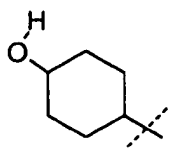
4. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es -cloro, -flúor, o -bromo, y R³ es -cloro, -flúor, o -bromo.

20

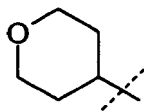
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es



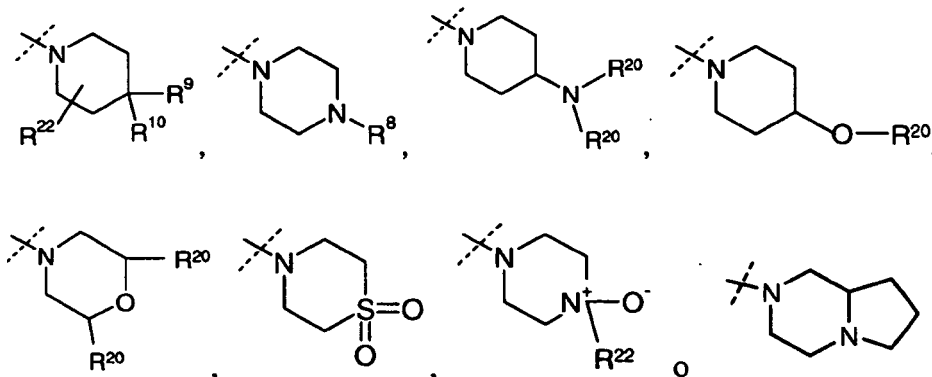
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es



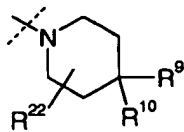
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es



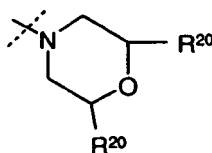
5 8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es



9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es

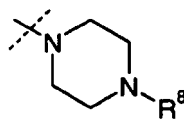


10 10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es



11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es

15



12. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:

amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-3-fluoro-bifenil-4-carboxílico;

20

sal clorhidrato de 1-ciclohexil-3-{3,5-dicloro-4'-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil}-pirrolidin-2-ona;

1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;

1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;

- bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
- 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- (2-pirrolidin-1-il-etil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
- 5 (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
- (2-dimetilamino-etil)-metil-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
- 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-etil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- 10 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- (2-hidroxietil)-metil-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
- 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(tiomorfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- (2,2,2-trifluoro-etil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-1-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
- 15 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- metilamida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
- dimetilamida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
- isopropilamida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
- etilamida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
- 20 (piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
- ciclopropilamida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
- ciclobutilamida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
- 3-[4'-(azetidín-1-carbonil)-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil]-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona;
- bis-(2-hidroxi-etil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
- 25 1-[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-piperidin-4-ona;
- (2H-tetrazol-5-il)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
- (4-amino-ciclohexil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4-[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-piperazin-1-carboxílico;
- 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(hexahidro-pirrol[1,2a]pirazin-2-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- 30 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(hexahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(hexahidro-pirrol[1,2-a]pirazin-2-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- éster terc-butílico del ácido 5-[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxílico;
- 35 ácido ciclopentil 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
- 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(pirrolidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- ácido {[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-amino}-acético;

- ácido (S)-2-[[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-amino]-3-hidroxi-propiónico;
 ácido (R)-2-[[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-amino]-3-hidroxi-propiónico;
 ácido 2-[[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-amino]-3-dimetilamino-propiónico;
- 5 metil-(1H-tetrazol-5-il)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
 3-[4'-(4-terc-butyl-piperazin-1-carbonil)-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil]-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona;
 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(3-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
 clorhidrato de 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- 10 azetidín-3-ilamida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
 (3-amino-ciclohexil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
 (4-amino-ciclohexil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
- 15 *N*-óxido de (2-dimetilamino-etil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
 (1-oxi-piridin-4-ilmetil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
 3-[4'-(4-acetil-piperazin-1-carbonil)-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil]-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona;
 amida del ácido 4-[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-piperazin-1-carboxílico;
 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(1,1-dioxo-1-lambda*6*-tiomorfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- 20 (2-amino-etil)-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
 piperidin-4-ilamida del ácido 3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carboxílico;
 4-[3',5'-dicloro-4'-(1-ciclohexil-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil)-bifenil-4-carbonil]-1-metil-piperazin-2-ona;
 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- 25 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(1*S*,4*S*)-5-isopropil-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
 clorhidrato de 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
 clorhidrato de 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- 30 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-metil-4-oxi-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-metil-4-oxi-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-isopropil-4-oxi-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- 35 sal clorhidrato de 3-[3,5-dicloro-4'-(4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
 3-[3,5-dicloro-4'-(1,1-dioxo-1-lambda*6*-tiomorfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
 3-[3,5-dicloro-4'-(1,1-dioxo-1-lambda*6*-tiomorfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
- 40 clorhidrato de (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*cis*-1-(4-hidroxi-

- ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
- (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
- 5 clorhidrato de (R)-3-[4'-(4-terc-butil-piperazin-1-carbonil)-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil]-*cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
- (R)-3-[3,5-dicloro-4'-([1,4]oxazepan-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
- (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
- (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(3,3-difluoro-pirrolidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
- (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-metoxi-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
- 10 (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(2,6-*cis*-dimetil-morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
- clorhidrato de (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
- (R)-3-[3,5-dicloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-*cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
- 15 (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]heptano-5-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
- (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
- (R)-3-[3,5-dicloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-*trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
- 20 (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
- clorhidrato de (R)-3-[3,5-dicloro-4'-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-*trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
- clorhidrato de (R)-3-[4'-(4-terc-butil-piperazin-1-carbonil)-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil]-*trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
- 25 (R)-1-ciclohex-3-enil-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- (R)-3-[3,5-dicloro-4'-[4-(2-fluoro-etil)-4-oxi-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-*cis*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
- (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(1,1-dioxo-1-lambda*6*-tiomorfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
- 30 (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona;
- (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona;
- (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona;
- (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(morfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona;
- 35 (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona;
- (R)-3-[3,5-dicloro-4'-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona;
- (R)-3-[3,5-dicloro-4'-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona;
- (R)-3-[4'-(4-adamantan-2-il-piperazin-1-carbonil)-3,5-dicloro-bifenil-4-ilmetil]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona;
- 40 (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona;
- (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;

- 1-ciclohexil-3-[4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- 1-ciclohexil-3-[4'-(4-isopropil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- 1-ciclohexil-3-[4'-(morfolin-4-carbonil)-3-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- 1-ciclohexil-3-[3-trifluorometoxi-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- 5 1-ciclohexil-3-[4'-(1,1-dioxo-1,6-tiomorfolin-4-carbonil)-3-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- 3-[4'-(4-terc-butil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil]-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona;
- 1-ciclohexil-3-[4'-(4,4-difluoro-piperidin-1-carbonil)-3-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- 1-ciclohexil-3-[4'-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-3-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- 1-ciclohexil-3-[4'-[4-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-3-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- 10 3-[4'-(4-adamantan-2-il-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometoxi-bifenil-4-ilmetil]-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona;
- 1-ciclohexil-3-[4'-(1,1-dioxo-1- λ^6 -tiomorfolin-4-carbonil)-3-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona;
- 3-[4'-(4-terc-butil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil]-1-ciclohexil-pirrolidin-2-ona;
- 1-ciclohexil-3-[4'-(piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona, ácido trifluoroacético;
- 1-ciclohexil-3-[4'-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-3-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona, ácido trifluoroacético;
- 15 1-ciclohexil-3-[3-trifluorometil-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona, ácido trifluoroacético;
- 1-ciclohexil-3-[4'-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-3-trifluorometil-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona, ácido trifluoroacético;
- 20 metilcarbamoilmetil-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-*trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico;
- (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-metil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-*trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-pirrolidin-2-ona;
- dimetilcarbamoilmetil-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-*trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico; y
- 25 carbamoilmetil-amida del ácido 3',5'-dicloro-4'-[(R)-*trans*-1-(4-hidroxi-ciclohexil)-2-oxo-pirrolidin-3-ilmetil]-bifenil-4-carboxílico,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. Un compuesto según la reivindicación 1 que es 1-ciclohexil-3-[3,5-dicloro-4'-[4-(2-fluoro-etil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-ilmetil]-pirrolidin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 14. Un compuesto según la reivindicación 1 que es (R)-3-[3,5-dicloro-4'-(4-trifluorometil-piperidin-1-carbonil)-bifenil-4-ilmetil]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-pirrolidin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 35 16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.
17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de diabetes, síndrome metabólico, obesidad, hiperglucemia, aterosclerosis, cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular, neuropatía y curación inapropiada de heridas.
- 40 18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de diabetes tipo 2.